

Hepatitis B

Hepatitis B

Ana Isabel Toro Montoya¹, Juan Carlos Restrepo Gutiérrez²

¹ *Bacterióloga y Laboratorista Clínica. MSc Virología. Coordinadora Científica, Editora Médica Colombiana S.A., Medellín, Colombia.*

Correspondencia: Carrera 43C No. 5-33, Medellín, Colombia. E-mail: infoedi@edimeco.com

² *Médico especialista en Medicina Interna y Hepatología Clínica, MSc, PhD. Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Jefe Sección Gastrohepatología, Medicina Interna, Universidad de Antioquia. Miembro del Grupo de Gastrohepatología, Universidad de Antioquia. Miembro de la Unidad de Hepatología, Cirugía Hepatobiliar y Pancreática. Hospital Pablo Tobón Uribe. Miembro del Programa de Trasplante de Hígado. Hospital Pablo Tobón Uribe-Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.*

Resumen: el virus de la hepatitis B es un agente viral común que infecta de forma crónica casi 400 millones de personas en el mundo, las cuales tienen un riesgo permanente de desarrollar cirrosis y/o carcinoma hepatocelular. La historia natural de la infección por este virus es dinámica, ya que los pacientes pueden fluctuar entre periodos con inflamación hepática y periodos con enfermedad inactiva. En la progresión de la enfermedad participan varios factores como el genotipo viral infectante, la edad al momento de la infección y el sexo masculino, entre otros. Las personas con alto riesgo de infección por el virus de la hepatitis B, deben ser evaluadas serológicamente y de ser negativas para la infección, deben ser vacunadas. Si por el contrario, se encuentran infectadas, deberán ser monitorizadas hasta descartar una progresión a la infección crónica, y si ésta se presenta, deberán ser seguidas de por vida con el fin de tratar de controlar el desarrollo de una posible cirrosis, o en el peor de los casos, de un carcinoma hepatocelular.

Palabras clave: virus de la hepatitis B, VHB, hepatitis, epidemiología, historia natural, clínica, diagnóstico, prevención.

Abstract: Hepatitis B virus is a common viral pathogen that chronically infects almost 400 million people worldwide, who have a permanent risk of developing cirrhosis and/or hepatocellular carcinoma. The natural history of hepatitis B virus infection is dynamic, and patients can fluctuate between periods of active liver inflammation and periods of inactive disease. Disease progression is influenced by various factors, including viral genotype, age at the time of infection, and male gender, among others. Persons with high risk of infection by hepatitis B virus should be serologically evaluated and if found negative, should be vaccinated; if found positive, they should be monitored until a chronic infection is ruled out. If chronic infection is developed, patients should be monitored for life to try to control the appearance of cirrhosis, or even worst, hepatocellular carcinoma.

Key words: hepatitis B virus, HBV, hepatitis, epidemiology, natural history, clinical manifestations, diagnosis, prevention.

Conflicto de intereses: los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Medicina & Laboratorio 2011; 17: 311-329.

Módulo 1 (La clínica y el laboratorio), número 87. Editora Médica Colombiana S.A., 2011®.

Recibido el 10 de junio de 2011; aceptado el 23 de junio de 2011.

El virus de la hepatitis B (VHB) es un patógeno muy común que infecta de forma crónica a unas 350 a 400 millones de personas en el mundo [1] y es responsable anualmente de un millón de muertes por enfermedad hepática [2]. Muchas de estas personas no saben que portan el virus y son fuente de transmisión para otras. La infección crónica por el virus de la hepatitis B puede conducir al desarrollo de cirrosis y/o carcinoma hepatocelular, lo cual va a depender de factores como el genotipo viral infectante, infecciones concurrentes con otros virus, y factores sociales y ambientales, entre otros. A pesar de que se dispone de una vacuna efectiva, esta infección continúa siendo un problema muy importante de salud pública por su alta prevalencia.

En este módulo se presentan los aspectos más importantes de la infección causada por el virus de la hepatitis B; entre ellos, los aspectos epidemiológicos, clínicos y diagnósticos, además de las medidas preventivas que deben adoptarse para lograr la meta de erradicar esta infección que tiene grandes repercusiones para la salud mundial.

Historia

El primer registro que se tiene de una epidemia causada por el virus de la hepatitis B fue por Lurman en 1885, después de un brote de viruela en el que se vacunaron unos obreros en Alemania, con la linfa de otras personas. Después de varios meses, muchos de esos marineros desarrollaron ictericia y fueron diagnosticados con hepatitis [3]. En los años 30 y 40 se investigaron casos de hepatitis transmitida por la sangre, después de brotes de hepatitis como consecuencia de la vacunación para el sarampión, paperas y fiebre amarilla, ya que estas vacunas contenían suero o plasma agregado como un estabilizador, infectado con el virus. Posteriormente, se identificaron las transfusiones sanguíneas y el uso repetido de agujas no esterilizadas como causa de epidemias de hepatitis [4]. El virus fue finalmente descrito por Blumberg, después de descubrir el antígeno Australia (posteriormente llamado antígeno de superficie de la hepatitis B), en aborígenes australianos, lo cual lo hizo merecedor del Premio Nobel de Medicina en 1976 [5].

Agente viral

El virus de la hepatitis B es un virus DNA, envuelto, que pertenece a la familia *Hepadnaviridae*. Se conocen ocho genotipos del virus que se denominan de la A a la H; estos genotipos tienden a tener diferente distribución geográfica e incluso mostrar variaciones en la presentación clínica [1, 4].

