



ESTRATEGIAS PARA LA ERRADICACIÓN MUNDIAL DE LA HEPATITIS VIRAL CRÓNICA PARA EL 2030

(STRATEGIES FOR THE ERADICATION OF GLOBAL CHRONIC VIRAL HEPATITIS IN 2030)

Edgardo Mengual-Moreno¹ <https://orcid.org/0000-0002-9872-5186>, Maribel Lizarzábal-García² <https://orcid.org/0000-0002-6185-5163> y Orlando J. Penalzoza³ <https://orcid.org/0000-0002-0136-2965>

¹Laboratorio de Investigaciones Gastrointestinales. Instituto de Investigaciones Biológicas “Doctores Orlando Castejón y Haydée V. Castejón”. Facultad de Medicina. Universidad de Zulia. Maracaibo, Venezuela.

²Postgrado de Gastroenterología. Facultad de Medicina, Universidad de Zulia, Venezuela. Maracaibo, Venezuela.

³Staff Physician at the Hepatitis Care Center. Department of Medicine. Infectious Disease Division. Lehigh Valley Health Network. Allentown. Pennsylvania. USA. Assistant Professor of Medicine. Morsani College of Medicine. USF (SELECT Program)

2477-9172 / 2550-6692 Derechos Reservados © 2020 Universidad Técnica de Ambato, Carrera de Enfermería. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons, que permite uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original es debidamente citada.

Recibido: 25 de julio 2020

Aceptado: 30 de agosto 2020

RESUMEN

Los virus de hepatitis B (VHB), C (VHC) y D (VHD); producen hepatitis viral crónica (HVC) responsable de 1.4 millones de muertes por cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular. La Organización Mundial de la Salud, adoptó estrategias para la eliminación del VHC para el año 2030. La vacunación contra el VHB reduce el 80% de muertes, previene la HVC por VHB, VHD y el carcinoma hepatocelular. La prevención de la transmisión vertical es una estrategia 90% útil para detener la HVC en hijos de madres infectadas con el VHB. El uso apropiado de inyecciones, pesquijaje adecuado de la sangre de donantes y la selección restrictiva de donantes disminuye el riesgo de VHC. Las medidas de reducción de daño de HVC consisten en proporcionar jeringas estériles a adictos, prevención de accidentes por pinchazos en personal de salud, introducción de dispositivos de seguridad para la prevención de lesiones punzantes, vacunación de todos los trabajadores de la salud y profilaxis posterior a accidentes laborales. El diagnóstico correcto de VHB permitirá instaurar el tratamiento disponible no curativo, mientras que la terapia antiviral de acción directa cura la hepatitis C. El uso de preservativos y nuevos métodos diagnósticos podrían ser estrategias útiles de prevención de HVC.

Palabras claves: hepatitis B, hepatitis C, hepatitis D, hepatitis viral crónica, cirrosis hepática, erradicación.

ABSTRACT

Chronic viral hepatitis (CVH) associated with Hepatitis B (HBV), C (HCV) and D (HDV) viruses are responsible for 1.4 million deaths from liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The World Health Organization has implemented strategies for the elimination of HCV by 2030. Vaccination against HBV reduces 80% of deaths and prevents CVH associated with HBV, HDV, and hepatocellular carcinoma. The prevention of perinatal vertical transmission is the most appropriate strategy to avoid CVH by 90% in children of HBV infected mothers. The use of injections appropriately, the screening of blood from donors, and restrictive donor selection decrease the risk of HCV. CVH harm reduction consist of providing sterile syringes to people who inject drugs (PWID), prevention of accidental puncture in health personnel, introduction of safety devices for the prevention of puncture injuries, vaccination against HBV of all health workers and post-exposure prophylaxis after work related accidents. The correct diagnosis of HBV, will allow the introduction of available non-curative treatment, while direct-acting antiviral therapy cures hepatitis C. The use of condoms and new diagnostic methods could be useful strategies for preventing HCV.

Keywords: hepatitis B, hepatitis C, hepatitis D, chronic viral hepatitis, liver cirrhosis, eradication.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis viral crónica consiste en la inflamación persistente del hígado producida por los virus de hepatitis B (VHB), virus de hepatitis C (VHC) y virus de hepatitis D (VHD), que provocan cirrosis hepática, insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular, estas enfermedades hepáticas representan un problema de salud pública mundial, debido a que afectan a millones de personas y se asocia a elevada morbilidad y mortalidad. En la mayoría de los casos, estos virus no producen síntomas, pasan desapercibidos y cuando aparecen los síntomas el paciente tiene cirrosis hepática avanzada (1).

Las hepatitis virales crónicas ocasionan 1.4 millones de muertes en el mundo, mayor a lo reportado por la infección del Virus de Inmunodeficiencia Humana y el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (VIH/SIDA) (2), se estima que existen en el mundo, 257 millones personas infectadas con el VHB, 71.1 millones infectados por el VHC, 15 millones de infectados por VHD, con 880 mil muertes por el VHB y 700 mil muertes por el VHC (3-5). El VHB es un virus ADN, que se transmite por vía sexual, parenteral (inyecciones, tatuajes y sangre) y vertical (transmisión madre-hijo durante el parto). El VHC es un virus ARN se transmite principalmente por vía parenteral (transfusión de hemoderivados, inyecciones relacionadas con la atención médica y el uso de drogas endovenosas (6). En contraste, el VHD es un virus ARN defectuoso que requiere antígeno de superficie de VHB (Coinfección o superinfección con VHB), se transmite por vía sexual, parenteral y vertical, afecta a casi 65 millones de personas en el mundo y tienen un mayor riesgo de desarrollar cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular (7).

