



07 de octubre del 2020  
**DFE-AMTC-2246-2020**

**PARA:** Directores Médicos, Jefaturas de Consulta Externa, Jefaturas de Gastroenterología, Jefaturas de Farmacia, Comités Locales de Farmacoterapia de los Hospitales Nacionales Generales.

**DE:** Area de Medicamentos y Terapéutica Clínica

**ASUNTO:** Protocolo institucional para el manejo de la Hepatitis B

El Comité Central de Farmacoterapia en su sesión 2020-45, celebrada el 23 de setiembre del 2020, en la cual se avaló la actualización de Protocolo institucional para el manejo de la Hepatitis B quedando de la siguiente forma:

## **PROTOCOLO INSTITUCIONAL PARA EL MANEJO TERAPEUTICO DE LA HEPATITIS B**

### **1) Introducción:**

En los últimos 4 años para el control y manejo de la hepatitis B, se han definido nuevos conceptos y clasificaciones para el manejo de la patología. Entre los conceptos importantes se establece la diferencia entre infección cónica y hepatitis crónica y su implicación en el manejo de los pacientes.

Se considera cronicidad cuando el virus está presente en sangre por más de seis meses, infección crónica cuando hay presencia del virus sin inflamación significativa y hepatitis crónica cuando hay inflamación evidenciada en laboratorio por elevación de la ALT (alanino aminotransferasa).

Esta diferenciación ha llevado a la conceptualización de cinco fases no secuenciales de la historia natural de la enfermedad por virus B, que se diferencian según la bioquímica, la serología y la histología:

<b>CLASIFICACION POR HISTORIA NATURAL</b>					
<b>FASES</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	<b>Infección Crónica VHB</b>	<b>Hepatitis B Crónica</b>	<b>Infección Crónica VHB</b>	<b>Hepatitis B Crónica</b>	<b>Infección VHB</b>



	HbeAg positivo	HbeAg positivo	HbeAg Neg	HbeAg neg	resuelta u Oculta
HBeAg	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
HBsAg	Alto	Alto/ Intermedio	Bajo	Intermedio	Negativo
VHB ADN	>107 IU/mL	104-107 IU/mL	<2000 IU/mL	>2000 IU/mL	<10 IU/mL
ALT	Normal	Elevada	Normal	Elevada	Normal
Enfermedad Hepatica	Ninguna/ minima	Moderada/ Severa	Ninguna	Moderada/ severa	Ninguna
Terminología Antigua	Inmunotolerancia	Inmuno Reactiva HBeAg+	Portador Inactivo	Hepatitis cronica HBeAg-	HBsAg - /anti-HBc+

Fuente: Adaptado de las Guías AASLD 2018.

Abreviaturas: VHB (Hepatitis por Virus B), HbeAg (Antígeno “e” de la hepatitis B, indica replicación activa), HBsAg (Antígeno de superficie de la hepatitis B), ADN (Ácido Desoxirribonucleico), ALT (Alanina aminotransferasa),

## 2) Definiciones y nomenclatura

- **Reactivación del virus B:** elevación de VHB ADN, revertir de HBsAg – (positivización del antígeno de superficie), anti-HTC+, a HBsAg +
- **Hepatitis “flare” o “brote”:** ALT aumenta 3 veces la basal y > 100 IU/mL
- **Aclaramiento de HbeAg:** pérdida del HBeAg
- **Seroconversión de HbeAg:** aparece anti HBe
- **Sero reversión de HbeAg:** reaparece el HBeAg
- **Hepatitis Crónica B resuelta:** mantiene HBsAg negativo con VHB ADN indetectable y ausencia clínica o histológica de infección activa
- **Recaída (breakthrough) virológica:** >1 log<sup>10</sup> de aumento del VHB ADN del nadir durante el tratamiento y habiendo tenido respuesta virológica inicial, una carga viral igual o mayor a 100 UI en personas con carga viral previamente indetectable.