La partícula viral completa, también conocida como partícula Dane, tiene un tamaño aproximado de 42 nm a 47 nm. El virus de la hepatitis B posee una nucleocápside icosaédrica conocida como "core" (ver **figura 1**), que contiene el DNA viral y la enzima polimerasa viral

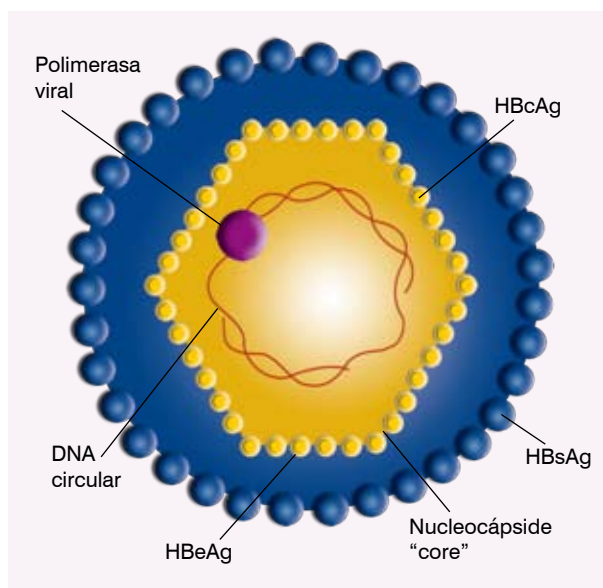


Figura 1. Diagrama de la estructura del virus de la hepatitis B (VHB). Convenciones: HBsAg: antígeno de superficie de la hepatitis B; HBcAg: antígeno core de la hepatitis B; HBeAg: antígeno e de la hepatitis B.

multifuncional con actividad de transcriptasa reversa y de DNA polimerasa, a la cual se encuentra asociado el genoma, y este complejo es rodeado por los antígenos del core, el antígeno core (HBcAg) y el antígeno e (HBeAg). Por su parte, el antígeno de superficie (HBsAg) se encuentra en la parte exterior, embebido en la envoltura lipídica; este antígeno está formado por tres proteínas (L, M y S). Los estudios con microscopía electrónica muestran también en los pacientes infectados con el virus de la hepatitis B, unas partículas no infecciosas esféricas de 22 nm y unas partículas filamentosas similares a bastones. Esto se debe a que el HBsAg puede ser liberado en circulación y asociarse con las proteínas M y S y observarse como unas partículas redondas de tamaño más pequeño que las Dane, o puede asociarse también con las proteínas L y M y observarse como partículas filamentosas o bastones [4] (ver **figura 2**).

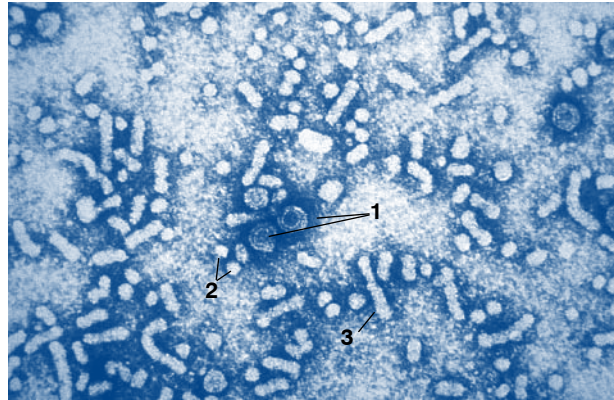


Figura 2. Morfología del virus de la hepatitis B (VHB) bajo el microscopio electrónico, en donde se observan las partículas Dane (1), que son las partículas virales completas infecciosas y con capacidad de replicación, y otras partículas que también se encuentran en los pacientes infectados, unas más pequeñas (2) y otras filamentosas (3). Centers for Disease Control and Prevention.

A pesar de ser un virus envuelto tiene buena resistencia a los solventes orgánicos, al igual que a las altas temperaturas y al pH.

Estructura del genoma viral

La estructura del genoma del virus de la hepatitis B se esquematiza en la **figura 3**. Parte de su DNA se encuentra como cadena doble, formando un círculo de aproximadamente 3.200 pares de bases; su cadena de DNA negativa está completa, en tanto que la positiva se extiende unas dos terceras partes [6]. Tiene 4 genes principales; el gen S que determina la formación del antígeno de superficie (HBsAg), el gen P que determina la síntesis de la enzima polimerasa, el gen C que codifica para la proteína core del HBcAg y la proteína e del HBeAg, y el gen X que produce la proteína HBx, necesaria para la infección y replicación *in vivo* y para promover la persistencia que puede conducir eventualmente al carcinoma hepatocelular [7, 8].

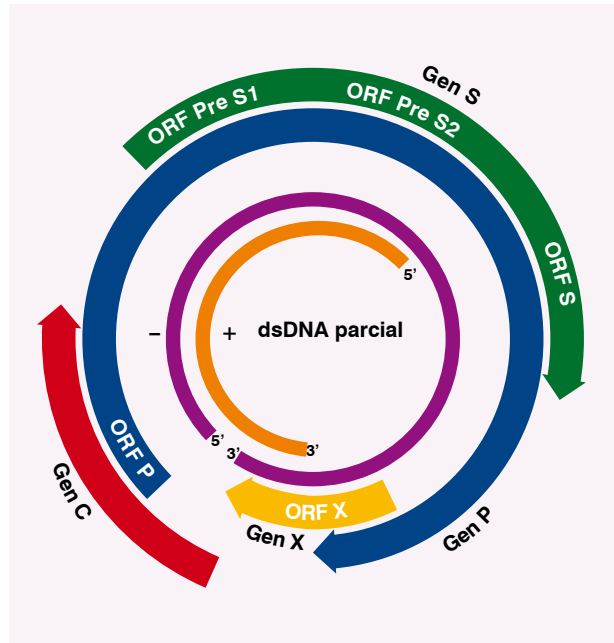


Figura 3. Estructura del genoma del virus de la hepatitis B (VHB).

Replicación viral

El estudio de los mecanismos mediante los cuales el virus infecta los hepatocitos ha sido difícil debido a que no se dispone de líneas celulares susceptibles a la infección por el virus de la hepatitis B. La infección comienza con el virus adhiriéndose a la superficie celular por un receptor que aún no ha sido plenamente identificado. La envoltura del virus se fusiona con la membrana celular, liberando el core al citoplasma de la célula. Posteriormente, las proteínas del core se separan de la cadena parcialmente doble de DNA y el genoma viral se desplaza hacia el interior del núcleo. Luego la enzima polimerasa viral completa los fragmentos que hacen falta, hasta generarse la cadena doble de DNA circular (cccDNA). Posteriormente comienza la transcripción del DNA viral mediante una enzima RNA polimerasa de la célula, para formar el RNA que servirá de plantilla para el DNA genómico viral y para los RNAm, que darán origen a las proteínas virales. Estos RNA salen del núcleo y son traducidos como proteínas virales estructurales y como una cadena RNA pre-genómica, la cual es encapsidada por las proteínas core. Posteriormente, dentro del core, la cadena de RNA viral es transcrita a una cadena de DNA por la misma enzima polimerasa viral que completó la cadena doble de DNA inicialmente. Las proteínas que constituyen el HBsAg son sintetizadas en el retículo endoplásmico rugoso de donde saldrán posteriormente las cápsides con ellas en su superficie. Finalmente, el virus es secretado fuera de la célula [4]. En la **figura 4** se presenta un esquema de la replicación del virus de la hepatitis B.

