

Conceptos Recientes Acerca de la Hepatitis B

Heberto Reyes Romero,¹ Pedro Navarro Rojas,² Vanessa Romero González,² Rosabella Yáñez González,² Heberto Reyes Barrios,³ María A. de la Parte.⁴

Universidad Central de Venezuela, Facultad de Medicina, Escuela de Medicina Luis Razetti, Cátedras de Pediatría Médica B¹ y Medicina Tropical,² Servicio de Imagenología,³ Hospital José M Vargas y Escuela de Enfermería, Cátedra de Microbiología,⁴ Facultad de Medicina, UCV.

Resumen

El virus de la hepatitis B (VHB) es un hepadnavirus (hepadviridae family) con doble hélice de ADN organizada en un nucleocápside de 20 nm, rodeada de una cubierta exterior que sintetiza el antígeno de superficie HBsAg. Epidemiología: más de 2.000 millones de personas en el mundo padecen de infección por el VHB y se consideran como grupos de alto riesgo las personas que usan drogas por vía intravenosa, las personas con contactos homosexuales y las parejas de infectados por VHB, el personal que trabaja en salud y los pacientes que reciben hemodiálisis o transfusiones de sangre. Patogenia: el hígado de la persona infectada presenta una reacción inflamatoria asociada a necrosis celular y apoptosis; en casos de hepatitis fulminante, se observa una respuesta inmunológica intensa. Hallazgos clínicos: la hepatitis aguda en niños es generalmente asintomática; en los adultos, la ictericia es lo común; aunque algunos casos son anictéricos. Los síntomas preliminares que aparecen entre 3-10 días antes de la ictericia son: malestar general, fatiga y astenia; hay hepatomegalia levemente dolorosa y aumento de tamaño del bazo y ganglios linfáticos. La enfermedad puede evolucionar a 1) hepatitis crónica activa que termina en cirrosis hepática o 2) hepatitis crónica persistente con leve hepatomegalia, aumento de las transaminasas y daño reversible en los hepatocitos. Las manifestaciones extrahepáticas de la infección por VHB son difíciles de diagnosticar. Diagnóstico: La infección por VHB debe ser verificada por antígenos sanguíneos o por demostración de anticuerpos. Hay tres clases de antígenos-anticuerpos de utilidad clínica; el HBsAg-Anti HBs, el HBcAg-Anti HBc y el HBe-Anti HBe. Por otra parte, el ADN del VHB puede ser cuantificado en plasma, constituyendo un buen indicador de éxito del tratamiento. Las coinfecciones más frecuentes de la hepatitis por VHB son la hepatitis por virus de la hepatitis C y D y la infección por VIH. Tratamiento: No hay tratamiento específico para la hepatitis B aguda; no obstante, la hepatitis crónica por VHB puede ser tratada con lamivudina, adefovir e interferon alfa. Prevención: Existen dos vacunas diferentes contra el VHB; ambas son inocuas y altamente protectoras. Una de ellas es preparada a partir de plasma de pacientes infectados HBs-Ag positivos y la otra hecha con ADN recombinante del virus.

PALABRAS CLAVE: Hepatitis virales, hepatitis B, hepatitis crónica, carcinoma hepatocelular.

Abstract

CURRENT CONCEPTS ABOUT B VIRUS HEPATITIS INFECTION

B virus hepatitis (BVH) is an international public health problem produced by an hepadnavirus (hepadviridae family) with double DNA strands organized in a 20 nm nucleocapside, surrounded by an external cover that release the surface antigen HBsAg. Epidemiology: More than 2,000 million people around the world have this infection with a major concern about high risk groups that include intravenous drug users, persons with homosexual contacts, sexual partners infected with BVH, health personnel and patients receiving hemodialysis or blood transfusions. Pathogenesis: The liver presents an inflammatory reaction associated to cell necrosis and apoptosis. In patients with fulminant hepatitis, a strong immune response is commonly observed. Clinical findings: Acute hepatitis in children is usually asymptomatic; however, in adults, ictericia is quite common and some cases remain anicteric. Preliminary symptoms, 3-10 days before ictericia, include malaise, fatigue and asthenia. Slightly painful hepatomegalia, spleen and ganglia enlargement are usually found. The disease may evolve to: 1) active chronic hepatitis that ends in hepatic cirrhosis or 2) persistent chronic hepatitis with light hepatomegalia, increased transaminase activity and reversible damage to hepatocytes. Extrahepatic manifestations of BVH are difficult to diagnose. Diagnosis: BVH should be confirmed by blood antigens or antibodies assay. There are three kinds of antibody-antigens clinically useful for that purpose; HBsAg-AntiHBs, HBcAg-AntiHBc and HBe-AntiHBe. DNA of BVH assayed in plasma is a reliable indicator of treatment success. Most frequent coinfections of BVH are C and D hepatitis and HIV infection. Treatment: There is no specific treatment for acute B virus hepatitis; however, chronic B hepatitis can be treated with lamivudine, adefovir and alpha interferon. Prophylaxis: two different vaccines against BVH are currently available; both of them highly protective and innocuous; one of them is prepared from plasma of HBs-Ag positive patients and the other one is made from recombinant viral DNA.

KEY WORDS: Viral hepatitis, hepatitis B, chronic hepatitis, hepatic carcinoma.

Introducción

Las infecciones por el virus de la hepatitis B (VHB) constituyen un grave problema de salud pública en todo el mundo. En las últimas décadas se han logrado avances para el entendimiento de la historia natural y las manifestaciones clínicas de la enfermedad. La fluctuación entre replicación viral y la respuesta inmune del

huésped tiene implicaciones en la patogénesis y progresión de la lesión hepática.¹

Algunos aspectos inmunológicos de las células T para hepatitis por VHB están involucrados en la patogénesis, las cirrosis y el carcinoma hepatocelular que ocurre después de la infección crónica por el VHB.²

El polimorfismo del CD24 está asociado al incremento del riesgo y progresión hacia hepatitis crónica por infecciones de VHB.²

Vildizole H y Salinas J refieren que la historia natural de la infección por el VHB depende de las características del virus, el comportamiento del hepatocito y la respuesta inmune del huésped.³

Una pequeña proporción de las infecciones causadas por el VHB pueden reconocerse sobre bases clínicas; menos del 10% de los niños y entre el 30 y 50% de los adultos con infección aguda por el VHB tendrán manifestaciones ictericas.⁴ La presentación clínica varía desde las variedades asintomáticas, que se detectan solo mediante pruebas de funcionalismo hepático, hasta casos fulminantes y letales de necrosis hepática aguda. Con frecuencia se observa infección fulminante por el VHB en embarazadas y recién nacidos cuya madre está infectada.⁴

Los resultados de la biopsia hepática varían desde lo normal hasta la hepatitis crónica activa. Se considera que 15 a 25% de las personas con infección crónica por el VHB mueren prematuramente por cirrosis o carcinoma hepatocelular.⁴

ETIOLOGÍA

La enfermedad la ocasiona el VHB, un hepadnavirus (familia Hepadviridae) con un ADN de doble cadena. La partícula vírica tiene forma esférica (representa el virión) de 42 nm; compuesto de una nucleocápside central de 20 nm; el HBc rodeado de una cubierta externa de lipoproteínas que conforman el denominado antígeno de superficie; el HBsAg.

Otro componente del virus de la hepatitis B es el antígeno e; HBeAg, proteína soluble y componente estructural del núcleo. Tiene implicaciones pronósticas, pues la persistencia del antígeno e, está relacionada con el desarrollo de la enfermedad crónica hepática.⁴

El HBsAg es antigénicamente heterogéneo, tiene un antígeno común llamado "a" y dos pares de antígenos que se excluyen mutuamente; "d"- "y"- "w"- "r" lo que da como resultado cuatro subtipos principales adw, ayw, adr y ayr. A causa del determinante común "a" la protección contra uno de los subtipos protege contra los otros y no se han observado diferencias en las manifestaciones clínicas relacionadas con los subtipos.