Existe vacuna para la prevención del VHB y VHB/VHD, así como tratamientos antivirales que evitan la progresión de cirrosis hepática, pero aún no existen tratamientos curativos (8). El tratamiento antiviral de acción directa cura la hepatitis crónica por VHC, pero en los momentos actuales tan solo el 20% de las personas son diagnosticadas y aproximadamente el 10-15% son tratadas (9).

En el año 2016, diferentes países miembros de la Organización Mundial de la Salud (OMS), adoptaron en la Asamblea Mundial de Salud estrategias globales para la eliminación de la hepatitis viral crónica para el año 2030 (10). El objetivo de la OMS es descender la incidencia de hepatitis a 0.9 millones de casos y reducir las muertes anuales por hepatitis a 0.5 millones, por

medio de 11 estrategias centrales de intervención basadas en la evidencia científica actualizada disponible.

DESARROLLO

Vacunación contra la hepatitis b

La OMS recomienda, el uso de vacuna monovalente contra el VHB dentro de las 24 horas posteriores al nacimiento, luego completar las dosis de acuerdo al programa de vacunación (11). Un importante estudio donde se empleó un modelo matemático para determinar el impacto de la vacuna contra VHB, demostró que la inclusión de esta vacuna en los programas nacionales de inmunización infantil podría prevenir más del 80% de las muertes relacionadas con cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular (12).

En Taiwán, la implementación del programa de vacunación masiva contra el VHB, redujo en forma significativa el número de individuos infectados crónicos y la incidencia anual de carcinoma hepatocelular (13). La vacunación contra el VHB, también evita la transmisión del VHD, principalmente en los grupos de alto riesgo como profilaxis efectiva (14).

Los adultos con alto riesgo para adquirir el VHB deben recibir las 3 dosis de la vacuna contra el VHB en intervalo de 0, 1 y 6 meses. Las personas en riesgo de exposición sexual incluyen parejas sexuales de individuos con infección crónica por VHB, sexualmente activos, promiscuos y hombres homosexuales, también, aquellos con riesgo de exposición parenteral o percutáneo como drogadictos, contacto con familiares con infección crónica por VHB, trabajadores de la salud y seguridad pública, pacientes con enfermedad renal terminal en hemodiálisis. Otros que deben recibir la vacuna incluyen pacientes con enfermedades hepáticas crónicas y pacientes con infección por VIH/SIDA (15).

La seguridad y protección a largo plazo de la vacuna contra VHB ha sido demostrada en múltiples estudios que demuestran protección a largo plazo, aproximadamente 30 años (16). La contraindicación absoluta es la hipersensibilidad a algún componente de la vacuna (17). Las vacunas monovalentes y combinadas, proporcionan tasas de seroprotección similar (18). La Agencia Federal de Medicamentos y Alimentos (FDA) de Estados Unidos aprobó recientemente una vacuna de dos dosis contra VHB para individuos mayores de 18 años (19). En la **Tabla 1**, se detallan las vacunas de hepatitis B disponibles según su composición y presentación.

Tabla 1. Vacunas de hepatitis B según composición y presentación (11)							
Nombre (Laboratorio)	Composición				Presentación/vía	Edad de administración	
Vacunas monovalentes							
Engerix B® 10 mcg (GSK)	10 mcg	de	HBsAg	(recombinante)	Jeringa precargada 0,5 ml	Desde el nacimiento hasta los 15 años	
	Hidróxido		de	aluminio	IM		
	Levadura						
Engerix B® 20 mcg (GSK)	20 mcg	de	HBsAg	(recombinante)	Jeringa precargada 1 ml	≥16 años	
	Hidróxido		de	aluminio	IM		
	Levadura						
Fendrix® (GSK)	20 mcg	de	HBsAg	(recombinante)	Jeringa precargada 0,5 ml	≥15 años con insuficiencia renal	
	AS04C,	de	fosfato	de	IM		
	Levadura			aluminio			
HBVAXPRO® 5 mcg (Sanofi Pasteur MSD)	5 mcg	de	HBsAg	(recombinante)	Jeringa precargada 0,5 ml	Desde el nacimiento hasta los 15 años	
	Sulfato hidroxifosfato	de	aluminio amorfo		IM		
	Formaldehído						

