

---

# Enfoque Actual de la Hepatitis Viral B (HBV)

---

*Dr. Raúl A. Duran M, Vr. Ernesto Dala*

---

**OBJETIVO.** Hemos considerado necesario efectuar una puesta al día sobre los nuevos conceptos que van apareciendo en relación a la hepatitis viral B, especialmente en diagnóstico y tratamiento preventivo, lo cual a no dudarlo es de gran beneficio en el manejo de esta temida enfermedad, cuyo conocimiento exacto ha despertado gran interés durante el último quinquenio, habiéndose desarrollado dentro del mismo un extenso plan de investigaciones que aún continúa creciendo a pasos acelerados encaminados a una eventual erradicación de la misma en un futuro cercano.

**ETIOLOGÍA.** El virus de la hepatitis B es un hepadnavirus tipo I de la familia Hepadnaviridae. Al virion HBV se le conoce como partícula de Dañe, esférica, que mide 42 nm de diámetro, conteniendo un core (núcleo), DNA circular y DNAp.

El core está rodeado de una cápsula externa de 14 nm, conteniendo el antígeno de superficie (HB<sup>s</sup>) y partículas sueltas del mismo en forma de tubos y esferas (Fig. 1)

**EPIDEMIOLOGÍA** La enfermedad aparece en adultos jóvenes, más frecuentemente en hombres que en mujeres y es adquirida por vía parentérica. El Virion o partes del mismo ha sido también detectado en secreciones orgánicas tales como saliva, orina, líquido seminal, lo mismo que en médula ósea y páncreas, lo cual hace pensar que no solamente la sangre es

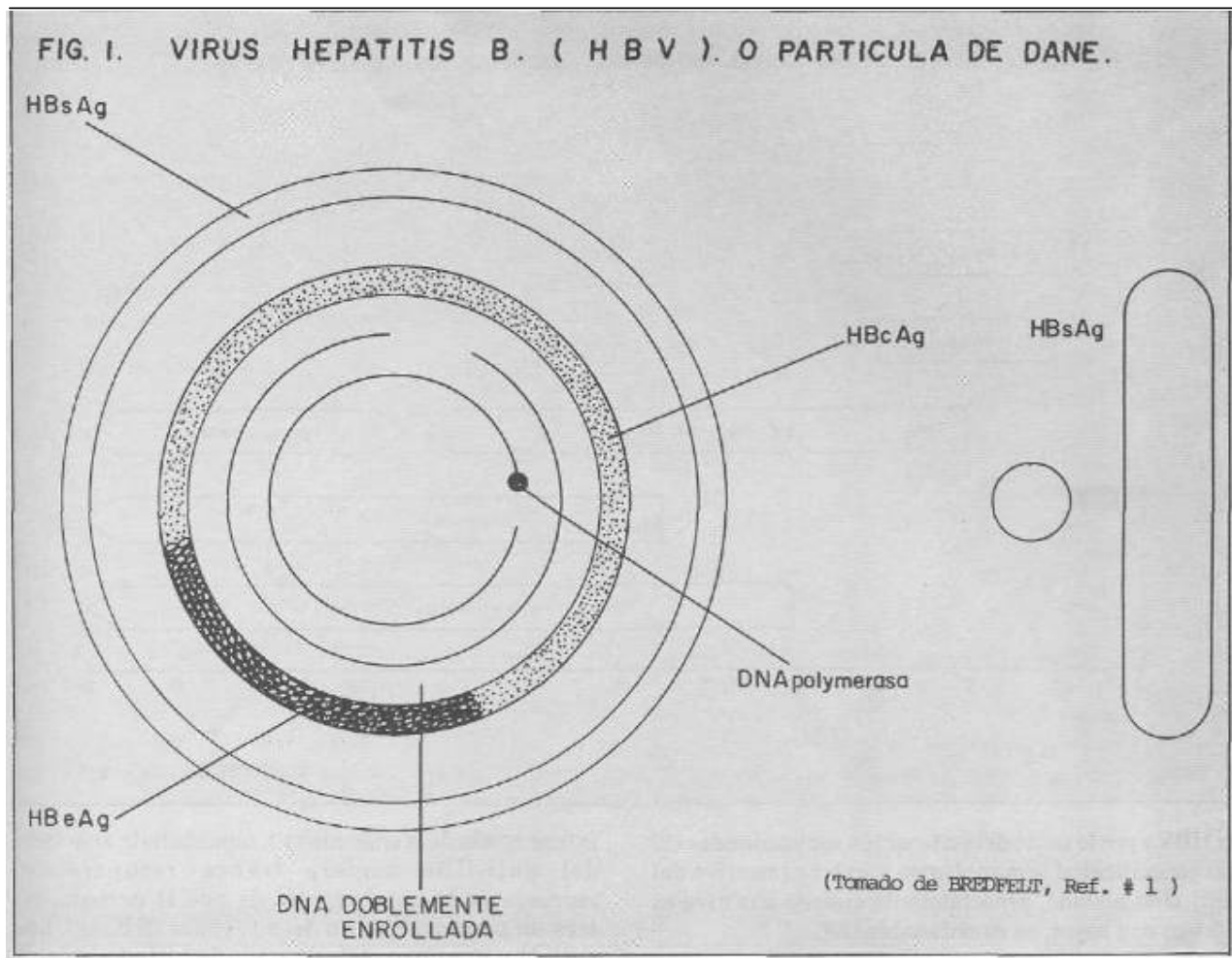
infecciosa (10). Existen extensos estudios sobre la HBV transmitida sexualmente, por lo cual es muy importante no solo informar al paciente sobre la naturaleza de su enfermedad sino que recomendarle medidas para proteger a sus contactos sexuales (11). Datos epidemiológicos en los Estados Unidos indican que aproximadamente 250.000 personas son infectadas anualmente por el virus de la hepatitis B, de los cuales solamente la mitad presentan cuadro clínico de hepatitis, la otra mitad pasa a engrosar el "reservorio" de portadores asintomáticos (1 a 2 millones de personas) lo cual representa un potencial de incidencia anual de 800 casos mortales de hepatocarcinoma, 150.000 casos anuales de hepatitis crónica activa y 4.000 casos de cirrosis fatal. Se estima también que este silencioso y creciente depósito de portadores entra en contacto con 10 millones adicionales de nuevos huéspedes anualmente, quienes son vulnerables por uno o más factores de riesgo (4). La incidencia de portadores en los Estados Unidos es de 0.2%, y de 15% en los países del tercer mundo (10) aunque para Sarver (9) estas cifras son mucho más elevadas.