Epidemiología

Aproximadamente hay 400 millones de personas infectadas crónicamente con el virus de la hepatitis B [9]; la prevalencia de la infección varía según las regiones geográficas (ver **figura 5**). En las zonas de baja prevalencia, como Estados Unidos, la mayoría de las infecciones se adquieren después de la adolescencia, cuando hay mayor exposición al virus debido las relaciones sexuales sin protección y al uso de drogas parenterales. Por el contrario, en las zonas de alta prevalencia, la infección por el virus de la hepatitis B se presenta como resultado de la transmisión durante el periodo perinatal [10]. Gracias a la práctica generalizada de los programas de vacunación en la población infantil, Colombia tiene ahora una prevalencia del 2% para el HBsAg; sin embargo, puede variar entre las distintas regiones, siendo alta en la Orinoquía, la Amazonía y la Sierra Nevada de Santa Marta, y baja en la región andina y en las grandes ciudades. En donantes sanos del Urabá Antioqueño se han reportado prevalencias hasta del 28% [2].

Como se mencionó previamente, se conocen ocho genotipos del virus de la hepatitis B; el genotipo F es el que se encuentra usualmente en América del Sur, como se observa en la **tabla 1**. Otros subtipos del virus de la hepatitis B se han encontrado infectando de forma crónica a monos como chimpancés, gorilas y orangutanes [12, 13]; sin embargo, el reservorio del virus de la hepatitis B es el hombre.

La transmisión del virus se da por exposición parenteral o de las mucosas a líquidos corporales que son positivos para el HBsAg, de una persona que tiene la infección aguda o crónica. Las concentraciones más altas de virus se encuentran en la sangre y líquidos serosos, aunque también se puede transmitir por saliva (por mordeduras) y por el semen. Las formas más comunes de transmisión son por contacto sexual, heterosexual y homosexual, la inoculación percutánea del virus en las personas que usan drogas parenterales y comparten agujas, y la transmisión de la madre al hijo durante el parto; en estos casos, si la madre es positiva tanto para el HBsAg como para el HBeAg, el riesgo de transmisión perinatal puede ser del 70% al 90% [11]. Este riesgo se puede reducir a <10% si se inmuniza al recién nacido y se aplica simultáneamente inmunoglobulina [14].

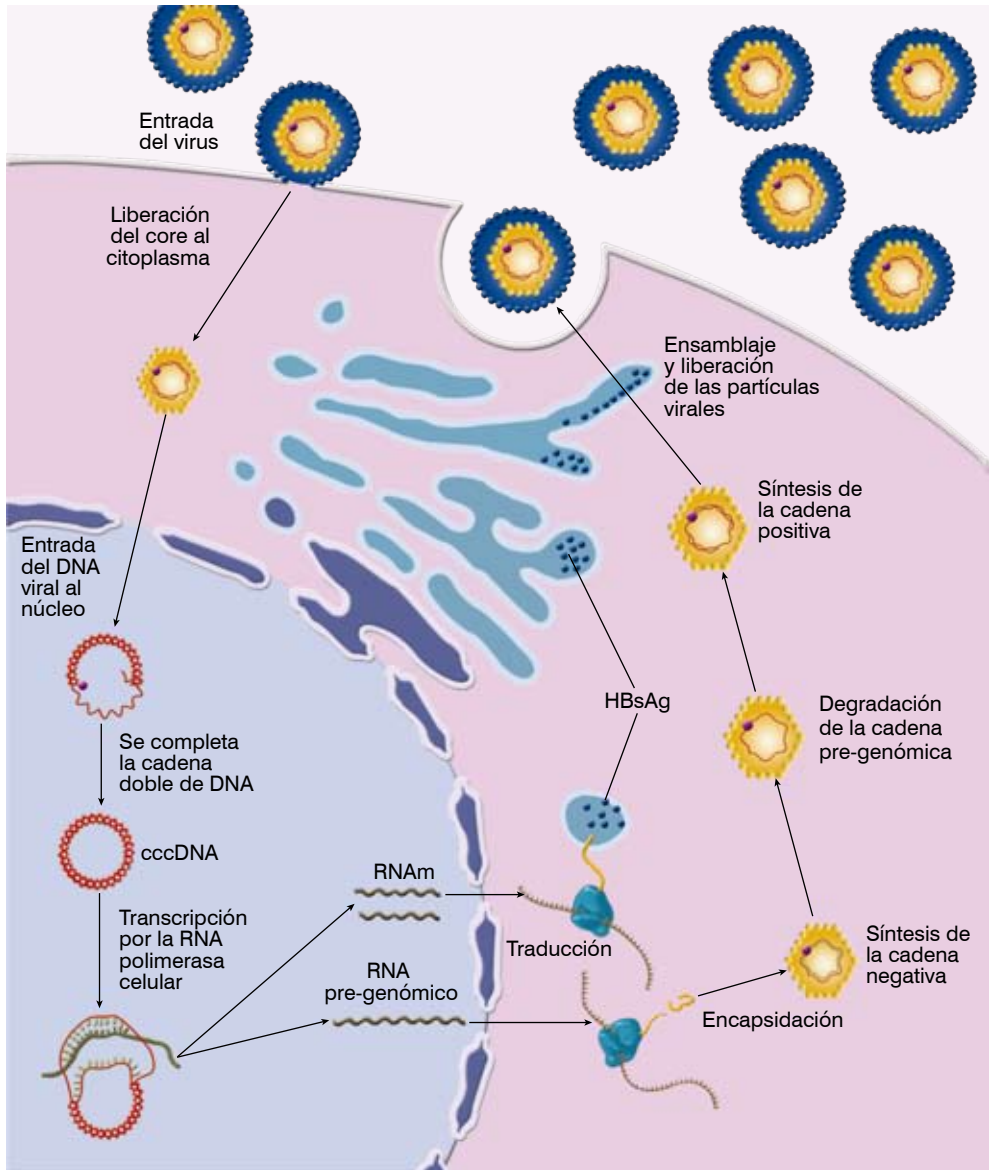


Figura 4. Ciclo de replicación del virus de la hepatitis B (VHB).