Se ha introducido una clasificación genotípica (basada en la secuencia del material genético). El VHB se clasifica actualmente en ocho genotipos principales; A-H y cada vez hay más pruebas acerca de la diferencia de severidad de las hepatopatías causadas por ciertos genotipos del VHB. Se deben considerar las mutaciones que sufren los genotipos y su relación con el carcinoma hepatocelular.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por VHB es de distribución mundial; endémica con pocas variaciones estacionales. Se calcula que

más de 2.000 millones de personas (que incluyen unos 350 millones que padecen la infección crónica) se han infectado con el VHB. Cada año muere aproximadamente un millón de personas como consecuencia de las infecciones por VHB.^{5,6} Actualmente, se presentan más de 4 millones de nuevos casos clínicos agudos (OMS 2011).

Grupos de alto riesgo. La exposición al VHB puede ser común en grupos de alto riesgo, tales como los usuarios de drogas intravenosas, personas que tienen relaciones heterosexuales con múltiples contactos, homosexuales, contactos en el hogar y con compañeros sexuales de personas infectadas por el VHB, el personal sanitario y de seguridad pública que está expuesto a la sangre en el desempeño de su trabajo, los usuarios y el personal de instituciones para personas discapacitadas, pacientes sometidos a hemodiálisis, pacientes que reciben transfusiones y personas que se practican tatuajes y acupuntura.⁴

Reservorio. No se ha reconocido un reservorio en la naturaleza.

Modo de transmisión. Especialmente por la vía parenteral. Los fluidos corporales por los que puede transmitirse el VHB son: sangre y sus derivados, saliva, líquido cefalorraquídeo, líquido peritoneal, pleural, pericárdico, sinovial y amniótico, el semen y las secreciones vaginales.

Cualquier otro líquido corporal que contenga sangre, también tejidos y órganos, no fijados y transplantados.

La presencia del antígeno "e" y del ADN vírico denotan títulos altos del virus y una mayor infectividad de los fluidos corporales arriba mencionados.

Período de incubación. Por lo general es de 50 a 180 días, con un promedio de 60 a 90 días. En varios casos llegan a durar de seis a nueve meses; la variación depende en parte de la cantidad de virus en el inóculo, del modo de transmisión y factores de huésped.

Período de transmisibilidad. Todas las personas positivas al antígeno de superficie del VHB son potencialmente infectantes. Se ha demostrado experimentalmente que la sangre es infectante muchas semanas antes del comienzo de los primeros síntomas y lo sigue siendo durante todo el curso agudo de la enfermedad. La infectividad de las personas con infecciones crónicas varía desde elevada (HBeAg positivas) hasta mínima (Anti-HBe positivas).⁴

Estado de portador es de 5 al 10% de las personas infectadas. Ellas son fuentes de infección y lo serán de por vida.

Susceptibilidad. En general la enfermedad resulta leve y a menudo anictérica en los niños. Las personas con síndrome de Down, enfermedades linfoproliferativas, infecciones por el VIH, las que reciben hemodiálisis tienen mayor propensión a presentar infección crónica.

La inmunidad protectora se adquiere después de la infección, si aparecen anticuerpos contra el HBsAg y no se identifica el HBsAg.

PATOGENIA

La hepatitis se caracteriza por una reacción inflamatoria difusa del hígado, asociada con daño y muerte celular.

Al igual que en todas las enfermedades infecciosas, en la hepatitis viral las manifestaciones clínicas son el resultado de la interacción entre los mecanismos de defensa del huésped y del agente invasor.

Se han propuesto varias hipótesis para explicar las lesiones que se presentan en las células hepáticas como consecuencia de la infección viral. Shi YH y col han señalado que la replicación del VHB se asocia con muerte celular; diferente a lo aceptado hasta ahora en el sentido de que la muerte de la célula es consecuencia de un efecto citopático directo del virus.⁷

Tsai S y col refieren que el mecanismo de daño celular es el resultado del efecto citotóxico de los linfocitos T activados y que actúan como mediadores de la respuesta inmune, consecuencia de la agresión viral.⁸

Villanueva J, Rapicetta M y col sostienen que la lesión hepatocelular es modulada por una gran respuesta inmune del huésped.^{9,10}

Otro proceso que causa muerte celular es el fenómeno de la apoptosis (muerte celular programada). Se ha comprobado que las proteínas; HBx y HBsP contenidas en la estructura del VHB pueden inducir apoptosis. La HBsP puede ser detectada por el procesamiento de Western Blot.¹¹ Hay diversos efectos apoptóticos relacionados con diferentes expresiones genómicas.¹¹

En pacientes con infecciones fulminantes por el VHB se produce una vigorosa respuesta inmune.^{9,10} Los neonatos con un sistema inmune inmaduro y expuesto al VHB presentan lesiones hepáticas mínimas pero con gran tendencia (más del 90%) a desarrollar infecciones crónicas.⁵

Se puede pensar que el VHB queda eliminado completamente después de que el paciente se ha recuperado de una infección aguda. Sin embargo, con el desarrollo de procedimientos muy sensibles para la detección del VHB-ADN; algunas trazas del genoma del VHB han sido identificadas en el hígado y suero aún después de 10 años de la recuperación clínica de la infección por VHB; aún cuando no se encuentre el antígeno viral y aparición de anticuerpos específicos.¹²⁻¹⁴ Estos hallazgos sugieren que las infecciones por VHB rara vez son erradicadas completamente después de la recuperación de la infección aguda, la cual puede relacionarse con algunas descripciones que señalan reactivación de la replicación del VHB en personas que reciben quimioterapia o presentan inmunosupresión después de recibir trasplantes, aún cuando muestren marcadores serológicos de recuperación de la infección por el VHB.¹⁵ De allí que algunos investigadores recomiendan el tratamiento profiláctico para evitar dicha reactivación.¹⁶

Tran T y col recomiendan practicar despistaje serológico en pacientes con antecedentes de infección por VHB, antes de iniciar la terapia inmunosupresora e iniciar una terapia antiviral profiláctica en aquellos pacientes que lo ameritan ya que corren el riesgo de presentar disfunción hepática y hepatitis fulminante.^{17,18}

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Alteraciones histológicas del hígado como consecuencia de la infección por el VHB.

Hepatitis aguda. Los hallazgos incluyen:

- Lesión celular (se observan fundamentalmente en las zonas centrolobulillares).
- Lesión inflamatoria.
- Regeneración hepatocelular.¹⁹ Se visualizan abundantes mononucleares y proliferación de conductos biliares.

Hepatitis crónica activa. Se caracteriza por la acumulación de linfocitos y células plasmáticas localizadas en los conductos portales y en focos de necrosis diseminados en los lobulillos hepáticos. Ocurre ruptura de la placa limitante del lobulillo hepático adyacente al conducto portal y extensión de la reacción inflamatoria del conducto portal al parénquima hepático. La fibrosis portal es variable. Se puede presentar la llamada necrosis parcelar (hepatocitos necrosados, atrapados por un infiltrado inflamatorio). El esquema de colapso lobulillar y necrosis, que forman puentes entre zonas portales y venas centrolobulillares ha sido denominada necrosis en puente.²⁰

En los casos más severos se produce un notable depósito de tejido fibroso en las zonas portales acompañado de colapso de la estructura hepática y formación de puentes de tejido fibroso entre zonas portales y venas centrales adyacentes (cirrosis).

Hepatitis crónica persistente. En esta variedad clínica la infiltración inflamatoria linfocítica está confinada principalmente a los conductos portales. Se conserva la estructura lobulillar del hígado. La fibrosis es nula. La necrosis parcelar vista en la hepatitis crónica activa no se observa en esta variedad clínica.²⁰

Hepatitis fulminante. Se caracteriza por infección del hígado que adquiere una coloración amarillenta (atrofia amarillenta aguda). Desde el punto de vista microscópico se observa una necrosis muy extendida, los hepatocitos necrosados son reemplazados por un infiltrado inflamatorio. Pueden verse trombos biliares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA HEPATITIS B

La mayoría de las infecciones por el VHB, en las áreas de alta endemidad, son adquiridas en el período perinatal o en los primeros años de la vida.²¹

Hepatitis aguda. Las manifestaciones clínicas son variables. En los niños, la infección generalmente es asintomática.

En las infecciones por VHB, el inicio y progresión de los síntomas son insidiosos. La ictericia, cuando se presenta

(hay formas anictéricas) es el primer síntoma llamativo relacionado con hepatitis. Los síntomas precoces pueden preceder por tres a 10 días a la ictericia.¹⁹ Estos incluyen: malestar, fatiga facial, falta de energía, el hígado puede estar aumentado de tamaño y sensible. Generalmente se aprecia esplenomegalia y adenopatías generalizadas.