HBVAXPRO® 10 mcg (Sanofi Pasteur MSD)	10 mcg de HBsAg (recombinante) Sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo Formaldehído	Jeringa precargada 1 ml IM	≥16 años
HBVAXPRO® 40 mcg (Sanofi Pasteur MSD)	40 mcg de HBsAg (recombinante) Sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo Formaldehído	Jeringa precargada 1 ml IM	Adultos en prediálisis y diálisis
Vacunas combinadas polivalentes			
Hexyon® (Sanofi Pasteur)	10 mcg de HBsAg (recombinante); toxoides tetánico y diftérico; proteínas de <i>B. pertussis</i> : toxoide y HAF; virus de la polio inactivados y polisacárido capsular de Hib conjugado con toxoide tetánico Hidróxido de aluminio, neomicina, estreptomina, polimixina B, formaldehído y glutaraldehído	Jeringa precargada 0,5 ml IM	≥6 semanas hasta 24 meses
Infanrix Hexa® (GSK)	10 mcg de HBsAg (recombinante); toxoides tetánico y diftérico; proteínas de <i>B. pertussis</i> : toxoide, HAF y PRN; virus de la polio inactivados, polisacárido capsular de Hib conjugado con toxoide tetánico Hidróxido y fosfato de aluminio, neomicina y polimixina B Levadura	Jeringa precargada 0,5 ml para reconstituir con Hib liofilizado IM	≥6 semanas hasta 36 meses
Vaxelis® (MSD)	10 mcg de HBsAg (recombinante), toxoides tetánico y diftérico: proteínas de <i>B. pertussis</i> : toxoide, HAF, PRN y FIM; virus de la polio inactivados, polisacárido capsular de Hib conjugado con proteína de meningococo Fosfato de aluminio, neomicina, estreptomina y polimixina B, formaldehído y glutaraldehído Levadura	Jeringa precargada 0,5 ml IM	≥6 semanas hasta 15 meses
Combinada con hepatitis A			
Twinrix® Adultos (GSK)	20 mcg de HBsAg (recombinante) y virus inactivados de hepatitis A Hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio, neomicina	Jeringa precargada 1 ml IM	≥16 años
Twinrix® Pediátrico (GSK)	10 mcg de HBsAg (recombinante) y virus inactivados de hepatitis A Hidroxido de aluminio, fosfato de aluminio, Neomicina	Jeringa precargada 0,5 ml IM	≥1 año hasta los 15 años

IM: intramuscular, FIM: fimbrias tipos 2 y 3, HAF: hemaglutinina filamentosas, PRN: pertactina, HBsAg: antígeno de superficie del virus de Hepatitis B

Prevención de la transmisión vertical de la hepatitis b

La transmisión vertical o también llamada transmisión madre-hijo del VHB durante el embarazo o periodos perinatales, es reconocida como la etapa más importante para la prevención de la infección crónica por el VHB. Existen tres posibles vías de transmisión: intrauterina (transplacentaria), intraparto (durante el parto) y postparto con el cuidado materno o mediante la lactancia materna. Estudios demuestran que los recién nacidos producto de madres infectadas por VHB tienen hasta el 90% de probabilidad de convertirse en portadores crónicos. En tal sentido, la prevención eficaz de la transmisión vertical del VHB a través de la vacuna, es una estrategia importante para detener la infección crónica por el VHB (20).

La determinación del antígeno de superficie (HBsAg) es la principal prueba de laboratorio para pesquiasaje materna de infección por VHB, debe solicitarse en la primera visita prenatal y en cada embarazo, independientemente de la vacunación

previa contra el VHB o los resultados negativos anteriores (21). Se recomienda determinar carga viral (ADN del VHB) y HBeAg séricos, en las embarazadas que resulten positivas para HBsAg (22). En la Figura 1, se muestra el algoritmo de manejo de la prevención de la transmisión vertical de la hepatitis B.

Los niveles elevados de ADN del VHB en el suero de 6 log₁₀ copias/ml (5.3 log₁₀ UI/ml) y la positividad del antígeno e (HBeAg) en madres embarazadas son factores claves que indican riesgo de transmisión vertical (23). La OMS sugiere que los recién nacidos de madres HBSAg positivas deben recibir tanto inmunidad activa (vacuna contra el VHB), como inmunidad pasiva (Inmunoglobulina anti-VHB [HBIG]), dentro de las 12 horas posteriores al parto y el proceso completo de inmunoprofilaxis que incluye dos dosis más de la vacuna contra el VHB, al mes y 6 meses después del nacimiento. Este es un procedimiento estándar y 90% eficaz para el manejo de recién nacido de madres con hepatitis crónica por VHB (24). Sin embargo, algunos estudios demuestran que cuando no se

dispone de HBIG, la vacunación previene la aparición de infección crónica por el VHB en 66-90% (25). La evidencia científica sugiere utilizar alternativamente la vacuna contra VHB sola, en entornos donde las restricciones financieras impiden el uso de HBIG (26).

El tratamiento con análogos de nucleósidos/nucleótidos ha demostrado ser útiles y seguros en el tercer trimestre del embarazo, para reducir la incidencia de la transmisión materna fetal en mujeres embarazadas con elevada carga viral de ADN

VHB y positividad de HBeAg (27). Estudios indican que la tasa de fracaso de la inmunoprofilaxis en recién nacidos de madres con HBeAg positivo y ADN VHB elevado es de 8-32% (28). Se recomienda que la terapia antiviral se aplique a mujeres embarazadas, con carga viral elevada ADN del VHB $>6 \log_{10}$ copias/ml ($5.3 \log_{10}$ UI/ml). Los antivirales orales como lamivudina (29), telbivudina (30) y tenofovir (31); son opciones disponibles para madres embarazadas con infección por VHB a partir de las 28-32 semanas de gestación.