- **Infección crónica VHB:** HBsAg por 6 meses.
- **Alta prevalencia de la infección por Virus B:** > 8 %, Intermedia: 2 a 7 %, Baja: <2 %.
- **Costa Rica 2018:** 0.4 % (Prevalencia estimada por estudio en Banco Sangre HSJD)
- **El límite superior normal de ALT en adultos sanos para efectos de tratamiento es:** 35 U/L en hombres y 25 U/L en mujeres.
- **Definiciones de respuesta a tratamiento:**

RESPUESTAS	TRATAMIENTO ANÁLOGO DE NUCLEÓSIDO/NUCLEÓTIDO
Virológica (con tratamiento)	<p>Respondedor: Negativización del ADN durante el tratamiento</p> <p>Falta de Respuesta Primaria: disminución &lt; 1 log<sup>10</sup> a los 3 meses de tratamiento (12 semanas)</p> <p>Respuesta parcial: disminución más de 1 log<sup>10</sup>, pero aún detectable a los 12 meses.</p> <p>Recaída: aumento de 1 log<sup>10</sup> del nivel más bajo o detectable durante el tratamiento, siendo antes no detectable en 2 determinaciones</p>
Virológica (fuera de tratamiento)	Respuesta Sostenida: VHB ADN < 2000 IU/mL a los 12 meses de terminado el tratamiento



RESPUESTA	TRATAMIENTO ANALOGOS DE NUCLEÓTIDOS/NUCLEOSIDOS
Serológica	Pierda el HBeAg y desarrolla anti HBe confirmado en 2 determinaciones Pierde HBsAg y desarrolla anti HBs confirmado en 2 determinaciones
Bioquímica	ALT normal en controles sucesivos
Histológica	Disminución en la actividad necro inflamatoria sin empeoramiento de la fibrosis en comparación a biopsia previa

### 3) OBJETIVOS DE TRATAMIENTO

- **GENERALES:**

- Mejorar la Sobrevida y Calidad de Vida previniendo la progresión de la enfermedad, prevención de cirrosis hepática y la aparición del Carcinoma Hepatocelular.
- Prevención de la Transmisión vertical de la Infección de la madre al niño.
- Prevención de la Reactivación de la Infección.
- Prevención y Tratamiento de las Manifestaciones extrahepáticas asociadas al VHB.

- **SEROLOGICOS:**

- La meta óptima es la pérdida del HBsAg con seroconversión a AntiHBs, ya que implica la supresión profunda de la replicación del VHB y de la expresión viral. Este objetivo es raramente logrado.
- La inducción de la pérdida del HBeAg con o sin seroconversión a Anti-HBe, en un paciente con hepatitis crónica HBeAg (+), usualmente representa control parcial de la infección viral.
- En los pacientes en que no se logra la Seroconversión del HBeAg o en los pacientes HBeAg (-).



- La meta es mantener los niveles de ADN\_VHB indetectables.
- La respuesta bioquímica, que se define como la normalización de la ALT debe considerarse como punto adicional, y se alcanza en la mayoría de los pacientes con supresión del VHB.

#### 4) Indicaciones de tratamiento:

Debe basarse en la combinación de tres criterios: nivel de ADN, nivel de ALT y severidad de la enfermedad.

- **A quienes tratar:**

- Todos los pacientes con hepatitis (moderada necroinflamación/fibrosis). Todo paciente con HBeAg (+/-) con hepatitis crónica definida, con ADN >2000 UI/mL, ALT mayor del límite superior y/o al menos necroinflamación y/o fibrosis moderada en la biopsia hepática o >9kPA con la elastografía transición<sup>1</sup>.
- Todos los pacientes con cirrosis y VHB detectable (independientemente del nivel de ADN o ALT).
- Alto ADN (mayor de 20000 IU/mL) y ALT (> 2x LÍMITE SUPERIOR NORMAL) sin importar la histología.
- Los pacientes con infección crónica HBeAg (+) considerar tratamiento en mayores de 30 años, independientemente de la severidad de las lesiones histológicas.
- Los pacientes con infección crónica HBeAg (+/-) y una historia familiar de carcinoma hepatocelular (CHC) o cirrosis pueden ser tratados.
- Pacientes con manifestaciones extrahepáticas (vasculitis, púrpura, poliarteritis nodosa, artralgias, neuropatía periférica, glomerulonefritis y crioglobulinemia), independientemente del compromiso hepático.

- **A quienes no tratar:**

- HbeAg (+), menor de 30 años, sin otras indicaciones de tratamiento.
- HbeAg (-) ADN < 2000 IU/mL, sin otras indicaciones de tratamiento.