Las manifestaciones gastrointestinales en la hepatitis aguda se refieren a la anorexia, náuseas, vómitos, diarrea o constipación.¹⁹ Pueden presentarse signos respiratorios.

Después de dos a 14 días del comienzo de la enfermedad, en las variedades anictéricas los síntomas desaparecen.¹⁹

En la variedad ictérica, la ictericia puede estar precedida de orinas oscuras. El hígado está aumentado de tamaño. Hay pacientes que desarrollan un cuadro clínico parecido a la "enfermedad del suero" caracterizado por fiebre, erupción, urticaria y artralgias. Estas manifestaciones son transitorias

Se palpa esplenomegalia, las heces se hacen acólicas. La fase ictérica dura de unos pocos días a 30 días aproximadamente. En algunos casos, la recuperación puede ser más prolongada (hasta 6 meses).

Hepatitis crónica activa. Se presenta disfunción hepatocelular progresiva y destrucción hepática que conduce a cirrosis e insuficiencia hepática.

El comienzo de la hepatitis crónica activa es insidioso, el paciente experimenta fatiga y anorexia. En la exploración física se aprecia ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia, arañas vasculares, ascitis y edema.

Hepatitis crónica persistente. En esta variedad clínica, el paciente presenta ligera hepatomegalia, aumento persistente de los valores séricos de las aminotransaminasas. El daño a la célula hepática es reversible, ocurre una completa recuperación. La hepatitis crónica persistente es la consecuencia de un episodio de hepatitis viral aguda; tal vez representa un fenómeno de recuperación retardada.

Hepatitis fulminante. Es la variedad clínica más severa de la hepatitis por el VHB. Se inicia en la forma habitual de la hepatitis aguda. Sin embargo, la evolución es rápida transcurriendo de uno a diez días entre el comienzo de las manifestaciones y la muerte. Se observa ictericia intensa, disminución considerable del hígado. Se presenta fiebre, vómitos y sangramiento cutáneo e intestinal; estos dos últimos síntomas secundarios a hipoprotrombinemia y consumo de factores de la coagulación (coagulación intravascular diseminada). Ocurren alteraciones de la consciencia. A medida que la enfermedad evoluciona el paciente pasa sucesivamente por fases de letargia y agitación; por último sobreviene el coma.¹⁹

Se ha tratado de explicar el mecanismo patogénico de la hepatitis fulminante, como una reacción neurológica severa a un proceso iniciado por la infección viral.

Manifestaciones extrahepáticas ocasionadas por el virus de la hepatitis B. Entre las diferentes manifestaciones extrahepáticas se deben mencionar las siguientes:

- Glomerulonefritis membranosa proliferativa. Su mecanismo patogénico se explica por el tropismo del virus por el riñón. Ocurre la formación de complejos de HBsAg y el antígeno antiHBs (inmunoglobulinas M y G). Estos complejos pueden ser observados en muestras renales empleando técnicas especiales.²²

- Periarteritis nodosa. Las manifestaciones comienzan con fiebre, poliartalgias, mialgias, exantemas y urticarias. Se presentan vasculitis, neuropatías periféricas, hipertensión y signos de lesión renal. Durante la fase aguda de la enfermedad se observan complejos inmunes circulantes compuestos de HBsAg y Anti-HBs. El C3 del complemento se encuentra disminuido. En estudios de inmunofluorescencia, en muestras de biopsia de las membranas elásticas de los vasos comprometidos, se aprecian depósitos de HBsAg, IgM, IgG y C3. El HBsAg persiste en la sangre durante toda la evolución del proceso.¹⁹

- Crioglobulinemia mixta esencial. Se manifiesta por artralgias, púrpuras, vasculitis y glomerulonefritis. Se considera como una entidad ocasionada por complejos inmunes (HBsAg y anti-HBs).

- Polimialgia reumática.

- Acrodermatitis papulosa. Se observa con mayor frecuencia en lactantes. Hay persistencia del HBsAg.

Otras entidades relacionadas con infecciones por el VHB incluyen: enfermedad de Raynaud, eritema nodoso y anemia aplásica.

De acuerdo a Lian T las manifestaciones extrahepáticas de la infección son raras y con dificultades para su diagnóstico.²³

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de hepatitis ocasionado por el VHB se basa en datos clínicos y epidemiológicos. En presencia de ictericia acompañada de fiebre, vómitos y molestias abdominales se presume hepatitis viral. La presencia de valores altos de aminotransferasas proporciona confirmaciones adicionales.

El diagnóstico de hepatitis por el VHB se verifica por la demostración de antígenos o anticuerpos específicos, o de ambos en el suero. Se conocen tres sistemas de antígeno-anticuerpo clínicamente útiles en casos de hepatitis por el virus B: HBsAg-Anti HBs; HBeAg-Anti HBe; HBeAg-Anti HBe. Se dispone de estuches comerciales (radioinmunoensayo y ELISA) para todos los marcadores, excepto para el HBeAg que puede ser detectado en las células hepáticas mediante técnicas especiales.

Fung L- y col. empleando procedimientos especiales (RCP en tiempo real) han logrado detectar y cuantificar el ADN VHB cuyos niveles en el suero constituyen un factor importante en la historia natural de la infección crónica de la hepatitis por el VHB. Los altos niveles están asociados con cirrosis y carcinoma hepatocelular.

Los niveles de ADN VHB igualmente permiten conocer en personas que reciben tratamiento antiviral, la efectividad del mismo o la detección temprana de la resistencia a las drogas empleadas. Al final del tratamiento, los niveles del ADN VHB han demostrado ser un importante indicador del éxito del tratamiento o si es necesario repetirlo.²⁴

Se puede identificar el HBsAg en el suero varias semanas antes del comienzo de los síntomas y semanas después de su inicio; persiste en las infecciones crónicas. El Anti-HBc aparece en el suero al comienzo de la enfermedad y se mantiene indefinidamente. La demostración de anticuerpos del HBc en el suero significa infección actual o pasada por el VHB; en la infección aguda aparecen títulos altos de IgM contra el HBc que suelen desaparecer en el término de 6 meses pero pueden ser detectados en casos de hepatitis crónica. La presencia del antígeno HBe supone un grado alto de infectividad.⁴

RELACIÓN ENTRE MARCADORES HEPÁTICOS Y EVOLUCIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA

En las infecciones agudas por el virus de la hepatitis B, el antígeno de superficie (HBsAg) se hace detectable en el suero varias semanas antes del comienzo de los síntomas, persiste semanas o meses después del inicio de las manifestaciones clínicas y se mantiene en las infecciones crónicas. Inmediatamente y en corto tiempo aparece el anticuerpo contra el antígeno central (core) (Anti HBc) en el cual predomina la IgM.⁵ Los niveles de ADN VHB son por lo general muy altos, frecuentemente en el rango de 200 millones UI/mL a 200 billones UI/mL.²⁵

Kao J refiere que el diagnóstico de una infección por VHB se efectúa a través de marcadores virológicos en el suero. El antígeno de superficie HBsAg es el primer marcador serológico que aparece en una hepatitis aguda por el virus B y su persistencia por más de 6 meses sugiere infección crónica.²⁶

Se describe una variedad de hepatitis viral reconocida por la ausencia de HBsAg y otros marcadores circulantes, pero con la presencia en el suero y tejidos del ADN VHB. A esta entidad se le denomina infección oculta de VHB.^{26,27}

FASES DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHB

En la infección crónica por el VHB se pueden presentar cuatro fases naturales: a) la de inmunotolerancia; b) hepatitis crónica con HBeAg positivo; c) portador inactivo; d) hepatitis crónica HBeAg negativo.

a) Inmunotolerancia. Se adquiere la infección al nacer o en etapa temprana de la vida (uno a cinco años de edad). Hay ausencia de manifestaciones hepáticas, alteraciones histológicas del hígado mínimas; presencia en el suero de HBeAg y alta carga de ADN VHB, debido a la alta tasa de replicación viral.²⁸ La ausencia de manifestaciones hepáticas a pesar de altos niveles de replications del VHB es consecuencia de inmunotolerancia para el HBeAg.⁵