**MARCADORES DE HBV.** Los marcadores de la hepatitis viral B que se investigan actualmente son los siguientes:

Antígenos		Anticuerpos
HBsAg	Antígeno de superficie	
HBeAG	Antígeno e	anti-HBs
HBcAg	Antígeno core	anti-HBe
DNA y DNAp	(polimerasa)	anti-HBc

\* Jefe Departamento de Patología EHSS

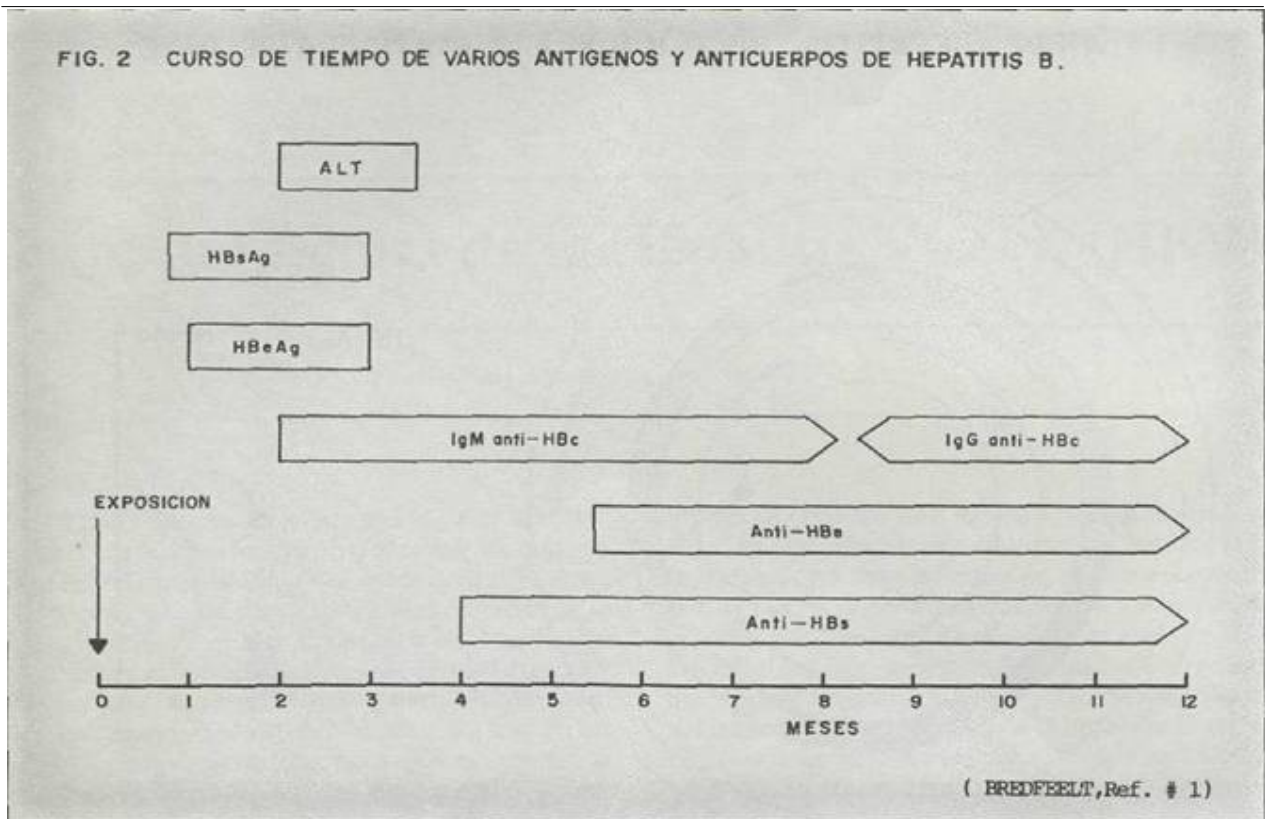
\*\* Médico Residente Pediatría Hospital-Escuela