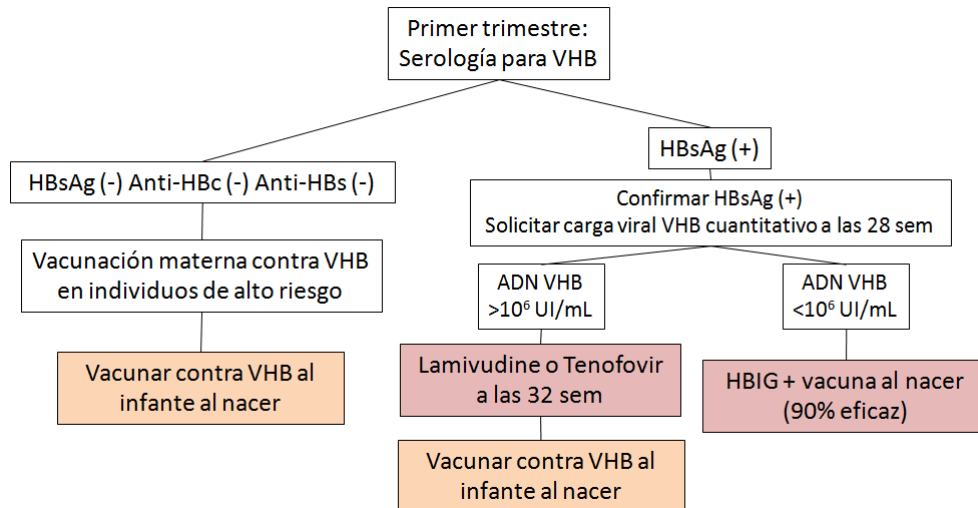


Figura 1. Algoritmo de manejo de la prevención de la transmisión vertical de la hepatitis B (32).

Uso apropiado de inyecciones

El uso racional y apropiado de inyecciones en entornos hospitalarios, reduce la aparición de infecciones por VHB, VHC y VIH (33). Se han logrado avances sustanciales en la reducción de número de inyecciones inseguras en los países en desarrollo, especialmente mediante reducción en la reutilización de dispositivos de inyección (34).

El uso de drogas inyectables ilícitas es el principal factor de riesgo para la transmisión del VHC y la principal causa de incidencia en los Estados Unidos. Un estudio de meta-análisis demostró una incidencia acumulada de infección por VHC del 28% al año de la inyección de drogas ilícitas en los Estados Unidos (35). Los pacientes que abusan y hacen mal uso de los analgésicos opioides inyectados exhiben un mayor riesgo de infección crónica por VHC (36). Existe un aumento marcado en la infección crónica por el VHC relacionada con el uso de drogas recreacionales inyectables en personas ≤ 30 años (37). Actualmente, existe un aumento en la infección aguda por el VHC relacionada con una creciente epidemia de opioides y el uso asociado de drogas recreacionales inyectables (38).

Transfusiones sanguíneas seguras

El asesoramiento efectivo previo a la donación, recolección de sangre de donantes voluntarios no remunerados y regulares de poblaciones de bajo riesgo y pruebas de calidad garantizada, mejoran la seguridad de la sangre, incluso en países con una prevalencia muy elevada de infecciones transmitidas por transfusiones sanguíneas como la hepatitis viral y el VIH/SIDA (39). En Brasil, una proporción considerable de la población donante consideran que los bancos de sangre son un lugar conveniente para obtener pruebas gratuitas y creen que es

aceptable no contestar las preguntas de detección de manera verdadera (40).

El riesgo de contraer el VHB, VHC y VIH mediante una transfusión de sangre ha disminuido drásticamente en países desarrollados desde la introducción de las pruebas moleculares junto con las pruebas serológicas, para el análisis de sangre y la adopción de criterios restrictivos para la selección de donantes (41). En Italia, en todas las donaciones de sangre se determina: ADN de VHB, HBsAg, ARN de VHC, anti-VHC, ARN del VIH, anti-VIH y la sífilis. El pesquiasaje va precedido de una selección restrictiva de donantes, basada en una historia clínica recopilada por el médico y una evaluación conductual basada en la evaluación individual de riesgos. En los países en vías de desarrollo, existen problemas en el pesquiasaje y procesamiento, principalmente debido a la escasez de kits de pruebas de detección sensibles y recursos humanos calificados (42).

Medidas de reducción de daños

- Programas que proporcionen jeringas estériles a pacientes con trastorno de adicción: Estos programas de salud demuestran reducción significativa de infección crónica por VHB y VHC (43-45). Los objetivos del manejo actual de estos pacientes adictos, comprenden: a) Reducir mortalidad por sobredosis, b) Disminuir la transmisión de infección por VHB, VHC, VHD, VIH y otras enfermedades asociadas, c) Acceso a servicios sociales y de salud, d) Facilitar el acceso y la adherencia al tratamiento psiquiátrico y de infecciones adquiridas, e) Suministrar jeringas estériles.
- Prevención de accidentes por pinchazos de aguja: un aspecto fundamental es la capacitación continua de los trabajadores sanitarios en los centros de salud en relación con las prácticas de seguridad establecidas (46). La

implementación de medidas estrictas de prevención después de los accidentes reportados, permite la reducción significativa del número de lesiones e infecciones nosocomiales (47).

- Introducción de dispositivos de seguridad para la prevención de lesiones punzantes: Reducen las lesiones por pinchazo de aguja, junto con programas que refuercen la educación continua sobre los riesgos asociados con lesiones accidentales, capacitación en el uso de dispositivos de seguridad, vigilancia y notificación de lesiones por pinchazo de aguja entre los trabajadores de la salud. El monitoreo y evaluación de la implementación del programa, de inmunización de los trabajadores de la salud contra el VHB y profilaxis posterior a la exposición (48).
- Vacunación de trabajadores de la salud contra la hepatitis B: Es efectiva y segura para prevenir la infección por el VHB y VHD en individuos con riesgo potencial de exposición a pacientes y/o materiales infecciosos (49). El riesgo de infección por el VHB por una sola lesión por pinchazo con aguja infectada por el VHB en un individuo no vacunado, oscila entre 6% y 30% (50). Un adecuado nivel de cobertura de vacunación contra el VHB reduce la transmisión del VHB (51). Se necesitan campañas

educativas y políticas de vacunación contra el VHB dirigida a los trabajadores sanitarios, que sea planificada y gratuita para alcanzar el nivel de cobertura adecuado en este personal de riesgo (52).