Se debe tener presente la alta resistencia del virus por fuera del organismo por periodos indefinidos de tiempo. Un estudio llevado a cabo por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) en Estados Unidos, encontró que el virus permanecía infeccioso después de dejarse suero infectado en un portaobjetos durante una semana [15].

En la **tabla 2** se enuncian los principales grupos de alto riesgo de contraer la infección por el virus de la hepatitis B. Estas personas deben ser tamizadas para los marcadores serológicos y de encontrarse negativas para la infección, deben recibir el esquema de vacunación completo; si por el contrario se encuentran positivas, deben ser instruidas y manejadas adecuadamente para prevenir la transmisión a otras personas susceptibles.

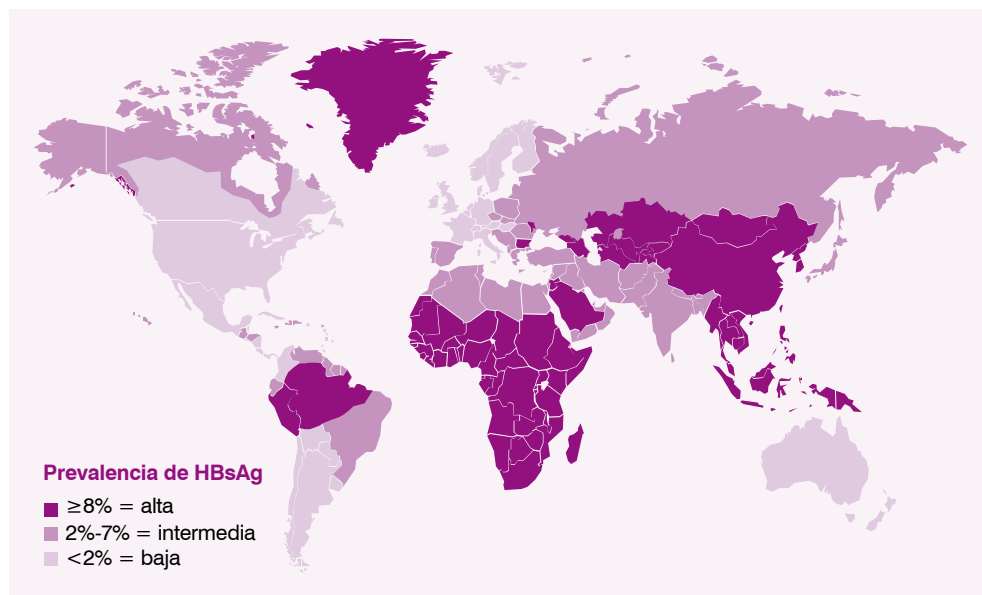


Figura 5. Distribución geográfica de la infección crónica por el virus de la hepatitis B, con base en las tasas de prevalencia del antígeno de superficie del virus (HBsAg) [11].

Tabla 1. Diferentes genotipos del virus de la hepatitis B y su localización geográfica

Genotipo A	Europa Occidental y del Norte, África, Estados Unidos, Australia
Genotipo B	Asia, Japón, China, Estados Unidos, Australia
Genotipo C	Asia, Estados Unidos, Australia
Genotipo D	Sur de Europa, Rusia, Medio Oriente, India, Estados Unidos
Genotipo E	África
Genotipo F	América del Sur, América Central, Polinesia
Genotipo G	Francia, Estados Unidos
Genotipo H	Indígenas de América Central

Tabla 2. Grupos o condiciones de alto riesgo de contraer infección por el virus de la hepatitis B

- Personas en zonas de alta prevalencia del virus
- Personas que convivan o que tengan contacto sexual con individuos positivos para el HBsAg
- Uso de drogas parenterales
- Adolescentes y adultos con múltiples compañeros sexuales y con historia de enfermedades de transmisión sexual
- Personas en instituciones correccionales
- Personas con alteraciones de las pruebas hepáticas de causa desconocida
- Personas infectadas con el virus de la hepatitis C (VHC) o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
- Personal médico, de laboratorio y de unidades de diálisis
- Pacientes en hemodiálisis
- Contacto sexual anal
- Pacientes que requieren transfusiones frecuentes de sangre o de sus productos
- Tatuajes, *piercings*

Historia natural de la infección

El virus de la hepatitis B es un virus hepatotropo exclusivo, capaz de producir enfermedad hepática aguda y crónica [2, 16]. El mecanismo fisiopatológico del daño hepático no es citopático directo, sino debido a la respuesta inmune celular contra los hepatocitos infectados y esa misma explicación se tiene para las manifestaciones extrahepáticas que en ocasiones acompañan el cuadro agudo [17-19]. Esto ha sido confirmado por el seguimiento a portadores asintomáticos, quienes a pesar de mostrar niveles altos de replicación viral intrahepática, conservan las pruebas de función hepática normales [20], y por el hecho de que en los neonatos infectados, su sistema inmune inmaduro causa una mínima lesión hepática a pesar de la alta replicación del virus [21].

Infección aguda

El periodo de incubación puede durar entre 30 y 180 días (ver **figura 6**). El primer marcador serológico en aparecer es el HBsAg, seguido poco después del anticuerpo contra el HBcAg, el anti-HBc, el cual es predominantemente del tipo IgM [22]. El HBeAg también puede ser detectado en la mayoría de los pacientes con infección aguda. Los niveles circulantes del DNA VHB son altísimos, con valores entre 200 millones UI/mL y 200 billones UI/mL [23], lo cual lo convierte en un virus con una capacidad de transmisión mucho mayor que la de otros virus, como el virus de la hepatitis C y el VIH. Los niveles de alaninaaminotransferasa (ALT) comienzan a aumentar cuando se establece la replicación viral, como resultado de la respuesta inmune contra los hepatocitos infectados.