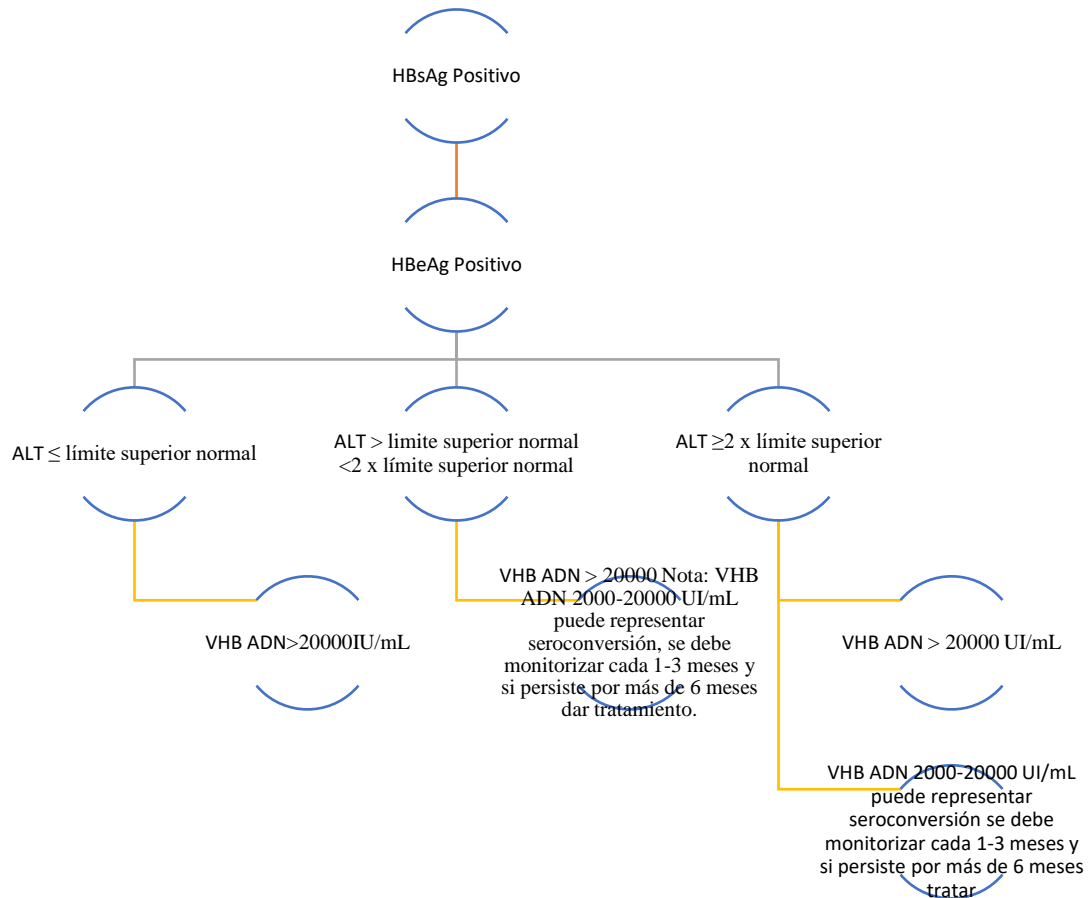
---

<sup>1</sup> Cuando se encuentre disponible en la Institución.