En términos generales, los marcadores de antígenos aparecen durante la fase aguda de la enfermedad y los anticuerpos comienzan a aparecer en la convalecencia. (Fig. 2) Sin embargo, el HBeAg desaparece tan rápidamente que no es detectado con los métodos actuales y los DNA y DNAP solo se detectan con métodos de hibridización molecular. Estos últimos representan el índice más sensitivo de replicación viral por lo cual, a no dudarlo, su detección rutinaria reemplazará en el futuro la prueba por HBeAg (10). El antígeno de superficie (HBsAg) da un diagnóstico rápido al comienzo de la enfermedad, aunque continúa positivo en la hepatitis crónica y en los portadores sanos y enfermos. En una hepatitis de evolución favorable, persiste hasta 4 meses, desapareciendo luego completamente (14). El antígeno

e (HBeAg) aparece temprano y desaparece también rápidamente. Se vuelve muy notorio si la enfermedad se vuelve crónica. Es un buen índice de infectividad y replicación viral activa. Depende, igual que el DNAP, del core del virion de la HBV.

El anticuerpo de superficie (Anti HBs) en IgM se comienza a detectar a partir de los 5 meses de la exposición y se mantiene elevado durante 6 meses aproximadamente persistiendo durante muchos años en IgG. En estas condiciones, es un marcador de infección pasada. Estudios en empleados de hospital con fines de vacunación, excluyendo para la misma a los portadores de anti HBs solo, sin anti HBc, parecen indicar que por los bajos títulos séricos del mismo y su presencia en IgM no es suficiente para protegerlos de