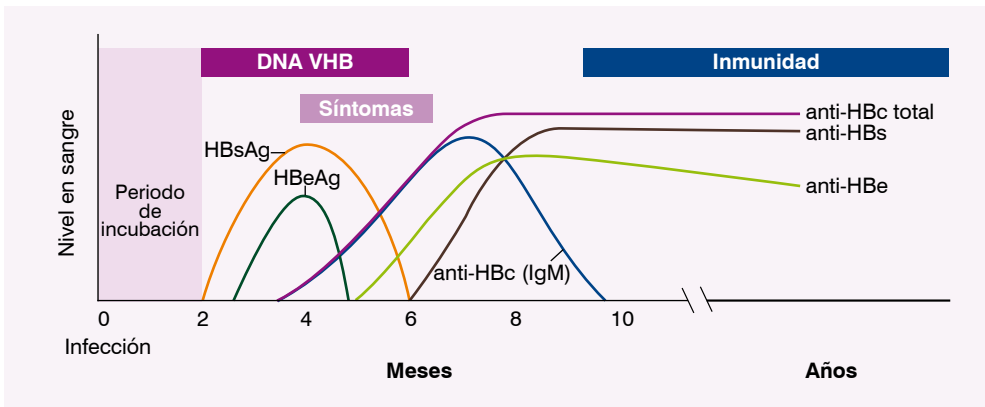


Figura 6. Marcadores serológicos en la infección por virus de la hepatitis B. Después de la infección, el primer marcador que aparece es el antígeno de superficie (HBsAg) de 30 a 60 días después de la infección. Aproximadamente uno a dos meses más tarde se produce el primer anticuerpo como respuesta a la infección, el anti-HBc de tipo IgM, lo cual usualmente coincide con el aumento de las transaminasas en sangre. Al momento de presentarse la ictericia, la mayoría de los pacientes tienen niveles detectables tanto de HBsAg como de anti-HBc IgM. Al disminuir los niveles circulantes del virus, aparecen los niveles de anti-HBs. En un pequeño porcentaje de pacientes, puede haber un periodo de transición en el cual no se detecte ni HBsAg ni anti-HBs (periodo conocido como "ventana core"), pero sí se detecte anti-HBc IgM. Luego de la recuperación de la infección aguda, se puede detectar en la mayoría de los pacientes el anti-HBc y el anti-HBs de por vida.

La progresión de hepatitis B aguda a crónica está determinada fundamentalmente por la edad al momento de la infección, el estado inmune del hospedero, el uso de inmunosupresores, la coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana, y factores ambientales como la ingesta de alcohol, entre otros. En la infección adquirida perinatalmente el porcentaje de progresión alcanza el 90%, ya que a esta edad el sistema inmune no reconoce la diferencia entre el virus y el hospedero, desarrollándose una alta tolerancia inmunológica al virus. Esto lleva a que no se produzca la respuesta inmune celular contra las proteínas de la envoltura

del virus de la hepatitis B que se encuentran en la membrana del hepatocito, que es la que se asocia con la hepatitis aguda, estableciéndose la infección crónica. En la infección adquirida entre los 1 y 5 años, el riesgo de que la infección aguda progrese a crónica disminuye a un 20% a 50% de los casos, en tanto que si se presenta durante la adolescencia o la edad adulta, disminuye aún más, a <5% [1, 24]. De los infectados, entre el 15% y el 40% desarrollan complicaciones como la cirrosis y el carcinoma hepatocelular [25] (ver **figura 7**).

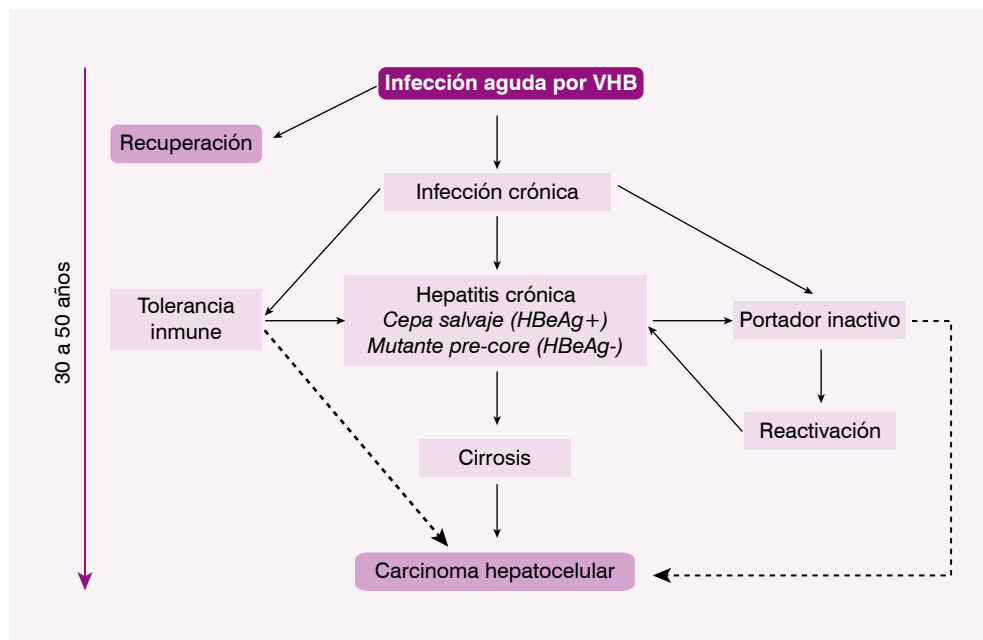


Figura 7. Historia natural de la infección por el virus de la hepatitis B. Después de la infección aguda, aproximadamente el 95% de los adultos y el 10% de los recién nacidos se recuperan. El resto evolucionan hacia la infección crónica. Dependiendo del tipo de respuesta inmune, la infección crónica puede tener varias fases: 1) fase de tolerancia inmune; 2) fase de hepatitis crónica; y, 3) fase de portador inactivo. Estas fases no son estables y pueden variar en el tiempo. El principal problema de los pacientes crónicos es el riesgo que tienen de desarrollar cirrosis y/o carcinoma hepatocelular.