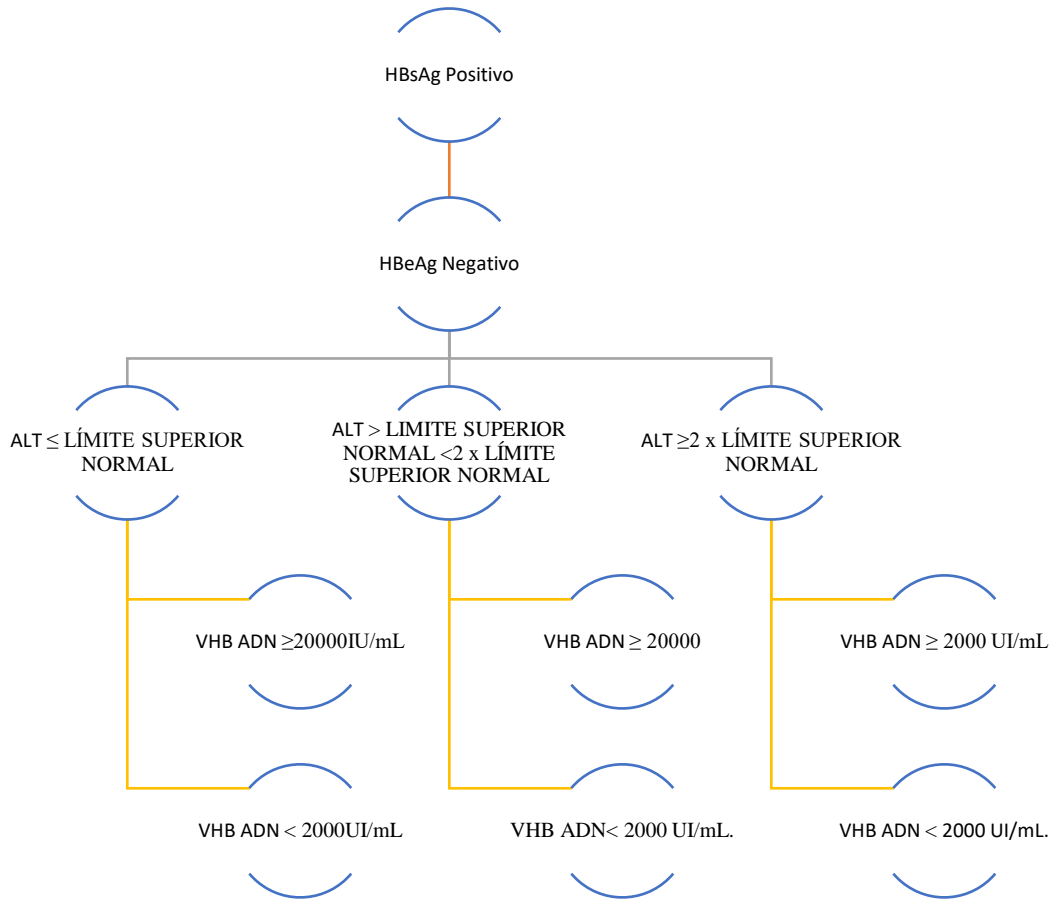
- HBeAg (-), ADN intermedio (2000-20000 IU/mL) con ALT normal (Infección Crónica HBeAg negativo) sin otras indicaciones de tratamiento.

## 5) Valoración para Tratamiento



Fuente: Guías AASLD 2018 Hepatitis B Guidance

Recomendación: excluir otras causas de elevación de ALT y determinar la severidad de la enfermedad con pruebas no invasivas y/o biopsia hepática. Si el estadio inicial es superior a F2 o A3, tratar. Si otras causas de ALT > LÍMITE SUPERIOR NORMAL son excluidas y la elevación persiste, dar tratamiento, especialmente si la esta es superior a



LSN: Límite superior normal

Fuente: Guías AASLD 2018 Hepatitis B Guidance

Recomendación: Si  $ALT \leq \text{LÍMITE SUPERIOR NORMAL}$ , monitorear ALT y VHB ADN cada 3 meses por 1 año, posteriormente cada 6 meses.

Si ALT está elevada, excluir otras causas de elevación de ALT y determinar la severidad de la enfermedad con pruebas no invasivas y/o biopsia hepática. Si el estadio inicial es superior a F2 o S3, tratar. Si otras causas de  $ALT > \text{LÍMITE SUPERIOR NORMAL}$  con VHB ADN  $\geq 2000$  IU/mL, dar tratamiento, especialmente si la esta es superior a los 40 años.

## 6) Tratamiento:

- La administración a largo plazo de un análogo de nucleótidos/nucleosidos potente con alta barrera a la resistencia es el tratamiento de elección, independientemente de la gravedad de la enfermedad hepática.
- Medicamento código LOM 1-10-04-1805 tenofovir disiproxilo fumarato.
- Medicamentos no LOM tenofovir alafenamida y entecavir.