- Profilaxis contra hepatitis B posterior a accidente laboral: Importante medida de prevención de la infección crónica por VHB en el personal de salud. Un estudio multicéntrico demostró que la administración de HBIG anti-VHB debe realizarse entre las 24 horas y 7 días después del accidente laboral para prevenir la infección por el VHB (53).

Diagnóstico correcto de hepatitis B

El diagnóstico primario de infección por VHB es complejo, se realiza mediante marcadores serológicos para detectar antígenos y/o anticuerpos contra el VHB, mediante técnicas como radioinmunoensayo, inmunoensayo enzimático, inmunoensayo de electroquimioluminiscencia, inmunoensayo de quimioluminiscencia e inmunoensayo enzimático de micropartículas (54). **Tabla 2**, marcadores serológicos de hepatitis B.

Marcador	Descripción
HBsAg (Antígeno de superficie)	Primer marcador que aparece en la hepatitis B aguda y la persistencia en sangre durante más de 6 meses, sugiere una infección crónica por el VHB
Anti-HBc IgM (Anticuerpo contra el antígeno core IgM)	Indicador de infección aguda o reciente
Anti-HBc IgG (Anticuerpo contra el antígeno IgG)	Marcador que indica contacto con el VHB, no se obtiene por vacunación, no indica inmunidad y puede estar presente en infección crónica por VHB. Se utiliza como prueba de tamizado, siempre y cuando aquellos que resulten positivos, se realicen HBsAg y Anti-HBs, para diferenciar la infección activa o exposición previa.
HBeAg (Antígeno e)	Aparece antes del inicio de los síntomas e indica alta replicación viral e infectividad independiente de la fase de la enfermedad (aguda o crónica).
Anti-HBe (Anticuerpo contra el antígeno e)	Sugiere reducción o ausencia de replicación viral, excepto cuando la infección se debe a cepas mutantes de VHB.
Anti-HBs (Anticuerpo con el antígeno de superficie)	Aparece 1-3 meses después de la vacunación contra el VHB o después de la recuperación de la infección aguda por VHB e indica inmunidad adquirida a la infección por VHB

Existen métodos de diagnóstico molecular cualitativo y cuantitativo para la detección del VHB que se realiza mediante aplicación de la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) ADN-VHB en sangre mediante técnicas moleculares, son útiles para: a) Determinar la replicación del VHB en infecciones crónicas, b) Evaluar el pronóstico y seguimiento de la enfermedad, c) Definir el comienzo del tratamiento antiviral, y d) Vigilar el tratamiento antiviral e identificar la resistencia a fármacos análogos de nucleósidos/nucleótidos (56).

Diagnóstico acertado de hepatitis c

El diagnóstico serológico se basa en la detección de anticuerpos directos contra antígenos virales en suero o plasma humano mediante técnicas de inmunoensayos enzimáticos que tienen alta sensibilidad, procesamiento rápido, alta confiabilidad, facilidad de automatización y costo relativamente bajo (57). El anticuerpo contra el VHC (anti-VHC) es un marcador serológico que permanece de por vida en sangre posterior a la exposición

al VHC y un resultado de prueba no reactivo indica la ausencia de infección por VHC (58).

El diagnóstico molecular juega un papel clave tanto en el diagnóstico de infección crónica por el VHC, como en el monitoreo del tratamiento antiviral. Los pacientes con anti-VHC positiva, deben ser sometidos a determinación de ARN del virus de la Hepatitis C (ARNVHC) en sangre mediante técnicas moleculares, pero existen inconvenientes relacionados con costo y la disponibilidad de estos métodos en países en vías de desarrollo. En este sentido, la detección y cuantificación es útil en la práctica clínica para: a) Diagnosticar la infección crónica por el VHC, b) Guiar las decisiones de tratamiento, c) Controlar la eficacia antiviral del tratamiento, identificar pacientes que ameritan tratamiento antiviral y ofrecerle el tratamiento más adecuado según el tipo de genotipo, d) Identificar las patrones de resistencia al tratamiento, e) Confirmar la presencia de viremia en pacientes seronegativos f) En recién nacidos de madres con VHC positivos (59). Existen siete genotipos y más de 80 subtipos de VHC. La determinación del genotipo del VHC ha sido obligatoria para iniciar el tratamiento, pero con las

nuevas drogas antivirales, el genotipo no será importante en el futuro inmediato (60).

Tratamiento adecuado de hepatitis b

El objetivo principal del tratamiento de la infección crónica por VHB, es mejorar la supervivencia y la calidad de vida, al prevenir la progresión a largo plazo de la replicación del VHB, evitar la progresión de cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular. La inducción de la supresión a largo plazo de la replicación del VHB representa el punto final principal de las estrategias de tratamiento actuales, mientras que la pérdida de HBsAg es el punto final óptimo (61).