Sin embargo, el mecanismo fundamental de esta tolerancia no es del todo conocida. Experimentos en ratones sugieren que la transferencia transplacentaria materna del HBeAg puede inducir a una respuesta inespecífica de los linfocitos T hacia el HBeAg y el antígeno core del virus de la hepatitis B, resultando en un efecto citotóxico inefectivo de las células T en la lisis de hepatocitos infectados.²⁹ Esta tolerancia se traduce en una mínima respuesta inmune caracterizada por niveles normales de aminotransferasas en el suero y hallazgos mínimos de alteraciones histopatológicas en el hígado.

b) Hepatitis crónica- HBe Ag positivo. Esta segunda fase se caracteriza por hallazgos histológicos de inflamación activa y fibrosis hepática. Las lesiones son mediadas por mecanismos inmunológicos. Ocurre replicación continua del virus en el hepatocito. En el suero se detectan altos niveles de ADN VHB y de aminotransferasas. Existe presencia del HBeAg. Los altos niveles de aminotransferasas son considerados como marcadores de una respuesta vigorosa inmune del huésped, lo que se traduce por una elevada seroconversión del HBeAg.²⁸ En esta seroconversión se incluyen ciertos factores como son: la edad del paciente (ancianos)³⁰ altos niveles de aminotransferasas y ciertos genotipos B y C del VHB.³¹⁻³³ En la comparación de ambos genotipos del VHB se ha podido determinar que el primero (B) está asociado con una seroconversión del HBeAg en etapas más tempranas de la vida que el segundo (C).³¹⁻³³ Un porcentaje de pacientes puede progresar hacia la cirrosis y el carcinoma hepatocelular.

c) Portador HBs-Ag inactivo. Después de la seroconversión, muchos pacientes permanecen HBe Ag negativos y positivos para el anticuerpo anti HBe. En esta fase de portador, el HBs-Ag es inactivo. La seroconversión está acompañada por la estabilización de la hepatitis, normalización de las aminotransferasas y disminución de la carga de ADN-VHB (<1000 copias/ml). Esta disminución es comúnmente referida como el estado de portador inactivo.³⁴ Desde el punto de vista histológico, las lesiones hepáticas son mínimas o medianas, aunque el grado de fibrosis puede ser variable.²⁸ Muchos pacientes permanecen en esta fase durante años, o indefinidamente.⁵ El pronóstico de esta entidad es generalmente favorable, se presenta una remisión bioquímica y bajo riesgo de desarrollar cirrosis y carcinoma hepatocelular.³⁵ Múltiples episodios de reactivación pueden causar daño en el hígado y aun descompensación hepática. La reactivación del VHB puede ser asintomática, pero ocasionalmente provoca un cuadro semejante al de una hepatitis aguda. Algunos portadores se hacen HBsAg negativos y desarrollan anticuerpos anti-HBs. Esta negatividad mejora el pronóstico de esta fase ya que la enfermedad se inactiva.^{36,37} Pero si la eliminación del HbsAg no es completa puede ocurrir una descompensación hepática o el desarrollo de un carcinoma hepatocelular.

d) Hepatitis crónica HBe-Ag negativo. Un tercio de los

portadores del VHB inactivos pueden regresar al estado de hepatitis crónica sin la reversión del HBeAg en el suero.³⁸ Algunos de estos pacientes están probablemente infectados con algunas de las variantes del VHB que no pueden expresar HBeAg por efectos de mutaciones en las replicaciones precore o core del genoma del VHB.³⁹

La hepatitis crónica HBe-Ag negativo se caracteriza por la ausencia del HBeAg, la presencia de anti HBe, niveles elevados de aminotransferasas y niveles detectables de ADN-VHB. Desde el punto de vista histológico se observa una necroinflamación, fibrosis y cirrosis en biopsia hepática (alta incidencia de cirrosis).⁴⁰ El curso de la enfermedad es fluctuante. Se presentan períodos de aparente inactividad y los niveles de aminotransferasas se normalizan.

En algunos pacientes, la enfermedad puede progresar de manera asintomática durante años, escapando al reconocimiento clínico.⁴⁰ En tales sujetos, los niveles de ADV-VHB pueden incrementarse transitoriamente luego de elevarse las cifras de aminotransferasas.

Se considera que la hepatitis crónica HBe-Ag negativo representa una variedad grave, progresiva de enfermedad crónica del hígado.

Existe una alta incidencia de cirrosis en HBe-Ag negativos y está relacionada con la edad y el grado de fibrosis. Se ha sugerido que la hepatitis HBe-Ag negativa progresa a cirrosis y carcinoma hepatocelular en la historia natural de la infección por VHB, tal vez condicionada por una variante del virus que no es capaz de expresar HBeAg.^{41,42}

Infección Oculta de VHB. Se define como la existencia en suero o en tejidos de VHB, en ausencia de HBsAg circulante. No se considera como una fase crónica de la hepatitis.^{43,44} Los portadores de esta afección oculta han sido identificados con el empleo de los métodos de detección del ácido nucleico que aumenta la sensibilidad del genoma hepadnoviral y su replicación. Existe evidencia de que la infección oculta de VHB en muchos casos es consecuencia de la resolución de una hepatitis B aguda. A esta infección residual se denomina infección oculta primaria, donde el genoma viral puede ser detectado pero no así los marcadores serológicos correspondientes.⁴⁵

Las características más importantes de la infección oculta por VHB incluyen:

- a. Las aminotransferasas raramente elevadas.
- b. HBsAg, ausente
- c. HBeAg, ausente
- d. Anticuerpo anti HBe presente
- e. ADN-VHB <20.000 U/ml
- f. Células Th1
- g. Histología del hígado – normal – cirrosis – carcinoma hepatocelular.⁴⁵

Cirrosis y carcinoma hepático. Ishikawa T refiere que el carcinoma hepatocelular es una de las principales causas de muerte en el mundo y la hepatitis crónica por el VHB juega un papel importante en la hepatocarcinogénesis.⁴⁶

Guirgis y col hacen referencia a que la hepatitis por el virus B es la principal causa de cirrosis y carcinoma hepatocelular. Ocho diferentes genotipos (A-H) han sido identificados con una distribución geográfica diferente. Varios métodos se han empleado para su debida detección. Estos investigadores han estudiado el comportamiento de los distintos genotipos, en cuanto a severidad clínica, desarrollo de la cronicidad del carcinoma hepatocelular, respuesta a la terapia, trasplante hepático y en la infección oculta.⁴⁷

Peterson en Alemania refiere que las personas crónicamente infectadas con el VHB corren el riesgo de desarrollar un estado avanzado de fibrosis, cirrosis y subsecuentemente carcinoma hepatocelular.⁴⁸

De acuerdo a Tan, los estudios epidemiológicos han proporcionado evidencia abrumadora del papel causal del VHB en el desarrollo del carcinoma hepatocelular. Sin embargo, la patogénesis de la infección y la carcinogénesis aun son elusivas. El papel del VHB y la formación de tumores parece ser compleja. La integración del ADN-VHB dentro del genoma del huésped sucede en las etapas iniciales de la clonación y expansión del tumor. Se ha demostrado que esto aumenta la inestabilidad cromosómica del huésped lo que conlleva a traslocación de cromosomas. También se ha logrado demostrar que la tasa de alteraciones cromosómicas aumenta significativamente en tumores relacionados con el VHB. La prolongada expresión del virus, regulada por la proteína VHBx puede contribuir a regular la transcripción celular. La degradación proteica, la proliferación y la apoptosis juegan un papel fundamental en el desarrollo del carcinoma hepatocelular.⁴⁹

Wang Q y col indican que las mutaciones del HBx (VHB) juegan un papel crucial en el desarrollo del carcinoma hepatocelular. Para su determinación los investigadores emplearon el procedimiento de la reacción en cadena de polimerasa.⁵¹

Vrancken K y colaboradores consideran que las mutaciones en la angiogénesis contribuyen a la formación del carcinoma hepatocelular.⁵²

GENOTIPOS

Se han identificado 8 genotipos (A-H) y el conocimiento de su importancia está aumentando. Aunque, el genotipo A se identifica en algunos países europeos (oeste) y en Norte América, los más comúnmente detectados en el mundo son el B y el C. En la comparación de estos dos genotipos se pudo determinar que el primero (B) experimenta una seroconversión espontánea del HBe-Ag más

temprana (ocurre en las edades tempranas de la vida), es menos activa en ocasionar lesiones hepáticas y la progresión a la cirrosis es más lenta que en el segundo (C).⁵³