**7) Dosis del tenofovir disiproxilo fumarato:** 300 mg VO cada día por 48-52 semanas.

Ajuste de dosis en insuficiencia renal: Adulto

- CrCl  $\geq$ 50 mL / minuto: no es necesario ajustar la dosis.
- CrCl 30 a 49 mL / minuto: 300 mg cada 48 horas.
- CrCl 10 a 29 mL / minuto: 300 mg cada 72 a 96 horas.
- CrCl  $<$ 10 mL / minuto: no hay ajustes de dosis previstos en el etiquetado del fabricante (no se ha estudiado).
- Hemodiálisis: 300 mg después de la diálisis cada 7 días o después de un total de ~ 12 horas de diálisis (generalmente una vez por semana, suponiendo 3 sesiones de diálisis que duran aproximadamente 4 horas cada una).
- CrCl  $<$ 50 mL / minuto (y no en hemodiálisis) o TFG  $<$ 60 mL / minuto / 1,73 m<sup>2</sup>: Evitar el uso.
- Diálisis peritoneal: usar con precaución; reducción de dosis recomendada (no se proporciona ajuste específico).

**Aspectos de seguridad:**

Se han observado disminuciones en la densidad mineral ósea en pacientes infectados con VIH-1. Considere la evaluación de la densidad mineral ósea en pacientes con antecedentes de fractura patológica u otros factores de riesgo de osteoporosis o pérdida de masa ósea.

Considere la monitorización de la densidad ósea en pacientes adultos y pediátricos con antecedentes de fracturas patológicas o con otros factores de riesgo de pérdida ósea u osteoporosis. Considere la suplementación con calcio y vitamina D para todos los pacientes. El efecto de la suplementación no ha sido estudiado, pero puede ser beneficioso.

Puede causar osteomalacia con tubulopatía renal proximal. Se han notificado dolor de huesos, dolor de extremidades, fracturas, artralgias, debilidad y dolor muscular. En pacientes con riesgo de disfunción renal, los síntomas óseos o musculares persistentes o que empeoran deben evaluarse en busca de hipofosfatemia y osteomalacia.

**8) Dosis del tenofovir alafenamina:** 25 mg una vez al día por 48-52 semanas.

- CrCl  $\geq$ 15 mL/minuto: no es necesario ajuste de dosis.
- CrCl  $<$ 15 mL/minuto: No se recomienda su uso.





- Hemodiálisis: No se requiere ajuste de dosis, administrar posterior a diálisis o en días de diálisis.
- En pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh A no requiere ajuste de dosis.
- Cirrosis descompensada Child-Pugh clase B o C: no se recomienda el uso.

**9) Dosis del entecavir:** 0.5 mg una vez al día en pacientes naive de análogos de nucleótidos/nucleosidos. 1 mg una vez al día en pacientes con enfermedad hepática descompensada. Un mínimo de 12 meses generalmente.

- CrCl  $\geq 50$  mL/minute: No requiere de ajuste de dosis.
- CrCl 30 a 49 mL/minute: Administrar 50% de la dosis diaria usual o administrar la dosis normal cada 48 horas.
- CrCl 10 a 29 mL/minute: Administrar 30% de la dosis usual diaria o administrar la dosis normal cada 72 horas.
- CrCl  $< 10$  mL/minute (incluyendo hemodiálisis) administrar 10% de la dosis usual o administrar la dosis usual cada 7 días posterior a la hemodiálisis.

#### **Aspectos de seguridad:**

No se recomienda para pacientes coinfectados por VIH / VHB a menos que también estén recibiendo terapia antirretroviral.

#### **10) Control y seguimiento:**

- **Sin tratamiento:**
  - Los pacientes con infección crónica HBeAg (+) que son menores a 30 años y no cumplen las indicaciones de tratamiento deben ser valorados cada 3-6 meses.
  - Los pacientes con infección crónica HBeAg (-) con ADN VHB  $< 2000$  UI/mL que no cumplen los requisitos de tratamiento deben seguirse cada 6-12 meses.
  - Los pacientes con HBeAg (-) con infección crónica con ADN  $> 2000$  UI/mL que no cumplen otras indicaciones, deben seguirse cada 3 meses en el primer año y luego cada 6 meses.
  - El monitoreo periódico debe incluir niveles de ALT, ADN VHB, así como valoración no invasiva de fibrosis hepática (elastografía transición).
- **Con tratamiento:**