Para el tratamiento se requiere ADN VHB > 2000 UI, alanina aminotransferasa (ALT) elevada y/o inflamación histológica moderada, mientras que todos los pacientes cirróticos con ADN detectable del VHB deben ser tratados. La administración a largo plazo de un potente análogo de nucleósido o nucleótidos con alta barrera a la resistencia como entecavir, tenofovir disoproxil o tenofovir alafenamida, representa el tratamiento de elección. El tratamiento a corto plazo con interferón alfa-2a (PegIFN- α 2a) también puede considerarse en pacientes con hepatitis B crónica leve o moderada. Los pacientes tratados deben ser monitoreados durante el tratamiento y asegurar la adherencia (62).

Acceso al tratamiento curativo de la hepatitis c

El objetivo del tratamiento del VHC, es curar la infección para prevenir las complicaciones hepáticas y disminuir la mortalidad asociada. Las guías internacionales como la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) 2018 (63) y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) 2017 (64), recomiendan tratamiento para todos los pacientes con hepatitis C aguda o crónica. El punto final de la terapia es una respuesta virología sostenida (RVS), definida por ARN VHC indetectable en sangre a las 12 o 24 semanas después del tratamiento antiviral, determinado mediante métodos moleculares sensible con un límite inferior de detección de ARN VHC ≤ 15 UI/ml, que según estudios de seguimiento a largo plazo han demostrado una RVS que corresponde a una cura definitiva de la infección por VHC en más del 99%.

Las drogas antivirales de acción directa (DAA) son altamente efectivas para producir RVS elevadas, mayor tolerabilidad y seguridad en estudios clínicos controlados. Las DAA de segunda generación como sofosbuvir más daclatasvir, sofosbuvir/ledipasvir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir más dasabuvir, sofosbuvir más velpatasvir, glecaprevir más pibrentasvir, grazoprevir más elbasvir), alcanzan tasas de RVS muy altas, buenos perfiles de seguridad y espectro amplio de actividad contra los diferentes genotipos de VHC, con algunas combinaciones con actividad sobre todos los genotipos del VHC (pangenotípicas). Estos medicamentos son de alto costo, por lo que los expertos proponen mayor acceso terapéutico mundial para pacientes infectados con VHC. No es conveniente retrasar la eliminación del VHC, especialmente en la población

transmisora y diseminadora, ya que aumenta los riesgos para la comunidad y aumenta los costos para detectar, tratar y monitorear a más personas. Se estima que, con la implementación de los DAA y una pesquisa más acentuada, la hepatitis C será una enfermedad muy rara para el año 2036, reduciendo la incidencia de cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular y la mortalidad relacionada (65).

Intensificar los programas sobre el uso de preservativos

La transmisión sexual del VHB juega un papel en la propagación de la hepatitis B, se debe prestar especial atención a ciertas poblaciones como individuos sexualmente activos no vacunados contra el VHB y heterosexuales con múltiples parejas. Las prácticas sexuales más seguras, que incluyen minimizar el número de parejas sexuales, el uso constante y correcto de condones masculino y femenino, ofrecen una protección importante contra la hepatitis B, D y una amplia gama de enfermedades de transmisión sexual (66).

Incorporar nuevas pruebas de detección de hepatitis

Las pruebas rápidas se consideran tecnologías útiles para el diagnóstico serológico de VHB y VHC, principalmente debido al diagnóstico en tiempo real y la no necesidad de personal altamente capacitado, al igual que la intervención temprana, para reducir la evolución de las enfermedades hepáticas. Las muestras alternativas y los análisis rápidos, también pueden ser extremadamente útiles para áreas remotas, entornos de bajos recursos y servicios de salud con infraestructura de laboratorio limitada, los ensayos moleculares digitales, prometen resolver algunas de estas deficiencias (67). También es necesario fortalecer el sistema nacional de laboratorios con equipos y personal altamente calificado para la determinación de pruebas serológicas y moleculares.