Infección crónica

Los pacientes que desarrollan infección crónica por el virus de la hepatitis B, dependiendo de la respuesta inmune, pueden ubicarse en una de las fases de la hepatitis B: 1) fase de tolerancia inmune; 2) fase de hepatitis crónica (inmunológicamente activa); y, 3) fase de portador inactivo (ver **figura 7**). Estas fases no son estables y pueden variar en el tiempo. Las personas que desarrollan la hepatitis B crónica presentan un HBeAg inicialmente positivo, acompañado de niveles altos de DNA VHB que pueden durar años o décadas. Eventualmente, los pacientes pierden el HBeAg al desarrollar el anticuerpo anti-HBe [26].

Fase de tolerancia inmune

Las personas en la fase de tolerancia inmune son positivas para el HBeAg, tienen los niveles de ALT normales y los del DNA viral son >20.000 UI/mL, siendo comunes valores >1.000.000 UI/mL debido a la alta replicación viral (ver **tabla 3**). El tejido hepático se encuentra por lo general normal, sin inflamación ni fibrosis. Esta fase se presenta usualmente como resultado de la infección perinatal a partir de madres positivas para HBeAg [27], pero también se puede observar de forma corta en las personas que adquieren la infección en la niñez o en la edad adulta y que desarrollan posteriormente la infección crónica [28]. La fase de tolerancia

cia inmune puede durar desde unos pocos años hasta más de 30 años [29] y el genoma viral puede integrarse en el DNA del hepatocito, aumentando el riesgo en un futuro de desarrollar carcinoma hepatocelular [26].

Fase de hepatitis crónica (inmunológicamente activa)

Las personas con hepatitis crónica inmunológicamente activa se caracterizan por presentar niveles altos de ALT y niveles de DNA VHB >2.000 UI/mL (ver **tabla 3**). Además hay inflamación hepática con o sin fibrosis. Los pacientes pueden tener el HBeAg positivo, o negativo si ya hay presencia del anti-HBe [9]. En esta etapa el sistema inmune reconoce el virus como extraño e inicia una respuesta inmune que es la causante del daño a los hepatocitos [26]. Durante las infecciones crónicas, el daño constante de los hepatocitos por el sistema inmune conlleva a la formación de tejido fibroso que puede evolucionar a una cirrosis si la infección no se controla con terapia antiviral [30, 31].

Esta fase se presenta en las personas que se infectan después del parto y que progresan a la fase crónica en corto tiempo, en tanto que los que se infectan perinatalmente pueden hacer la transición a esta fase después de muchos años de permanecer en la fase de tolerancia inmune [26] (ver **figura 7**). Los pacientes que permanecen positivos para el HBeAg continúan teniendo un riesgo alto de enfermedad hepática progresiva; aproximadamente entre el 12% y el 20% de ellos desarrollan eventualmente enfermedad hepática severa que conlleva a cirrosis o en el peor de los casos, a carcinoma hepatocelular [21].

Fase de portador inactivo

Después de la seroconversión, la mayoría de los pacientes entran en esta fase y permanecen en ella por muchos años [21]. Los estudios han mostrado que las personas que entran en esta fase se caracterizan por tener ausente el HBeAg y presente el anti-HBe, los niveles de ALT son normales y el DNA VHB <2.000 UI/mL; además, con el tiempo se mejora tanto la inflamación como la fibrosis hepática [20, 32, 33] (ver **tabla 3**). El pronóstico para estos pacientes es usualmente bueno y no desarrollan una enfermedad hepática progresiva, particularmente si esta fase se presenta temprano después de la infección. Sin embargo, entre el 10% a 20% de los portadores inactivos pueden hacer sero-reversión del HBeAg, acompañada de episodios de hepatitis, especialmente como resultado de una inmunosupresión o de quimioterapia [21]. Por consiguiente, se deberá hacer seguimiento de por vida a las personas positivas para el HBsAg y negativas para el HBeAg, para confirmar su verdadero estado inactivo [2].

Tabla 3. Fases de la hepatitis B crónica [26]

Fase de tolerancia inmune

Ocurre principalmente como resultado de la infección perinatal de una madre positiva para HBsAg y HBeAg

Niveles normales de ALT

DNA VHB >20.000 UI/mL (con frecuencia > 1.000.000 UI/mL)

Usualmente causada por la infección con el genotipo C

Tejido hepático normal o con inflamación mínima, sin fibrosis o con muy poca

Fase de hepatitis crónica (inmunológicamente activa)

Hepatitis B crónica con antígeno HBeAg positivo:

- Niveles altos de ALT

- DNA VHB >20.000 UI/mL

Hepatitis B crónica con anticuerpo anti-HBe positivo:

- Niveles altos de ALT

- DNA VHB >2.000 UI/mL

Inflamación hepática con o sin fibrosis

Fase de portador inactivo

Presencia de anti-HBe

Niveles normales de ALT

DNA VHB <2.000 UI/mL

Puede desaparecer eventualmente el antígeno HBsAg

Tejido hepático normal o con inflamación mínima, la fibrosis puede mejorar con el tiempo

La presencia del HBeAg puede diferenciar dos tipos de infección crónica. Si el antígeno está presente en los pacientes, se desarrollan anticuerpos contra este antígeno (anti-HBe), disminuyendo la replicación del virus, lo cual se refleja como una mejoría clínica del paciente [34, 35]. Si por el contrario, el HBeAg no se expresa por una mutación (mutantes pre-core), los pacientes tienden a tener daño hepático progresivo [36].

Coinfección con virus de la hepatitis C, virus de la hepatitis Delta o VIH

Se estima que entre el 6% y el 13% de las personas infectadas con el VIH también tienen infección crónica con el virus de la hepatitis B, encontrándose la mayor prevalencia en África al sur del Sahara [37]. Esta coinfección se asocia con mayores niveles de DNA VHB, menores tasas de desaparición del HBeAg y mayores tasas de mortalidad por falla hepática [26]. De manera similar, también se estima que alrededor del 15% de las personas infectadas con el virus de la hepatitis B, también están infectadas con el virus de la hepatitis C, lo cual aumenta el riesgo de desarrollar una hepatitis severa o carcinoma hepatocelular [38-41]. En estos pacientes predominan los niveles del virus de la hepatitis C [41]. En cuanto a la coinfección con el virus de la hepatitis Delta, el cual es dependiente del virus de la hepatitis B para su replicación, se ha observado un mayor riesgo de cirrosis y descompensación hepática [38, 42].