- Todos los pacientes tratados con análogo de nucleótidos/nucleosidos deben ser<sup>2</sup> valorados de forma periódica cada 3-4 meses con ALT y ADN VHB el primer año y luego cada 6-12 meses.
- El perfil de serologías de VHB (HBsAg, anti-HBsAg) debe solicitarse cada año para valorar la seroconversión del HBsAg, que, aunque muy rara es posible.
- Los pacientes en riesgo de enfermedad renal (cirróticos, TFG < 60 mL/min, HTA no controlada, proteinuria, DM2 no controlada, glomerulonefritis activa, uso de drogas nefrotóxicas concomitantes y trasplante de órganos sólidos) que son tratados con cualquier AN y todos los pacientes tratados con tenofovir disiproxilo fumarato independientemente de su riesgo renal, deben tener monitoreo periódico de la función renal, TFG, proteinuria 24 horas y niveles de fósforo.
- En los pacientes con tenofovir disiproxilo fumarato y riesgo de desarrollar y/o con enfermedad renal u ósea subyacente (osteopenia/osteoporosis) debe considerarse el cambio a tenofovir alafenamina.
- otra opción no LOM, el trámite de solicitud se eleva al CCF.
- Los pacientes bajo tratamiento con análogo de nucleótidos/nucleosidos deben mantenerse en vigilancia por HCC.

### **11) Suspensión de tratamiento**

- Los análogos de nucleótidos/nucleosidos deben suspenderse después de la pérdida confirmada del HBsAg, con o sin seroconversión anti-HBs.
- Debe valorarse la suspensión y monitoreo estrecho del análogo de nucleótidos/nucleosidos en los HBeAg (+) no cirrótico que logran una seroconversión estable del HBeAg, un ADN VHB indetectable y al menos 12 meses de terapia de consolidación.
- La discontinuación de los análogos de nucleótidos/nucleosidos en pacientes no cirróticos HBeAg (-) que alcancen una supresión del ADN VHB por más de 3 años, puede considerarse si se logra mantener una vigilancia estrecha.

### **12) Manejo en caso de respuesta virológica parcial o rebote virológico.**

---

<sup>2</sup> En cuanto esté disponible en la CCSS, en caso de no disponer del mismo se monitorean niveles ALT y ADN VHB solamente.



- Debe corroborarse adherencia.
- Los pacientes con respuesta parcial y disminución de los niveles séricos de ADN del VHB pueden continuar el tratamiento con el mismo agente dado el aumento en las tasas de respuesta virológica en el tiempo y el bajo riesgo de resistencia.
- En aquellos adherentes al tratamiento con terapia a largo plazo tenofovir disiproxilo fumarato y con niveles de ADN del VHB en una meseta, puede considerarse un cambio al otro medicamento o una combinación, especialmente en pacientes con enfermedad avanzada.

### 13) Situaciones especiales.

- **Trasplante hepático (TH): Deben recibir tratamiento:**
  - Todos los pacientes en lista de espera de trasplante con VHB
  - Pacientes con alto riesgo de recurrencia (niveles de ADN VHB positivos a la hora del TH, HBeAg (+), carcinoma hepatocelular (CHC) y/o coinfección con virus de hepatitis delta (VHD) o VIH) se recomienda la combinación de inmunoglobulina de hepatitis B (HBIG) y un análogo de nucleótidos/nucleosidos.
  - Pacientes con bajo riesgo de recurrencia (niveles de ADN VHB negativos a la hora del TH) dar monoprofilaxis continua con un tenofovir disiproxilo fumarato.
  - Pacientes con HBsAg negativos que reciben hígados de donantes con evidencia de infección por VHB pasada (anti-HBc positivo).
- **Coinfección VIH:**
  - Todo paciente con coinfección debe ser manejado en conjunto con el equipo a cargo del manejo del VIH y tratado crónicamente con regímenes antirretrovirales que incluyan tenofovir disiproxilo fumarato o tenofovir alanenamina, independientemente del conteo de CD4<sup>+</sup>.
- **Coinfección VHD:**
  - En los pacientes coinfectados con replicación del ADN del VHB, debe considerarse la terapia con tenofovir disiproxilo fumarato.
- **Coinfección VHC:**