Retos y desafíos de la eliminación de la hepatitis

La actual pandemia del COVID-19, plantea nuevos desafíos en las estrategias de eliminación mundial de la hepatitis viral crónica, por los costos emergentes que implica el manejo de esta infección. Sin embargo, algunos expertos de Asia-Pacífico, fijan posición sobre el manejo de pacientes con enfermedades hepáticas y la infección por COVID-19 (68), ya que esta pandemia ha ocasionado elevada mortalidad y altos costos. Los estudios están orientados a encontrar un tratamiento antiviral adecuado y la vacuna, por lo que las estrategias para la eliminación de la hepatitis en relación a los esfuerzos en la inversión de cada país en el diagnóstico y disponibilidad de tratamiento para las hepatitis virales crónicas podría estar limitados. En los momentos actuales no se han definido estrategias de manejo diferentes a las ya aprobadas para pacientes con tratamientos para hepatitis virales crónicas, como tampoco que esta población, represente un mayor riesgo de infección para COVID-19 (69).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lanini S, Ustianowski A, Pisapia R, Zumla A, Ippolito G. Viral Hepatitis: Etiology, Epidemiology, Transmission, Diagnostics, Treatment, and Prevention. *Infect Dis Clin North Am* 2019;33(4):1045-1062.
2. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;385(9963):117-171.
3. Li H, Yan L, Shi Y, et al. Hepatitis B Virus Infection: Overview. *Adv Exp Med Biol* 2020;1179:1-16.
4. Lanini S, Easterbrook P, Zumla A, Ippolito G. Hepatitis C: global epidemiology and strategies for control. *Clin Microbiol Infect* 2016;22(10):833-838.
5. Chen H, Shen D, Ji D, et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2019;68(3):512-521.
6. Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, et al. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. *Lancet Glob Health* 2017;5(12):e1192-e1207.
7. Gilman C, Heller T, Koh C. Chronic hepatitis delta: A state-of-the-art review and new therapies. *World J Gastroenterol* 2019;25(32):4580-4597.
8. Hu J, Protzer U, Siddiqui A. Revisiting Hepatitis B Virus: Challenges of Curative Therapies. *J Virol* 2019;93(20):e01032-19.
9. Spearman C, Dusheiko G, Hellard M, Sonderup M. Hepatitis C. *Lancet* 2019;394(10207):1451-1466.
10. Waheed Y, Siddiq M, Jamil Z, Najmi MH. Hepatitis elimination by 2030: Progress and challenges. *World J Gastroenterol* 2018;24(44):4959-4961.
11. World Health Organization. Hepatitis B vaccines: WHO position paper, July 2017 - Recommendations. *Vaccine* 2019;37(2):223-225.
12. Goldstein S, Zhou F, Hadler S, Bell B, Mast E, Margolis H. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol* 2005;34(6):1329-1339.
13. Chan C, Lee S, Lo K. Legend of hepatitis B vaccination: the Taiwan experience. *J GastroenterolHepatol* 2004;19(2):121-126.
14. Rizzetto M, Ciancio A. Epidemiology of hepatitis D. *Semin Liver Dis* 2012;32(3):211-219.
15. Mast E, Weinbaum C, Fiore A, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults [published correction appears in MMWR Morb Mortal Wkly Rep. *MMWR Recomm Rep* 2006;55(RR-16):1-CE4.
16. Lin A, Wong K. Long-term protection of neonatal hepatitis B vaccination in a 30-year cohort in Hong Kong. *J Hepatol* 2013;59(6):1363-1364.
17. Geier M, Geier D, Zahalsky A. A review of hepatitis B vaccination. *Expert Opin Drug Saf* 2003;2(2):113-122.
18. Greenberg D, Wong V, Partridge S, Howe B, Ward J. Safety and immunogenicity of a combination diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis-hepatitis B vaccine administered at two, four and six months of age compared with monovalent hepatitis B vaccine administered at birth, one month and six months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(8):769-777.
19. Kuan R, Janssen R, Heyward W, Bennett S, Nordyke R. Cost-effectiveness of hepatitis B vaccination using HEPLISAV™ in selected adult populations compared to Engerix-B® vaccine. *Vaccine* 2013;31(37):4024-4032.
20. Ma L, Alla N, Li X, Mynbaev O, Shi Z. Mother-to-child transmission of HBV: review of current clinical management and prevention strategies. *Rev Med Virol*. 2014;24(6):396-406.
21. Henderson J, Webber E, Bean S. Screening for Hepatitis B Infection in Pregnant Women: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2019;322(4):360-362.
22. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 86: Viral hepatitis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;110(4):941-956.
23. Pan C, Duan Z, Bhamidimarri K, et al. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10(5):452-459.
24. Piratvisuth T. Optimal management of HBV infection during pregnancy. *Liver Int*. 2013;33Suppl 1:188-194.
25. Gambarin-Gelwan M. Hepatitis B in pregnancy. *Clin Liver Dis*. 2007;11(4):945-x.
26. Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2006;332(7537):328-336.
27. Ayoub W, Cohen E. Hepatitis B Management in the Pregnant Patient: An Update. *J ClinTransl Hepatol* 2016;4(3):241-247.
28. Singh A, Plitt S, Osiowy C, et al. Factors associated with vaccine failure and vertical transmission of hepatitis B among a cohort of Canadian mothers and infants. *J Viral Hepat* 2011;18(7):468-473.
29. Xu W, Cui Y, Wang L, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat* 2009;16(2):94-103.
30. Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009;136(2):486-495.
31. Greenup A, Tan P, Nguyen V, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus. *J Hepatol* 2014;61(3):502-507.
32. Buchanan C, Tran T. Management of chronic hepatitis B in pregnancy. *Clin Liver Dis* 2010;14(3):495-504.
33. Dziekan G, Chisholm D, Johns B, Rovira J, Hutin Y. The cost-effectiveness of policies for the safe and appropriate use of injection in healthcare settings. *Bull World Health Organ* 2003;81(4):277-285.