Luan y colaboradores han detectado abundante cantidad de los genotipos B7 y H3 en el plasma de pacientes con infecciones crónicas hepáticas por el VHB. El aumento de B y H está asociado con la progresión de la cirrosis y disminución de la expresión del B y del H en hepatocitos. Ellos establecen una relación entre infección por los genotipos B y H y la inflamación hepática y su progresión hacia la hepatitis crónica.⁵⁴

Mata y colaboradores han logrado confirmar en México la alta prevalencia del genotipo H55 VHB seguido del F4 y H2. Sin embargo, en pacientes co-infectados con el VIH hubo prevalencia del genotipo G.⁵⁵

COINFECCIONES

Factores asociados al progreso de la cirrosis lo constituyen las coinfecciones con los virus C, D y el virus de la inmunodeficiencia humana.^{56,57}

Coinfección de los virus de la hepatitis B y la Hepatitis C. El virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C (VHC) son las causas más comunes en todo el mundo de enfermedad crónica del hígado que pueden conducir a la cirrosis y al carcinoma hepatocelular. La hepatitis viral crónica es la principal causa de cáncer primario del hígado y es la tercera causa de muerte global en el planeta.^{58,59}

La coinfección de VHB y VHC es corriente que ocurra, porque ambos utilizan la misma ruta de infección.⁶⁰

Los pacientes coinfectados representan un grupo diverso con gran replicación viral y perfiles inmunológicos presentes que pueden originar una mayor agresividad a nivel del hígado.

La prevalencia de la coinfección crónica es aproximadamente de 10% a 20% en pacientes con infecciones crónicas por VHB.⁶¹

La hepatitis crónica por coinfección VHB-VHC es frecuente en personas que emplean drogas infectadas (42,5%),⁶² pacientes en tratamiento con hemodiálisis (3,7%),⁶³ en receptores de órganos trasplantados (8%),⁶⁴ los individuos positivos al virus de la inmunodeficiencia humana (66%),⁶⁵ y en personas que presentan rasgos de talasemia (10%).⁶⁶

Se considera que la infección dual por VHB y VHC se asocia a una mayor severidad de las manifestaciones clínicas y aumento de la gravedad de las lesiones hepáticas.

Co-infección de los virus de la hepatitis B y la hepatitis D (VHD). Las infecciones por el virus VHD (virus delta) ocurren como una coinfección con el virus de la hepatitis B. Esta coinfección se presenta más comúnmente en poblaciones de postransfundidos y en personas con alteraciones hematológicas.¹⁹ El VHD necesita del concurso de una infección activa por el VHB. El anticuerpo anti-delta

(anti-HD) está siempre acompañado de marcadores serológicos de a infección por el VHB. La naturaleza del anti HD en los primeros estadios corresponde a una inmunoglobulina (IgM antidelta) y es reemplazada posteriormente por anticuerpos IgG (IgG antidelta).⁶⁷ EL diagnóstico de la infección por el VHD se efectúa por la detección del anticuerpo contra el VHD mediante los procedimientos de radioinmunoensayo o enzimo-inmunoanálisis. La reacción en cadena de polimerasa con transcripción inversa es el método más preciso para detectar la viremia por el VHD.⁶⁷

Co-infección VHB/VIH. La infección por VHB es una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes infectados con el VIH. Se conoce que el VHB elabora una proteína X que estimula la replicación del VIH, "in vitro".

Lacombe y colaboradores refieren que el virus de la hepatitis B afecta del 7% al 10% de los infectados con el VIH.⁶⁸

Mendes-Correa y Nuñez relatan que la infección por el VHB es una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes infectados con el VIH, aún en esta era de consistente terapia antirretroviral (HAART).⁶⁹

En estudios efectuados en México, Mata y colaboradores han logrado determinar que en ese país predomina la coinfección del genotipo G del VHB y el VIH y que las mutaciones son comunes en pacientes coinfectados (VHB/VIH) con el genotipo G.⁵⁵

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Se debe establecer el diagnóstico diferencial de la hepatitis por virus B en las diferentes etapas de su evolución.

Etapas prodrómicas, descartar: a) enfermedad del suero b) manifestaciones respiratorias: infección viral sistémica, influenza, enfermedad vírica aguda de vías respiratorias¹⁹ c) manifestaciones gastrointestinales: de etiología viral o bacteriana. En niños descartar el rotavirus y en adultos el agente Norwalk, el agente Montgomery Conty.⁷⁰ Entre las bacterias infección por: genero *Salmonella*, genero *Shigella*, *Escherichia coli*.⁷¹

Etapas de la hepatitis aguda. Hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías. Se debe establecer la diferencia entre la hepatitis aguda ocasionada por los virus de la hepatitis A C D y G. La diferencia se establece fundamentalmente por los marcadores serológicos virales.

Etapas de hepatitis crónica. Hepatomegalia, esplenomegalia. El diagnóstico diferencial en esta etapa se plantea especialmente con la hepatitis crónica por los virus C y D; teniendo presente que con el C es frecuente la coinfección y el virus D no puede infectar a la célula por sí solo; necesita el concurso del VHB para cumplir un ciclo completo de replicación.⁴

El diagnóstico diferencial de la hepatitis crónica ocasionada por estos virus hepatotrópicos se logra por la identi-

ficación de los marcadores serológicos. Se emplean para tal fin los métodos de enzimoimmunoanálisis (EIA) y el análisis por inmunotransferencia de proteínas recombinadas.

Se han puesto en práctica técnicas de amplificación como la reacción en cadena de la polimerasa y la amplificación mediada por transcripción, pruebas cualitativas y cuantitativas para ácidos nucleídos - ARN: para VHC y VHD y ADB para VHB. Un análisis cualitativo positivo para los ácidos nucleicos confirma la replicación activa del virus.

Un solo análisis cualitativo negativo excluye la viremia y puede reflejar una disminución transitoria de la presencia del virus por debajo del umbral de detección del análisis.

TRATAMIENTO

No existe tratamiento específico para pacientes con hepatitis viral aguda por el virus B.⁴

Hepatitis crónica

Existen medicamentos antivirales para el tratamiento de la hepatitis crónica por el VHB (debe estar sustentada por cortes histológicos de biopsias hepáticas). Los más empleados son: lamivudina, adefovir y los interferones.

Lamivudina. Nucleósido que actúa inhibiendo la ADN polimerasa del virus de la hepatitis B. Dosis recomendada: en adultos 100- 150 mg V.O. dosis diaria por 3 años. Niños 3 mg/Kg/día (hasta 100mg/día).⁷² Telebivucina es otro nucleósido, más potente que lamivudina, pero desarrolla resistencia en el 25% de los pacientes HBe-Ag positivo y 11% en los HBe- Ag negativo, después de dos años de su empleo.

Adefovir. Nucleótido fosfato ácido, el fármaco inhibe la replicación de los hepadnavirus. La combinación de adefovir y lamivudina incrementa la actividad anti-hepadnavirus. Dosis recomendada, 10 mg/día. La vida media del adefovir es prolongada de allí que una sola dosis diaria del producto es suficiente. El adefovir es efectivo contra cepas mutantes resistentes a lamivudina y telbivucina, debe usarse en combinaciones.⁷³

Yuen y Lai refieren que actualmente existen dos nucleósidos/ nucleótidos de primera línea en el tratamiento de la hepatitis crónica por el VHB, ellos son el entecavir y el tenovir.