- El tratamiento del VHC con antivirales de acción directa puede causar reactivación del VHB. Los pacientes que cumplen los criterios estándar para el tratamiento de VHB deben recibir análogo de nucleótidos/nucleosidos.
- En los pacientes con HBsAg (+) que van a iniciar antivirales de acción directa, debe considerarse la profilaxis con análogo de nucleótidos/nucleosidos hasta la semana 12 post antivirales de acción directa.
- Los pacientes HBsAg (-) y anti-HBc (+) que utilizan antivirales de acción directa deben ser monitorizados, y analizados por reactivación de VHB en caso de elevación de ALT. Podría considerarse tratamiento según las características del paciente (residencia alejada con difícil acceso a centros de salud)

#### **14) Hepatitis B aguda:**

- Sólo los pacientes con hepatitis B aguda severa: pacientes con coagulopatía (INR > 1.5), curso prolongado (síntomas persistentes o ictericia prolongada > 4 semanas) o falla hepática aguda, deben ser tratados con análogo de nucleótidos/nucleosidos (tenofovir disiproxilo fumarato) y valorados para TH.

#### **15) Trabajadores de la salud.**

- Los trabajadores de la salud infectados, con ADN de VHB > 200 UI/mL, que realizan procedimientos propensos a la exposición, pueden tratarse con tenofovir disiproxilo fumarato para reducir el riesgo de transmisión.

#### **16) Embarazo.**

- En las pacientes en edad fértil que cumplen criterios de tratamiento, no tienen fibrosis avanzada y planean un embarazo, es prudente retrasar el inicio de la terapia hasta el término del embarazo.
- En las pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis se recomienda el inicio de tenofovir disiproxilo fumarato. En aquellas en terapia con análogo de nucleótidos/nucleosidos, el tenofovir disiproxilo fumarato debe continuarse mientras que si se está utilizando otro análogo de nucleótidos/nucleosidos debe cambiarse a tenofovir disiproxilo fumarato.
- Todas las mujeres embarazadas con ADN VHB > 200.000 UI/mL, deben iniciar profilaxis antiviral con tenofovir disiproxilo fumarato a la semana 24-28 y continuarse hasta 12 semanas después del parto.



- Si el tratamiento se descontinúa, las pacientes deben ser monitorizadas con ALT cada 3 meses por 6 meses para detectar la presencia de una reactivación postparto.
- La lactancia no está contraindicada en pacientes HBsAg (+) no tratadas o en tratamiento con tenofovir disiproxilo fumarato.
- La reducción del riesgo de transmisión perinatal se basa en la combinación del uso de la HBIG y la vacunación aplicadas en el recién nacido en las primeras 12 horas postparto.
- La vacuna contra virus de hepatitis B es segura en el embarazo.
- Si la madre tiene Carga Viral alta considerar que la amniocentesis podría elevar riesgo de transmisión.
- Las pacientes con hepatopatía crónica avanzada deben de ser manejadas en Servicios de Alto Riesgo y los partos deben ser programados en centros donde se cuente con la vacuna y la HBIG.
- Tenofovir disiproxilo fumarato posee un riesgo B en el embarazo.

## 17) Inmunosupresión.

- Todos los candidatos para quimioterapia e inmunosupresores deben ser evaluados con los marcadores de VHB antes de iniciar la inmunosupresión.
- Los pacientes HBsAg (+) o ADN VHB (+), deben recibir tenofovir disiproxilo fumarato como tratamiento o profilaxis.
- Los pacientes HBsAg (-), anti-HBc (+) deben recibir profilaxis contra el VHB, en casos con riesgo de reactivación del VHB moderado/alto, como ocurre en pacientes bajo las siguientes condiciones:
  - Uso de rituximab.
  - Uso de derivados de antraciclina.
  - Uso de esteroides a dosis moderadas por  $\geq 4$  semanas (equivalente a  $\geq 10$ mg de prednisona)
  - Uso de inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa.
  - Uso de inhibidores de integrinas o citocinas.
  - Uso de inhibidores de tirosin kinasa
  - Trasplante de médula ósea.
- La profilaxis debe iniciarse al menos una semana antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor y continuarse por al menos 12 meses y hasta por 18 meses para pacientes que se encuentran bajo regímenes basados en rituximab, también se debe continuar después del cese del tratamiento inmunosupresor e interrumpirlo sólo si la enfermedad subyacente está en



remisión. Durante la profilaxis, deben analizarse las pruebas de función hepática y el ADN del VHB cada 3 a 6 meses durante y durante al menos 12 meses después de la retirada del análogo de nucleótidos/nucleosidos.