34. Pépin J, Abou Chakra C, Pépin E, Nault V. Evolution of the global use of unsafe medical injections, 2000-2010. *PLoS One* 2013;8(12):e80948.
35. Hagan H, Pouget E, Des Jarlais D, Lelutiu C. Meta-regression of hepatitis C virus infection in relation to time since onset of illicit drug injection: the influence of time and place. *Am J Epidemiol* 2008;168(10):1099-1109.
36. Bruneau J, Roy E, Arruda N, Zang G, Jutras-Aswad D. The rising prevalence of prescription opioid injection and its association with hepatitis C incidence among street-drug users. *Addiction* 2012;107(7):1318-1327.
37. Zibbell J, Iqbal K, Patel R, et al. Increases in hepatitis C virus infection related to injection drug use among persons aged ≤30 years - Kentucky, Tennessee, Virginia, and West Virginia, 2006-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64(17):453-458.
38. Zibbell J, Asher A, Patel R, et al. Increases in Acute Hepatitis C Virus Infection Related to a Growing Opioid Epidemic and Associated Injection Drug Use, United States, 2004 to 2014. *Am J Public Health* 2018;108(2):175-181.
39. Vermeulen M, Reddy R. Current screening strategies for blood donor screening in developing countries. *ISBT Sci Ser.* 2010;5(1):308–313
40. Dwyre D, Fernando L, Holland P. Hepatitis B, hepatitis C and HIV transfusion-transmitted infections in the 21st century. *Vox Sang* 2011;100(1):92-98.
41. Velati C, Romanò L, Piccinini V, et al. Prevalence, incidence and residual risk of transfusion-transmitted hepatitis C virus and human immunodeficiency virus after the implementation of nucleic acid testing in Italy: a 7-year (2009-2015) survey. *Blood Transfus* 2018;16(5):422-432.
42. Tafesse T, Gebru A, Gobalee S, et al. Seroprevalence and diagnosis of HIV, HBV, HCV and syphilis infections among blood donors. *Hum Antibodies* 2017;25(1-2):39-55.
43. Campbell C, Canary L, Smith N, Teshale E, Ryerson A, Ward J. State HCV Incidence and Policies Related to HCV Preventive and Treatment Services for Persons Who Inject Drugs - United States, 2015-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(18):465-469.
44. Estrada A. Epidemiology of HIV/AIDS, hepatitis B, hepatitis C, and tuberculosis among minority injection drug users. *Public Health Rep* 2002;117Suppl 1(Suppl 1):S126-S134.
45. Des Jarlais D, McKnight C, Goldblatt C, Purchase D. Doing harm reduction better: syringe exchange in the United States. *Addiction* 2009;104(9):1441-1446.
46. Sharma R, Rasania S, Verma A, Singh S. Study of Prevalence and Response to Needle Stick Injuries among Health Care Workers in a Tertiary Care Hospital in Delhi, India. *Indian J Community Med* 2010;35(1):74-77.
47. Rapisarda V, Loreto C, Vitale E, et al. Incidence of sharp and needle-stick injuries and mucocutaneous blood exposure among healthcare workers. *Future Microbiol* 2019;14:27-31.
48. Harb A, Tarabay R, Diab B, Ballout R, Khamassi S, Akl E. Safety engineered injection devices for intramuscular, subcutaneous and intradermal injections in healthcare delivery settings: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nurs* 2015;14:71.
49. Advisory Committee on Immunization Practices; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Immunization of health-care personnel: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011;60(RR-7):1-45.
50. Jahan S. Epidemiology of needlestick injuries among health care workers in a secondary care hospital in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med.* 2005;25(3):233-238.
51. Smithers P, Murray SB, Stewart S, Skull S. Hospital health care worker (HCW) vaccination coverage after implementation of an HCW vaccination policy. *Aust Health Rev* 2003;26(1):76-83.
52. Yuan Q, Wang F, Zheng H, et al. Hepatitis B vaccination coverage among health care workers in China. *PLoS One* 2019;14(5):e0216598.
53. Chang HH, Lee WK, Moon C, et al. The acceptable duration between occupational exposure to hepatitis B virus and hepatitis B immunoglobulin injection: Results from a Korean nationwide, multicenter study. *Am J Infect Control.* 2016;44(2):189-193.
54. Cheng L, Guan Q, Zhang J, Sun Z. Discrepancies between two automated immunoassay systems in determining hepatitis B virus markers in serum samples with concomitant presence of antigens and antibodies. *Ann Clin Lab Sci.* 2010;40(1):49-52.
55. Kao JH. Diagnosis of hepatitis B virus infection through serological and virological markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008;2(4):553-562.
56. Datta S, Chatterjee S, Veer V. Recent advances in molecular diagnostics of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 2014;20(40):14615-14625.
57. Uliana C, Riccardi C, Yamanaka H. Diagnostic tests for hepatitis C: recent trends in electrochemical immunosensor and genosensor analysis. *World J Gastroenterol* 2014;20(42):15476-15491.
58. Albeldawi M, Ruiz-Rodriguez E, Carey WD. Hepatitis C virus: Prevention, screening, and interpretation of assays. *Cleve Clin J Med* 2010;77(9):616-626.
59. Firdaus R, Saha K, Biswas A, Sadhukhan PC. Current molecular methods for the detection of hepatitis C virus in high risk group population: A systematic review. *World J Virol* 2015;4(1):25-32.
60. Hoofnagle J. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36(5 Suppl 1):S21-S29.
61. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67(2):370-398.
62. Terrault N, Lok A, McMahon B, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018;67(4):1560-1599.
63. AASLD-IDS A HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDS A Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis* 2018;67(10):1477-1492.
64. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017;66(1):153-194.

65. Kabiri M, Chhatwal J, Donohue JM, et al. Long-term disease and economic outcomes of prior authorization criteria for Hepatitis C treatment in Pennsylvania Medicaid. *Healthc (Amst)*. 2017;5(3):105-111.
66. da Motta L, Adami A, Sperhacker R, et al. Hepatitis B and C prevalence and risk factors among young men presenting to the Brazilian Army: A STROBE-compliant national survey-based cross-sectional observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(32):e16401.
67. Villar L, Cruz H, Barbosa J, Bezerra C, Portilho M, Scalioni L. Update on hepatitis B and C virus diagnosis. *World J Virol* 2015;4(4):323-342.
68. Wong G, Wong V, Thompson A, et al. Management of patients with liver derangement during the COVID-19 pandemic: an Asia-Pacific position statement. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5(8):776-787.
69. Boettler T, Newsome P, Mondelli M, et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Rep* 2020;2(3):100113.