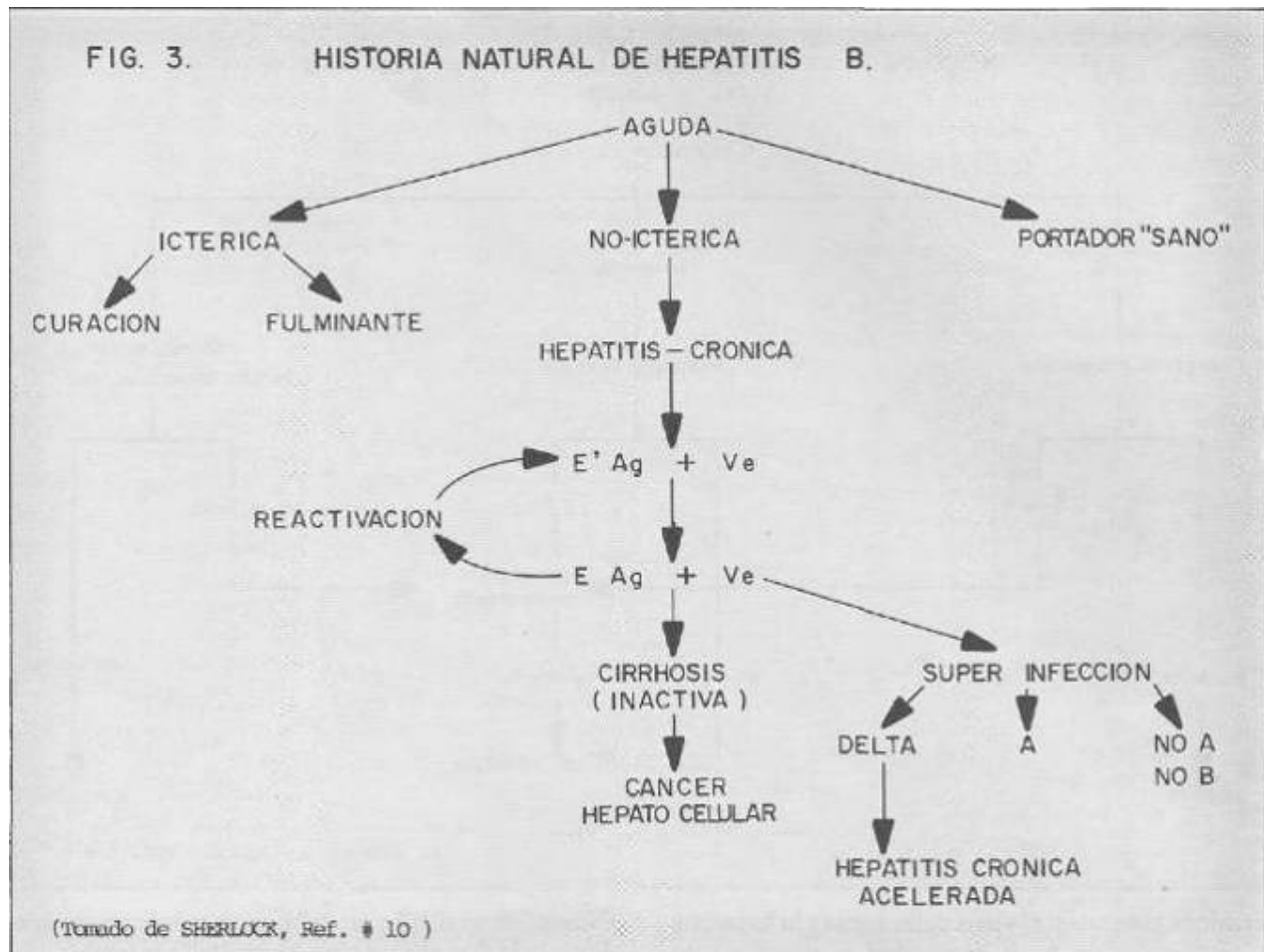
la HBV y por lo tanto deben también ser vacunados.(6) La especificidad inmunológica y valor protectivo del anti-HBs aislado, especialmente cuando sus niveles séricos son bajos, es cuestionable (13).

El anticuerpo del core (anti-HBc) aparece tempranamente, al mes y medio de la exposición, se eleva rápidamente en IgM, manteniéndose durante toda la fase aguda y convalecencia (6 meses). Durante el período de "ventana del core", la cual ocurre ante el cuarto y quinto mes de la exposición, es un excelente marcador serológico de la fase aguda (12). Esta ventana, se extiende entre la desaparición del antígeno de superficie y la aparición de su respectivo anticuerpo. En la fase crónica el Anti HBc se mantiene ligado a IgG.

El anticuerpo e (anti-HBe) se mantiene del cuarto al 12avo mes de la exposición indicando ausencia de infectividad, y por consiguiente, de curación, en compañía de los otros anticuerpos y ausencia de los antígenos. La desaparición del antígeno e (HBeAg) en

la fase aguda de la enfermedad, seguida de la aparición del anti-HBe sugiere franca recuperación representando una garantía de que el paciente no será un portador crónico de antígenos (HBsAg). Los pacientes que progresan al estado de portador crónico no presentan dicha seroconversión. Las madres portadoras crónicas del HBeAg transmiten la HBV a su descendencia, mientras que las portadoras del anticuerpo e (anti-HBe) rara vez la transmiten (3). A esta modalidad se le llama transmisión vertical y contribuye a la endemidad de la HBV en los países del tercer mundo.

**CURSO CLÍNICO** (Fig. No. 3 y Fig. No. 4) Clásicamente el período de incubación varía entre 1 y 6 meses. Sin embargo, existen casos comprobados de períodos de incubación tan cortos como 10 días, lo cual usualmente confunde al clínico que no conoce esta modalidad. Cerca de la mitad de los casos de HBV son subclínicos, anictéricos. La mayor parte de los casos se resuelve satisfactoriamente dentro de los 6 meses de inicio, con la aparición de los anticuerpos "s" y e