- En los pacientes HBsAg (-), anti-HBc (+) con bajo riesgo de reactivación, se recomienda la terapia preventiva con monitorizarse del HBsAg y/o ADN del VHB cada 1-3 meses durante y después de la inmunosupresión, e iniciar tratamiento con tenofovir disiproxilo fumarato en caso de ADN del VHB detectable o seroreversión a HBsAg (+).
- Se recomienda la vacunación de pacientes seronegativos con VHB.

### **18) Enfermedad renal crónica (ERC).**

- Todos los pacientes en diálisis y los receptores de trasplante renal deben ser tamizados con marcadores de VHB.
- Debe monitorizarse la función renal en los pacientes con profilaxis con tenofovir alafenamina y en caso de deterioro, debe considerarse reducción de dosis del medicamento utilizado según función renal.
- Los pacientes en diálisis HBsAg (+) que requieren tratamiento deben recibir tenofovir alafenamina. Todos los receptores de trasplante renal con HBsAg (+) deben recibir tenofovir alafenamina como profilaxis o tratamiento.
- Los sujetos HBsAg (-), anti-HBc (+) deben ser monitorizados por infección con VHB después del trasplante renal.
- Se debe considerar el uso de tenofovir disiproxilo fumarato adecuando las dosis de acuerdo con la función renal del paciente.

### **19) Osteoporosis.**

- **Se recomienda el uso de tenofovir alafenamina:**

Todos los pacientes con 60 años o más con diagnóstico de osteoporosis, antecedente de fracturas patológicas u enfermedad ósea que consiste en el uso de esteroides en forma crónica o uso de otros medicamentos que empeoren la densidad mineral ósea.



- **Criterios de seguimiento:**

Alteración renal; TFG menos de 60mL / m para un promedio de una superficie 1.73m<sup>2</sup>

Albuminuria mayor de 30 mg en 24 horas

Hipofosfatemia menos de 2.5 mg /dL o paciente en hemodiálisis

## 20) Manifestaciones Extrahepáticas.

- Los pacientes con evidencia de replicación viral y manifestaciones extrahepáticas (vasculitis, púrpura, poliarteritis nodosa, artralgias, neuropatía periférica, glomerulonefritis y crioglobulinemia) deben recibir tratamiento con tenofovir disiproxilo fumarato.

## 21) Pacientes con antecedente de tratamiento con análogos de nucleósidos que no responden al tratamiento

- **Pacientes con falla terapéutica a los análogos de nucleósidos (tenofovir alafenamina y tenofovir disiproxilo fumarato) tributarios a entecavir:**

Enfermedad hepática que empeore a pesar de tratamiento a dosis óptimas de los análogos de nucleósidos

Cuando las pruebas hepáticas como las transaminasas, bilirrubinas y TPT se deterioran en forma progresiva a pesar de tratamiento (dos mediciones en un período de 4 semanas)

Cuando la carga viral se vuelve a positivizar

**El uso excepcional para otras condiciones no descritas en este protocolo requiere aprobación individualizada por parte del Comité Central de Farmacoterapia (CCF); el médico prescriptor debe exponer su solicitud justificada mediante el formulario para tratamiento crónico no LOM, la gestión debe acogerse a la normativa y procedimientos institucionales vigentes.**

El documento anteriormente referido se acoge a la evidencia disponible en Guías de Manejo a nivel mundial y evidencia científica nivel 2B y III, no se cuenta con evidencia de mayor calidad para el abordaje de la terapia.

Se incluye **Tenofovir/alafenamina, en la LOM, como medicamento tránsito, nivel de usuario 3A, clave RE**, con restricción de uso para gastroenterología según el protocolo de manejo de Hepatitis B.



**Entecavir:** medicamento No LOM de compra local, que requiere autorización por caso y debe ser elevado al Comité Central de Farmacoterapia mediante Formulario No LOM crónico, cumplimiento con los criterios establecidos en el protocolo avalado.

Le saluda atentamente,

## AREA DE MEDICAMENTOS Y TERAPÉUTICA CLÍNICA

Dr. Ricardo Pérez Gómez  
**Médico Evaluador a Cargo**

C/ Area de Farmacoeconomía  
Archivo