El entecavir un ciclopentano (D-nucleosido) es muy potente. En el 94% de los pacientes que lo reciben presentan un ADN VHB indetectable en 5 años de tratamiento. Desarrolla resistencia un 1,2% de los pacientes tratados. El tenovir es un nucleosido acíclico con menos efectos secundarios comparado con el adefovir. Es efectivo contra mutaciones resistentes a la lamivudina. No se ha descrito resistencia al tenovir después de más de 3 años de su empleo. Estos potentes agentes antivirales están asociados a una baja tasa de resistencia y supresión del ADN-

VHB y la posibilidad de revertir la cirrosis en un número considerable de pacientes. El pronóstico de la hepatitis por el VHB ha mejorado considerablemente. En adición, los tratamientos a largo plazo con estos potentes agentes antivirales están asociados a una reducción del riesgo a desarrollar carcinoma hepatocelular.⁷⁴

Chao y col consideran a la clavudina como un nuevo potente agente antiviral de uso en la actualidad, refieren que futuros estudios son garantía de un mejor conocimiento de los factores que influyen la historia natural de la enfermedad, mejorando los resultados de los tratamientos.⁷⁵

Interferones. Los interferones (IFNs) poseen una función de inmunomodulación antiviral y actividad antiproliferativa. Hay tres clases principales de interferones humanos con acción antiviral: α (alfa) β (beta) y γ (gamma). El alfa y el beta son producidos por una gran variedad de células como consecuencia de infecciones virales y otros diversos estímulos que incluyen la interleukina I, interleukina II y el factor de necrosis tumoral alfa.

El IFN γ es elaborado únicamente por los linfocitos T en respuesta al estímulo de diferentes antígenos e interleukinas específicas.⁷⁶ La dosis recomendada de IFN α 2a en adultos es de 5 millones de unidades subcutánea o I.M., una aplicación diaria por 4 meses, o 10 millones subcutánea o I.M. 3 veces por semanas durante 4 meses; niños 3 millones de unidades/m², 3 veces la primera semana, luego 6 millones de unidades/m² subcutánea (máximo 10 millones de unidades) 3 veces por semana entre 16-24 semanas.

El fármaco Peg-IFN α (Peg-polyethilene glycol) es superior el IFN α 2a convencional en el tratamiento de pacientes con HBe positivo. La dosis recomendada es de 180 mg subcutánea una vez a la semana por 48 semanas.⁷²

Ratnam y colaboradores manifiestan que el pegilato IFN α 2a (peg-IFN α 2a) provee potenciales ventajas sobre los nucleótidos en el tratamiento de la hepatitis crónica por el VHB, efectividad y ausencia de resistencia a la droga y tolerancia.⁷⁷

Se han establecido patrones para reconocer la efectividad del tratamiento en la hepatitis crónica por el VHB.

Chan y colaboradores han empleado el monitoreo del HBs-Ag como guía para conocer los resultados del tratamiento con lamivudina.⁷⁸

Kim y colaboradores emplean la determinación de los niveles de ADN VHB como predictivos del éxito de la terapia con adefovir. La terminación de la terapia debe ser considerada si los pacientes mantienen después de 12 meses de tratamiento cifras de ADN VHB iguales o superiores a 200 UI/ml.⁷⁹

Caiw y colaboradores emplean como índice predictivo con Felvudina, los niveles de HBs-Ag en el suero.⁸⁰

Fung y colaboradores hacen referencia a los niveles de ADN VHB en el suero que han demostrado ser un importante indicador de la terapia antiviral.⁸¹

Yean L y Roberts E, recomiendan con niños crónicamente infectados, el tratamiento combinado de pegilato de IFN α 2a y rivavirina (dosis de niños según peso: 25-36 kg: 400mg 36-49 kg: 800mg), que es bien tolerado y superior al tratamiento del pegilato de IFN α 2a solo. El monitoreo del valor predictivo de la terapia antiviral se efectúa mediante la medición de los niveles de ADN VHB.⁸²

Tratamiento de la Hepatitis fulminante

El tratamiento de la hepatitis fulminante es de soporte y el objetivo fundamental es mantener con vida al paciente mientras ocurre la recuperación de la función hepática. Los esfuerzos terapéuticos deberán encaminarse a reducir la cantidad de productos nitrogenados en la sangre que son la causa de la disfunción. Se logra con la restricción de las proteínas y la supresión de las bacterias del intestino.

Es necesario mantener un adecuado equilibrio hidrosalino y calórico con la administración de soluciones glucosadas y salinas. Control del equilibrio ácido básico. Administración de oxígeno (respiración asistida).¹⁹

En caso de hemorragias es necesario transfundir sangre fresca. Se han propuesto diálisis peritoneal, hemodiálisis, exanguineotransfusiones. Todos ellos tendrán como finalidad disminuir las cifras de amonio en sangre, normalización de tiempos de protrombina y aumentar los factores de coagulación.²⁰

De acuerdo a Yokosuka y colaboradores existe mucho progreso en el campo de las infecciones por VHB tales como el conocimiento de la historia natural de la enfermedad, su relación la cantidad de virus de la hepatitis B (ADN VHB) genotipos del VHB, afectando el curso natural y efectos del tratamiento de la infección, mutaciones del VHB participando en la severidad de la enfermedad y desarrollo del carcinoma hepatocelular y el tratamiento antiviral con nucleótidos y análogos y el interferón pegilado.⁸³

Para lograr consenso en relación al diagnóstico, manejo y tratamiento de hepatitis B se efectuó una reunión en Japón (Sociedad de Hepatología) donde surgieron las siguientes informaciones y recomendaciones: a) historia natural por la infección por el VHB, b) implicaciones clínicas de los genotipos de VHB, c) mutaciones y su potencial impacto en la patogénesis por el VHB, d) indicaciones para el tratamiento antiviral de hepatitis crónica por el VHB e) nucleótidos y análogos para el tratamiento de la hepatitis B crónica y f) terapia con el interferón para la hepatitis crónica VHB.⁸

En los últimos años se ha implementado con éxito el trasplante hepático en pacientes con hepatitis crónica o cirrosis.

PREVENCIÓN

La óptima protección contra la enfermedad contra el VHB se logra mediante el empleo de la vacunación. La vacuna contra la hepatitis B provee protección contra la infección y sus complicaciones, incluyendo cirrosis y carcinoma hepatocelular.

De acuerdo a Sanyal y Shi, la vacunación contra hepatitis B en la edad pediátrica y adolescente ha demostrado ser efectiva para prevenir la enfermedad causada por el VHB. Sin embargo y de acuerdo a sus análisis, todavía existe un limitado número de personas en los cuales la vacuna no ha desarrollado inmunidad contra el virus.⁸⁴

Existen dos tipos de vacunas aprobadas contra la hepatitis B, ambas son inocuas y altamente protectoras contra los subtipos del VHB. La primera preparada a partir del plasma de individuos positivos HBs-Ag. La segunda, de mayor proyección y elaborada por la técnica del ADN recombinante (R-ADN), consiste en una suspensión estéril que contiene el antígeno de superficie del virus purificado obtenido por el método del ADN recombinante absorbido en hidróxido de aluminio.

La vacuna elaborada por la técnica ADN recombinante (Engerix®, Euvax®, y HBVax2®) Está indicada para la inmunización contra la infección causada por todos los subtipos conocidos del VHB, en sujetos de todas las edades que se consideren en riesgo de estar expuestos al VHB. Se deduce que la hepatitis D (causada por el virus delta) se previene mediante la inmunización con esta vacuna, la hepatitis D no ocurre en ausencia de la infección por el VHB.

La estrategia de la OMS y de la Academia de Pediatría Americana para la prevención de la hepatitis B se basa en la vacunación universal de rutina de los recién nacidos y lactantes.⁴

La Comisión de Inmunización de la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría recomienda el siguiente esquema para la administración de la vacuna contra el VHB: la primera dosis debe aplicarse en el lapso comprendido entre el nacimiento y el segundo mes de la vida, la segunda dosis entre el 2do mes y el 4to mes de la vida y la tercera entre el 6to mes y el 8vo mes de la vida. El rango de edad para la administración de la vacuna en caso de no haber recibido el esquema básico es entre los 18 meses y 18 años.⁸⁵

Presentación. Las vacunas elaboradas con la técnica del ADN recombinante se presentan en viales monodosis. Presentación para niños, hasta 15 años de edad que contiene 10 μ g en 0,5 ml de suspensión, y para adultos mayores de 16 años de edad 20 μ g en 1 ml de suspensión.