En la **figura 8** se observa una representación esquemática de los factores que pueden tener influencia en la progresión de la enfermedad hepática asociada con la infección por virus de la hepatitis B.

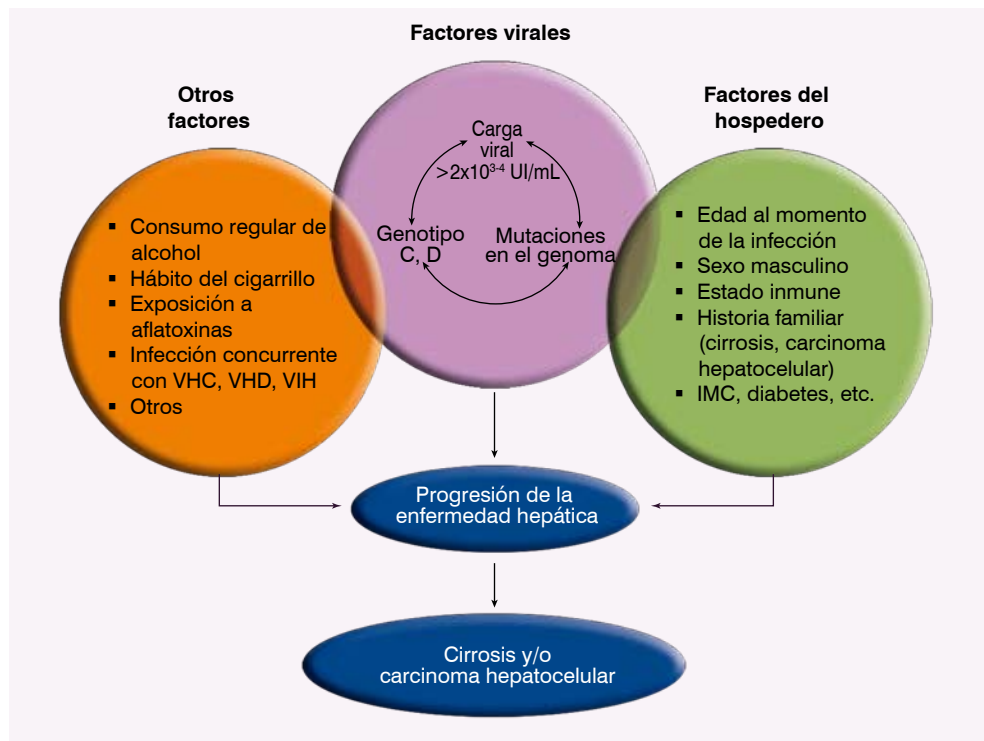


Figura 8. Representación esquemática de los factores que pueden tener influencia en la progresión de la enfermedad hepática asociada con la infección por virus de la hepatitis B. Tomado y modificado de **Liaw YF.** Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment. *Liver International* 2009; 29: 100-107. Convenciones: VHC: virus de la hepatitis C; VHD: virus de la hepatitis Delta; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; IMC: índice de masa corporal.

Clínica

Hepatitis aguda

En la hepatitis aguda causada por la infección por el virus de la hepatitis B, las manifestaciones pueden ir desde una hepatitis anictérica y subclínica hasta una hepatitis icterica aguda grave e incluso, en algunos casos, hasta una falla hepática aguda. La forma aguda de la hepatitis por virus de la hepatitis B se resuelve generalmente de forma espontánea entre 4 a 8 semanas sin necesidad de terapia. En algunos casos es silenciosa sin síntomas dominantes y cuando afecta a los niños, no se presenta un cuadro agudo y los niños quedan como portadores crónicos [43]. El periodo de incubación oscila entre 30 a 180 días, momento en el cual pueden comenzar a aparecer los síntomas. Inicialmente el cuadro suele ser atípico con síntomas inespecíficos como astenia, febrícula, anorexia, malestar general, dolor abdominal, náuseas, vómitos, cefalea, fotofobia, mialgias, artralgias, faringitis, tos y en ocasiones, coriza. Los pródromos pueden preceder en 1 ó 2 semanas a la fase icterica de la hepatitis y persistir posteriormente hasta la resolución del cuadro agudo. Un 5% a 10% de los pacientes presentan manifestaciones extrahepáticas similares a la enfermedad del suero, con artralgias o artritis, erupción cutánea, y alteraciones renales con hematuria y proteinuria; en algunos casos puede aparecer una vasculitis tipo poliarteritis nodosa. El 95% de los pacientes adultos se recupera de forma espontánea, resolviéndose el cuadro clínico agudo y la ictericia en un periodo de 1 a 4 meses. La forma anictérica es la presentación clínica más frecuente de la hepatitis aguda B; 70% de los pacientes con hepatitis B aguda tienen una hepatitis anictérica, mientras que solo el 30% desarrollan una hepatitis icterica. Esto explica por qué la gran mayoría de los pacientes con marcadores de infección pasada o con infección crónica por virus de la hepatitis B no refieren antecedentes previos de enfermedad hepática [1].

La hepatitis B aguda grave se caracteriza por la prolongación del tiempo de protrombina e hiperbilirrubinemia notable, pero sin presentar encefalopatía, por lo cual no cumple criterios de falla hepática aguda. La falla hepática aguda por hepatitis B es una entidad rara, ocurre en el 0,1% a 1% de los casos de hepatitis B agudas y la favorecen la coinfección o sobreinfección por el virus de la hepatitis Delta, la infección por los mutantes pre-core o la presencia de daño hepático previo por cualquier causa [44, 45]. En esta entidad además del cuadro característico de hepatitis aguda, se observa un rápido deterioro del nivel de conciencia, coagulopatía y, en ocasiones, ascitis y edemas e insuficiencia renal. La presencia de una disminución rápida de tamaño del hígado, un aumento muy rápido de la bilirrubina, la hipoglucemia y la prolongación del tiempo de protrombina indican hepatitis grave, la aparición de encefalopatía por edema cerebral define la falla hepática aguda. En la falla hepática aguda la mortalidad es muy importante y puede ser hasta del 80% sin trasplante hepático. En el 95% de los casos de hepatitis aguda por virus de la hepatitis B la evolución es favorable, recuperándose los pacientes por completo. La mayoría de los pacientes no precisa atención hospitalaria, debiendo reservarse ésta para las formas graves [46].