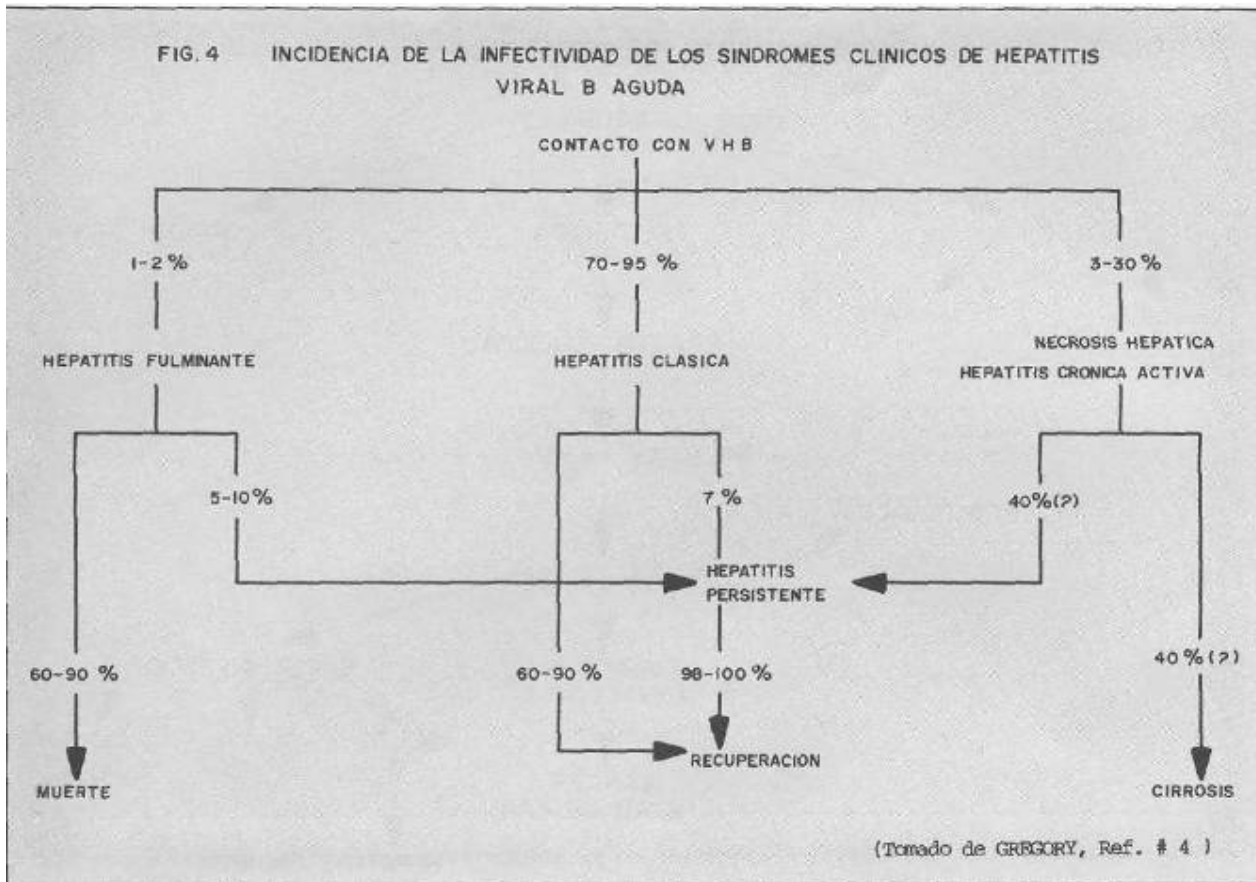


en el suero. Este es el mejor índice de curación aunque las enzimas ALT y AST tardan mucho en normalizarse, lo cual ocurre a veces hasta los 6 meses en la hepatitis autolimitante. La fase aguda puede evolucionar a la curación completa o comportarse como enfermedad de curso fulminante. Si no se desarrolla enfermedad crónica hepática, el paciente queda catalogado como portador sano. Si después de 6 meses no han aparecido los anticuerpos protectores, persisten los antígenos y las pruebas enzimáticas permanecen alteradas, es indicativo de haber entrado en una fase crónica. (Fig. 5) la cual eventualmente conduce a una cirrosis y más raramente a un carcinoma hepatocelular (1). Existen dos fases en la HBV crónica: la fase replicativa y la fase integrada. Durante la fase de replicación viral activa, el suero es positivo por HBeAg, DNA y DNAP.

En esta fase el paciente es altamente infeccioso y existe rápida progresión de la inflamación hepática.

En la fase integrada, el genoma del virus se integra al genoma del huésped en tal forma que los genes virales son transcritos con los genes de la célula huésped. El HBsAg es positivo pero desaparecen los marcadores del core. Clones de estas células integradas forman la base del carcinoma hepatocelular. Es usual entonces la presencia de Anti-HBe indicando baja actividad (10).