En Venezuela existen diferentes tipos de vacunas así como una variedad de combinaciones lo que hace complejo los consensos sobre indicaciones.⁸⁶

Existe la vacuna contra hepatitis A y B combinadas: la vacuna pentavalente compuesta de varios antígenos: Dif-

teria pertusis, tétanos, hepatitis B, Haemophilus influenza tipo B.⁸⁷

Actualmente está en uso la una vacuna hexavalente (DTPa- IPV- HepB-PTP-T) Se emplea como refuerzo a los 18 meses de edad, siguiendo la serie de vacunación primaria; es inmunogénica y bien tolerada.⁸⁷

Otras medidas preventivas

- 1) Emplear equipos desechables para la obtención de sangre.
- 2) En los bancos de sangre efectuar el despistaje de Hbs-Ag de la sangre de los donadores.
- 3) Restringir la administración de sangre entera o sus derivados sin ser suficientemente analizada.
- 4) Control del medio ambiente (notificación a la autoridad de salud), aislamiento, inmunización de contactos; los productos empleados para profilaxis son la inmunoglobulina específica (IGHB) y la vacuna. La IGHb títulos altos de anticuerpos anti Hbs (>1:100000).⁴
- 5) Alertar sobre la promiscuidad sexual y las posibilidades de transmisión de esta enfermedad.

Referencias

1. Carneiro M, Merenho R. Natural history and clinical manifestations of chronic hepatitis B virus. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2010; 26 (Suppl) 7:11-18.
2. Li D, Zheng L, Jin L, et al. CD24 polymorphisms affect risk and progression of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009 ((Epub ahead print). Center of Infection and Immunity. National Laboratory of Biomacromolecules. Institute of Biophysics. Beijing. China.
3. Vildizola H, Salinas J. Natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Rev Gastroenterol. Perú.* 2009;29: 147-157.
4. OPS-OMS. Hepatitis Virica B. El Control de las enfermedades transmisibles. David L Hegman Editor. Washington. 2005. Pag: 333-343.
5. Piengpagon S, Kim R, Poterucha J. Natural history of hepatitis B virus infection: An Update for Clinicians. *Mayo. Clin Proc* 2007;82:967-975.
6. Ocama P, Opia C, Lee W. Hepatitis B virus infection current status. *Am J Med* 2009;108:1413-1415.
7. Shi Y. H, Shi Ch. Molecular characteristics and stages of chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2009;15:3099-3105.
8. Tsai S, Chen P, Lai M et al. Acute exacerbations of chronic type B hepatitis are accompanied by increased. Tell responses to hepatitis B and e antigens implications for hepatitis B e antigen seroconversion. *J Clin Invest* 2009; 87-96.
9. Villanueva J P, The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Virol* 2005; 34 (Suppl): S 139-S 142.
10. Rapicetta M, Ferrari C, Leverro M. Viral determinants and host immune responses in the pathogenesis of HBV in infection. *J Med Virol* 2005;67:454-457.
11. Lu Y, Tan Y, Zhang J, Chen W. Cellular apoptosis induced by replication of hepatitis B virus possible link between viral genotype and clinical outcome. *Virol J* 2007; 4:117-120.
12. Yuki N, Nagaoka T, Yamashiro M, et al. Long-term histologic and virologic outcomes of acute self-limited hepatitis B. *Hepatology* 2005;667:454-457.
13. Rahermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, Chisari F. The hepatitis B virus persists for decades after patients recover from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T lymphocyte response. *Nat Med* 2006;2: 1104-1108.
14. Masurawa H, Uemoto S, Hifuketa M, et al. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B cores antigen. *Hepatology* 2006;31: 488-495.
15. Coiffier B, Hepatitis B virus reactivation in patients receiving chemotherapy for cancer treatment role-hamivadine prophylaxis. *Cancer Invest.* 2006;24:548-552.
16. Too Y, Tan S, Tao M et al. Hepatitis B virus reactivation and role of antiviral prophylaxis in lymphoma patients with past hepatitis B virus infection who are receiving chemoinmunotherapy. *Cancer* 2010;116:115-121.
17. Tran T, Rakoski M, Martin P, Poordad F. Screening for hepatitis B in chemotherapy patients survey of current oncology practices. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31:240-246.
18. Wursthorn K, Wedemeyer H, Manns M. Managing H13V in patients with impaired immunity. *Postgrad Med J* 2011;87:223-238.
19. Reyes H, Navarro P, Hepatitis viral. En: *Enfermedades Infecciosas Virales*. Editorial Disinlimed. Caracas 1998. Pags: 327-365.
20. Kurgman S, Katz L. Hepatitis viral en enfermedades infecciosas. *Interamericana* 1995. Pags: 88-125.
21. Wang J, Zou B, Lai O et al. Clinical and virology characteristic of chronic hepatitis B antigen and antibody selection. *J Viral Hepat* 2011;18:646-652.
22. Kar-Neng L, Hepatitis -related renal disease. *Future Viral* 2011;6:1361-1376.
23. Lian T. Hepatitis B. The virus and disease. *Hepatology* 2009; 49 (5 Suppl) S13-S21.
24. Fung L, Lai CL, Yuen MF. Hepatitis B virus DNA and hepatitis B surface antigen levels in chronic hepatitis B. *Expert Rev. Anti Infect Ther.* 2010; 8:717-726.
25. Ribeiro R, Lo A, Perelson A. Dynamics of hepatitis B virus infection. *Microbiol Infect* 2002;4:829-835.
26. Kao J. Diagnosis of hepatitis B virus infection through serological and virological markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008;2:553-562.
27. El-Serif A, Abou-Shady H, Abou-Zeid H et al. Antibody to hepatitis B core antigen as a screening test for occult hepatitis B infection. *Egyptian chronic hepatitis C patients. J Gastroenterol* 2009;44:359-364.
28. Yin H, Lok A. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: What we know in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006; 46 (2 Sppl) S173-S181.
29. Chen H, Salberg M, Hughes J, et al. Immunotolerance split between hepatitis precore and core proteins. *J Viral* 2005;79:3016-3027.
30. Memahon B, Halck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska natives infected hepatitis B virus. *Ann Intern Med* 2001;135:759-768.
31. Liam Y. Hepatitis flares and hepatitis BeAg seroconversion: implication in antihepatitis B virus therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18: 246-252.
32. Chu C, Hussein M, Lok A. Hepatitis B virus genotype B 1S associated with early HBeAg seroconversion compared with hepatitis B virus genotype C. *Gastroenterol* 2002;122:1756-1762.
33. Kao J, Chen P, Lai M, Che D. Hepatitis B virus genotypes and spontaneous hepatitis Be antigen seroconversion in Taiwan hepatitis B carriers. *J Med Virol* 2004;72:363-369.
34. Lok A, Heathcote E, Hoofmagle J. Management of hepatitis B 2000-summary of workshop. *Gastroenterol* 2001;120:1828-1853.
35. Brunette M, Giarin M, Oliveri T et al. Wild type and e antigen virus hepatitis B viruses and course of chronic hepatitis. *Proce Math Sci* 2004;88:4186-4190.
36. Chen M, Billaud J, Salberg M, et al. A function of the the hepatitis B virus precore protein is to regulate the immune response to the core antigen. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 2004;101:14913-14918.
37. Chen C, Lee C, Lu S et al. Clinical significance of hepatitis virus (HBC) genotypes and precore and core promoter mutations affecting HBVe antigen expression in Taiwan. *J Clin Microbiol* 2005;43:6000-6006.
38. Sung J, Chan N, Wong M et al. Relationship of clinical and virological factors with the hepatitis B antigen-negative chronic hepatitis B virus-infected patients. *J Viral Hep* 2007;9:229-234.
39. Chu C, Keefe E, Han S et al. US HBV epidemiology study group. prevalence of HVB precore/core promoter variants in the United State. *Hepatology* 2003;38:619-628.
40. Hadzi-Yaniz S, Vassilopoulos D. Hepatitis Be antigen negative

- chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:617-624.
41. Yore J, Sprinpling H, ChongsurivaFuong V, et al. People spectrum and significance of hepatitis virus genotypes in chronic HBV infected patients in Yunnan, China. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008;7:271-279.
 42. Victoria S, Oliveira C, Victoria M, et al. Characterization of HBeAg – negative chronic hepatitis B in western Brazilian Amazonia. *Braz J Infect Dis* 2008;12:27-37.
 43. Toberson M, Thomas D. Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis* 2007; 21:479-486.
 44. Conjeevaram H, Lock A. Occult hepatitis B virus infection a hidden menace? *Hepatology* 2007;34:204-206.
 45. Mulrooney-Cousins P, Michalak T. Persistent occult hepatitis B virus infections experimental findings and clinical implication. *World J Gastroenterol* 2007;13:5682-5686.
 46. Ishikawa T. Clinical features of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *World Gastroenterol* 2010;16:2463-2467.
 47. Guirgis BS, Abbas RO, Azzazy H. Hepatitis B virus genotyping: current methods and clinical implications. *Int J Infect Dis* 2010;14:941-953.
 48. Peterson J. Hepatitis B in clinical practice. *Med Monatsschr Pharm* 2011;34:402-414
 49. Tan YJ. Hepatitis B infection and the risk of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2011;17:4853-4857.
 50. Fatima G, Mathan G, Kumar V. The HBx protein of hepatitis B virus regulates the expression intracellular distribution and functions of ribosomal protein S27a. *J Gen Virol* 2012;93:706-715.
 51. Wang Q, Zhang T, Wang W, Zhang X. Analysis of hepatitis B virus x gene (HBx) mutants in tissues of patients puffered from hepatocellular carcinoma in China department of cancer research. *Cancer Epidemiol* 2011. Dic/6.
 52. Vrancken K, Paeshuzse J, Leiken S. Angiogenic activity of hepatitis B and C viruses REga Institute for Medical Research. Belgium 2011.
 53. Fung S, Lock A. Hepatitis B virus genotypes: do they play a role in the outcome of HBV infection? *Hepatology* 2004;40:790-792.
 54. Luan Y, Ju J, Luo L, et al. Potential role of soluble B7-H3 in liver immunopathogenesis during chronic HBV infection. *J Viral Hepatol* 2012;19:23-31.
 55. Mata-Marin J, Anduiza C, Calderib G et al. Prevalence and resistance pattern of genotype G and H in chronic hepatitis B and HIV Co-infected Patients in Mexico. *Ann Hepatol* 2012;11:47-51.
 56. Lian Y, Chen Y, Sheen I et al. Impact of acute hepatitis C Virus Superinfection in Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Gastroenterol* 2004;126:1024-1029.
 57. Thio C, Seaberg E, Skolasky R Jr, et al. Multicenter AIDS Cohort study HIV-1 Hepatitis B Virus and Risk of Liver-related Mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS) *Lancet* 2005;360:1921-1926.
 58. Crockett S, Keeffe E. Natural history and treatment of hepatitis B virus and hepatitis C virus co-infection. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2005;4:13-18.
 59. Momin B, Richardson L. An Analysis of Content in Comprehensive Cancer Control Plan that Address Chronic Hepatitis B and C Virus Infections as Major Risk Factors for Liver Cancer. Centers for Disease Prevention 2011.
 60. Weltman M, Brotodihardjo A, Crewe E et al. Co-infection with hepatitis B and C or B and delta virus results in severe chronic liver disease and responds poorly to interferon- alpha treatment. *J Virol Hepatol* 1993;2:39-45.
 61. Gaeta G, Stornaiuolo G, Precone D, et al. Epidemiological and Clinical burden of chronic B virus hepatitis C virus infection a multicenter Italian Study. *J Hepatol* 2003;39:1036-1041.
 62. Pallas J, Farimas- Alvarez C, Prieto D, Delgado-Rodriguez M. Co-infections by HIV, hepatitis B and hepatitis C in imprisoned infecting. *Drug* 1999;15:699-704.
 63. Reedy G, Dakshinamurthy K, Neelaprasad P, et al. Prevalence of HBV and HVC dual infection in patients on hemodialysis. *Indian J Med Microbiol* 2005;23:41-43.
 64. Aroldi A, Lamperteco P, Montagnino P, et al. Natural history of hepatitis B and C in renal allograft recipients. *Transplantation* 2005;79: 1132-1136.
 65. Kalinowska-Nowak A, Bociaga-Jasik M, Garlicki A, Skuara P. Prevalence of hepatotropic viruses HBV and HCV in HIV infected patients from Southern region of Poland. *Acta Virological* 2005;44:23-28.
 66. Irshad M, Peter S. Spectrum of viral hepatitis in thalassemic children receiving multiple blood transfusion. *Indian Gastroenterol* 2005; 21:183-184.
 67. OPS-OMS. Hepatitis Delta. En el Control de las enfermedades transmisibles. David L Heyman Editor. Decimotercera edición 2005 pg: 346-349. Washington
 68. Lacombe K, Bottero J, Lemoine M, et al. HIV hepatitis B Virus coinfection Current Challenges and New Strategies. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:10-17.
 69. Mendes-Correa M, Nuñez M. Management of HIV and hepatitis virus coinfection. *Expert Opin Pharmacother* 2010;10:2497-2516.
 70. Reyes H, Navarro P. Enteritis Viral: En Diarreas Infecciosas. Editorial Disinlimed Caracas 1995 pag: 107-130.
 71. Reyes H, Navarro P. Gastroenteritis bacterianas agudas en diarreas infecciosas. Editorial Disinlimed 1995 pag: 131-186. Caracas
 72. Organización Panamericana de la Salud OMS. Tratamiento de las Infecciones Virales. Hepatitis B. En Tratamiento de las Enfermedades Infecciosas. 2008 pg:214. Washington
 73. Brunton L, Parker K, Blumenthal D, Brupton I. Antihepatitis Agents. In Manual of Pharmacology and Therapeutics. Goodman and Gilman's. Mc Graw Hill Medical 2008 pg:830-835. Philadelphia
 74. Yuen M, Lai C. Treatment of chronic hepatitis B: Evolution over two decades. *J Gastroenterol* 2011;26 suppl 1:138-143.
 75. Chao H, Kim JH, Kim JK, Yim H. Current status of liver disease in Korea: hepatitis B. *Korean J Hepatol* 2011; 15 suppl 6: S13-24.
 76. Bruton L, Parker K, Blumenthal D, Buxton I. Interferons in manual pharmacology and therapeutics. Goodman and Gilman's. Mc Graw Hill Medical 2008 pg: 830-835 Philadelphia.
 77. Ratnam D, Dev A, Nauyen T, et al. Efficacy and Tolerability of Pegylated Interferon alpha 2a in Chronic Hepatitis B: multicenter clinical experience. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;10:1440-1446.
 78. Chan H, Wong G, Chin A, et al. Prediction of off-treatment response to lamivudine by serum hepatitis B surface antigen quantification in hepatitis B antigen-negative patients. *Antivir Ther* 2011;16:1249-1257.
 79. Kim M, Jung S, Shin J, Park N. The level of HBV DNA at month 12 is an importance predictor of virological breakthrough during adefovir monotherapy in chronic hepatitis B patients with lamivudine resistance. *Diag Dis Sci* 2011;56:1215-12 21.
 80. Cai W, Xie Q, An B et al. On treatment serum HbsAg level is predictive of sustained off-treatment virologic response felbivudine in HbsAg-positive chronic hepatitis B patients. *J Clin Virol* 2011;48:22-26.
 81. Fung J, Lai C, Yuen M. Hepatitis B virus DNA and hepatitis B surface antigen levels in chronic hepatitis B. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011; 8:717-726.
 82. Yean L, Roberts E. Current issues in the management of pediatric viral hepatitis. *Liver Int* 2011;30:5-18.
 83. Yokosuka O, Kurosake M, Imazeki F, et al. Management of hepatitis B: consensus of the Japan Society of Hepatology 2009. *Hepatology* 2011;41:1-21.
 84. Sanyal G, Shi L. A review multiple approaches towards an improved hepatitis B vaccine. *Expert Opin Ther Pat* 2009;19:59-72.
 85. Comisión de Inmunizaciones. Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. Esquema de Inmunizaciones en Pediatría. *Arch Venez Puer Pediatr* 2004;67:50-52.
 86. Reyes H, Navarro P, Robles F et al. Vacunas en Medicina tropical. Medicina tropical e Infecciones del Viajero II edición 2011. Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico Universidad Central de Venezuela. Pg: 535-571 Caracas
 87. Tregnaghi M, Zambrano B, Santos-Lima E. Antibody Persistence following a primary series of a new DTap-IPV-HepB-PRP-T combined vaccine or separated DTap-IPV // PRP-T and hepatitis B vaccines at 2,4 and 6 months of age and the effect of subsequent DTap-IPV // PRP-T booster vaccination on 18 months of age in healthy Argentinean infants. *Pediatric Infect Dis J* 2011. Control de Desarrollo de Proyectos Avanzados. Córdoba, Argentina.