En estos casos de hepatitis crónica influye mucho la reactivación del HBeAg que como hemos mencionado es un índice de infectividad, y también puede influir la superinfección con virus delta, no A y no B. En



términos generales, el virus delta agrava la hepatitis B contribuyendo a su cronicidad y consecuencia desastrosas como la hepatitis fulminante (7). Teóricamente, una curación completa, sin convertirse en portador ocurriría en la ausencia de antígeno S y la presencia conjunta de anti-HBs, y anti-HBe. La aparición del anti-HBs indica recuperación e inmunidad a no ser que se haya obtenido por transferencia pasiva o aplicación de globulina hiperinmune (HBIG) (3).

**PRONOSTICO.** Durante la fase aguda, el pronóstico depende, no tanto del perfil enzimático, del hígado, sino que del perfil serológico, es decir, la aparición o no de los anticuerpos mencionados, (anti HBs y anti HBe) La presencia del anticuerpo del core (anti HBc) no ha demostrado ningún poder protector.

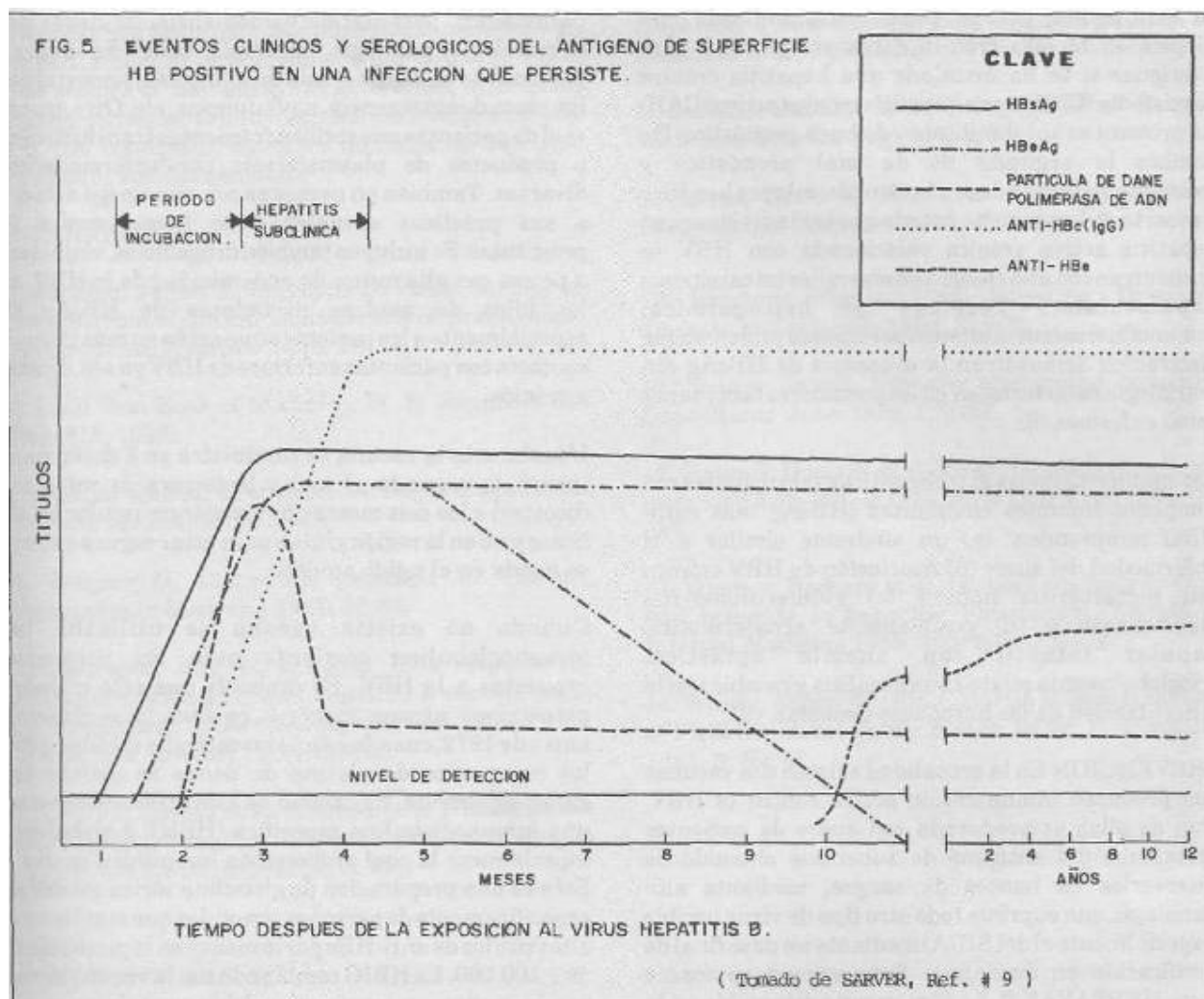
Si la infección es limitada, los antígenos se elevan precozmente bajando sus niveles al final de la fase

clínica. El anti-HBc en IgM se encuentra presente durante la fase clínica para luego declinar combinada con IgG, persistiendo por largo tiempo, el anti-HBc solo en IgG, indica que la enfermedad lleva por lo menos 6 meses. Los anti-HBe y anti-HBs aparecen más tardíamente.

Cuando la enfermedad se vuelve persistente, a los 6 meses no ha aparecido anti-HBs persistiendo el HBs-Ag. Las partículas de Dañe y el DNAP no desaparecen por completo y el HBeAg persiste por años con altos niveles séricos (9).

El curso fulminante puede estar relacionado con una exagerada respuesta inmune con rápida desaparición del virus, el diagnóstico se hace por la presencia de altos títulos de anti-HBc en IgM ya que el HBsAg puede no ser detectable (10).

**DIAGNOSTICO.** EL diagnóstico clínico es relativamente fácil cuando existe ictericia y datos



exactos de la exposición del virus. El problema surge en los casos anictéricos, períodos de incubación muy cortos y ausencia de datos claros de exposición al virus y muy especialmente en pacientes de la tercera edad con pérdida de peso, anorexia y elevación de la fosfatasa alcalina, datos que inducen a sospechar en un carcinoma pancreático, de vías biliares o hepático primario o metastásico. En estos casos el estudio de los marcadores serológicos de la HBV y estudios sonográficos resuelven fácilmente el problema. Las partículas (tubos y esferas) del HBsAg no son infectivas ya que carecen del core viral pero sin embargo constituyen el hallazgo más notable para hacer el diagnóstico de HBV. Este antígeno de superficie es

tan abundante en la sangre que se ha logrado almacenar para producir con él una vacuna (8). En nuestro medio, apenas comienzan a introducirse los estudios de marcadores serológicos de la HBV, especialmente el antígeno de superficie. Se requiere, sin embargo, personal calificado de laboratorio, métodos adecuados (ELISA o RÍA) y equipo de calidad en el laboratorio clínico para interpretar adecuadamente los resultados evitando así situaciones desafortunadas tanto para el paciente como para el laboratorio.

**PATOLOGÍA.** No se requiere del estudio histopatológico para hacer un diagnóstico de HBV en

su fase aguda, pero sí puede estar indicada una biopsia en la fase crónica de la enfermedad para averiguar si se ha instalado una hepatitis crónica persistente (CPH) o una hepatitis crónica activa (CAH). La primera es autolimitante y de buen pronóstico. En cambio la segunda es de mal pronóstico y frecuentemente conduce a la cirrosis, colapso hepático y muerte. Además se ha notado que los individuos con hepatitis activa crónica relacionada con HBV se encuentran con alto riesgo de desarrollar un carcinoma hepatocelular. Técnicas de histoquímica, inmunofluorescencia inmuno peroxidasa y microscopía electrónica demuestran la presencia de HBsAg con morfología característica en los portadores tanto sanos como enfermos (8).

Las manifestaciones extrahepáticas relacionadas con complejos inmunes circulantes (HBsAg más Anti-HBs) comprenden: (a) un síndrome similar a la enfermedad del suero (b) Asociación de HBV crónica con poliarteritis nodosa (c) glomerulonefritis membranosa y (d) *posiblemente* acrodermatitis papular infantil con anemia aplásica, crioglobulinemia mixta con vasculitis y cambios en la concentración de las hormonas tiroideas. (9).

**PREVENCIÓN** En la actualidad existen dos vacunas que producen inmunización activa contra la HBV. Una de ellas es preparada con suero de pacientes portadores del antígeno de superficie obtenido de reservorios en bancos de sangre, mediante alta tecnología que suprime todo otro tipo de virus posible (especialmente el del SIDA) mediante un paso final de purificación en formalina. Esta vacuna se conoce como HEPTAVAX B. La otra vacuna disponible en la actualidad es obtenida por tecnología recombinante DNA en cultivos de levadura. (*S. cerevisiae*). Como no se utilizan sustancias de origen humano en su preparación no representa ningún riesgo de transmisión de virus alguno, Hollinger (5) reporta un año de seguimiento sobre la inmunogenicidad y reactogenicidad de esta vacuna administrada a un grupo de población de alto riesgo. Sus conclusiones indican que la vacuna es segura y se puede anticipar que efectos durables de protección pueden obtenerse si suficiente inmunógeno es incorporado a ella. La indicaciones de esta inmunización activa, por cualquiera de las vacunas mencionadas abarcan una larga lista, como por ejemplo, personal hospitalario: dentistas, médicos y cirujanos, enfermeras, personal

paramédico, personal de hemodiálisis, unidades de hematología, patología, oncología, banco de sangre, personal de la morgue, sala de autopsias, personal de limpieza de emergencia, ambulancias, etc. Otro grupo es el de pacientes que reciben frecuentes transfusiones o productos de plasmeferesis por «enfermedades diversas. También en personas con alto riesgo debido a sus prácticas sexuales como homosexuales y prostitutas. Se incluyen también drogadictos, viajeros a países con alto índice de endemicidad de la HBV, a los hijos de madres portadores de HBsAg y especialmente a los parientes que están en más íntimo contacto con pacientes enfermos de HBV ya sea aguda o crónica.

Usualmente la vacuna se suministra en 3 dosis, una inicial, la segunda al mes y la tercera de refuerzo (booster) a los seis meses por vía intramuscular en el brazo y no en la región glútea para estar seguro que no se queda en el tejido adiposo.

Cuando no exist/a vacuna se utilizaba la inmunoglobulina corriente para las personas expuestas a la HBV. Es probable que este método proporcionó alguna ayuda a quienes la recibieron antes de 1972, cuando aún se investigaba el HBsAg en los reservorios de plasma de donde se obtiene la gammaglobulina. En cambio, se está utilizando ahora una inmunoglobulina específica (HBIG) ó globulina hiperinmune la cual proporciona inmunidad pasiva. Esta es una preparación de globulina sérica extraída específicamente de personas conocidas que mantienen altos títulos de anti-HBs por lo menos en la proporción de 1:100.000. La HBIG combinada con la vacuna tiene por lo menos en teoría una doble ventaja para el paciente recién infectado: Una inmunización pasiva inmediata proporcionada por al HBIG y una inmunización activa, posterior, de la vacuna.

**TRATAMIENTO.** La mayor parte de los pacientes con HBV no requieren hospitalización y pueden ser manejados apropiadamente en casa. El reposo es aconsejable, pero el estricto confinamiento en cama no es necesario más allá de lo que le dicta al paciente su propia sensación de fatiga y malestar. La dieta va de acuerdo con el apetito del paciente, pues la anorexia es uno de los síntomas más acentuados y rebeldes. Las medicinas sintomáticas, aún con leve hepatotoxicidad deberán evitarse en lo posible, lo mismo que las bebidas alcohólicas. La actividad de deambulacion se

hará gradualmente, lo mismo que la vuelta al trabajo, a medida que las pruebas de laboratorio mejoran y ya no exista peligro de transmisión del virus (2). En la fase crónica se han ensayado esteroides, interferón, interferón leucocito alfa humano, arabinasa adenina, etc. con resultados variables que aún no han sido evaluados suficientemente.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Bredfelt; James E. Hepatitis B. Virus. Update on the spectrum of clinical infection and on prophylaxis. *Postgraduate Medicine* 1985, 78: 71.
2. Cecil Text Book of Medicine. W. B. Saunders Co. Pag. 818, 1985.
3. Durazo Quiroz, Francisco. Virología diagnóstica. *Tribuna Médica*. 1985, 38:39.
4. Gregory II, Daniel H. Hepatitis B. Vaccine, *Postgraduate Medicine* 1985, 38:39.
5. Hollinger, F.B. et al. Anti HBs response to vaccination with a Human hepatitis B vaccine made by recombinant DNA technology in yeast. *The Journal of Infective diseases* 1986, 153: 56.
6. Keesler, Harold et al. Antibodies to HBsAg as the solé hepatitis B marker in hospital personnel. *Annals of Internal medicine* 1985, 103: 21.
7. Nishioka, Norman S.; Dienstag, Jules L. Delta Hepatitis, a new scourge? *New England Journal of Medicine* 1985, 312: 1515.
8. Robbins, Stanley. L. *Pathologic basis of disease* W.B. Saunders Co. pag. 900, 1984.
9. Sarver, David K. Hepatitis in clinical practice. *Postgraduate Medicine* 1986, 79:194.
10. Sherlock, Sheyla. *Viral Hepatitis. Digestive diseases and sciences* 1986, 31:122..
11. Shorey, James. Sexually transtnited hepatitis. *Consultant: June* 1982, 173-80.
12. Taswell, Howard et al. Viral Hepatitis, diagnosis testusing Anti-HBc in IgM. *Mayo Clin. Proc.* 1985,60: 488.
13. Wenner, Barbare et al. Isolated antibody to HBs and response to hepatitis Vaccination. *Annals of Internal Medicine* 1985, 103: 201.
14. Whitte, Robert W.: Finn, Martin D. Serodiagnosis of Viral hepatitis. *Public Health letter, L. A. county* 1981, 3: No. 2.