No existe ningún tratamiento específico para la hepatitis aguda por virus de la hepatitis B. El reposo en cama estricto y prolongado tampoco es esencial para la recuperación total, aunque muchos pacientes mejoran con una restricción de la actividad física. Se recomienda además una dieta hipercalórica. En las formas graves de hepatitis B aguda se ha planteado el empleo de tratamientos antivirales como lamivudina, telbivudina y entecavir. En la falla hepática aguda el objetivo del tratamiento es mantener al paciente vivo mediante el ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos para el manejo del compromiso de los diferentes órganos (preferentemente en hospitales que estén acreditados para realizar trasplantes hepáticos). En los casos en que no se produce una mejoría espontánea, el trasplante hepático constituye el tratamiento de elección.

Hepatitis crónica y cirrosis hepática

Las manifestaciones clínicas de la hepatitis crónica por el virus de la hepatitis B, similar a lo que sucede en la forma aguda, dependen del ataque de la respuesta inmune a las células infectadas y puede tener como resultado un aumento de los niveles de transaminasas y en algunos casos, de las manifestaciones clínicas. Esto va a depender de la fase en la que se encuentre el paciente en un momento dado. Sin embargo, la mayoría de las veces cursa asintomática, aunque pueden presentarse síntomas inespecíficos, y pasar muchos años antes de hacerse el diagnóstico, que con frecuencia se hace cuando se está evaluando otro proceso [47]. Si el daño hepático progresa, se comienzan a observar las manifestaciones de la enfermedad hepática crónica de manera más evidente, con deterioro progresivo de la condición clínica general y algunas veces, manifestaciones extrahepáticas como compromiso articular, renal, cutáneo y en ocasiones, la aparición de vasculitis, o neoplasias linfoproliferativas; estas últimas como patologías asociadas y no necesariamente como causalidad.

Cuando se ha desarrollado la cirrosis, se pueden presentar como manifestaciones clínicas la aparición o empeoramiento de la ictericia, hipertrofia de parótidas, nevus en araña de predominio en tórax, ascitis que se observará de diferentes grados, circulación colateral, distribución ginecoide del vello, edema de miembros inferiores, y lo anterior puede o no estar asociado a otras complicaciones como la peritonitis bacteriana espontánea, la encefalopatía hepática o el sangrado por varices esofágicas. A nivel de ayudas diagnósticas a las anteriores manifestaciones clínicas, se les adiciona la trombocitopenia, en ocasiones leucopenia, prolongación del tiempo de protrombina, hipoalbuminemia, aumento de la bilirrubina total, y en ocasiones disfunción renal que puede llegar a ser severa como en el síndrome hepatorenal, acompañada o no de trastornos hidroelectrolíticos y de alteraciones en el equilibrio ácido-básico. La incidencia anual de cirrosis es del 2% al 6% en la hepatitis B crónica con HBeAg positivo, y del 8% al 10% si el HBeAg es negativo; de manera similar, el genotipo viral infectante y la tasa de replicación viral son factores que influyen en su desarrollo, al igual que el consumo de alcohol, la obesidad, la diabetes mellitus y el sexo masculino [47].

Carcinoma hepatocelular

El virus de la hepatitis B es la causa del 80% de los carcinomas hepatocelulares en países de alta endemicidad [11]. El carcinoma hepatocelular es una de las neoplasias más frecuentes en el mundo, con una incidencia anual entre 250.000 a 1.200.000 casos nuevos por año. Presenta una marcada variación geográfica, incluso entre grupos étnicos o religiosos en una misma región geográfica, lo que sugiere la existencia de una predisposición racial o genética en la patogénesis del carcinoma hepatocelular, aparte de la interacción con otros agentes etiológicos como son los virus de la hepatitis y otros patógenos ambientales [48, 49].

Desde el descubrimiento del virus de la hepatitis B, son múltiples las evidencias que relacionan la infección crónica por el virus de la hepatitis B con el desarrollo del carcinoma hepatocelular. Esto se basa en estudios epidemiológicos de poblaciones en áreas endémicas para la infección crónica por el virus de la hepatitis B, en estudios moleculares en líneas celulares de carcinoma hepatocelular obtenidas de portadores crónicos del virus de la hepatitis B que han desarrollado un carcinoma hepatocelular y en modelos animales infectados con virus parecidos a estos virus. Los estudios epidemiológicos muestran que el riesgo de desarrollar un carcinoma hepatocelular en los pacientes portadores del virus de la hepatitis B se ve incrementado con una serie de factores como son el sexo masculino, la raza (asiático o africano), la edad avanzada (relacionado con un largo periodo de infección por el virus de la hepatitis B), el grado de la enfermedad (cirrosis), la historia familiar de carcinoma hepatocelular, la exposición a aflatoxinas, el consumo de alcohol y tabaco, la coinfección con el virus de

la hepatitis C y el virus de la hepatitis D, y más recientemente, la presencia del antígeno e (HBeAg). Así pues, la incidencia anual de desarrollar un carcinoma hepatocelular es del 0,1% en los portadores asintomáticos del HBsAg y del 1% en los pacientes con hepatitis crónica, mientras que ésta aumenta hasta el 3% a 10% en los pacientes con cirrosis hepática establecida [50].

La resección quirúrgica y el trasplante hepático son las opciones terapéuticas consideradas de primera elección. En relación con la resección quirúrgica, la mayoría de los autores coinciden en que la supervivencia y las tasas de recurrencia de la enfermedad son similares entre los pacientes afectados por un carcinoma he-

patocelular sobre una cirrosis hepática por virus de la hepatitis B o una cirrosis hepática por virus de la hepatitis C. La experiencia acumulada a lo largo de los últimos años ha demostrado que la restricción del trasplante hepático para aquellos pacientes con tumores únicos iguales o menores a 5 cm de diámetro o hasta un máximo de 3 nódulos (ninguno de más de 3 cm de diámetro), ofrece unos resultados a largo plazo excelentes con una supervivencia a los 5 años del 75%. Basándose en estos criterios del manejo de los enfermos con cirrosis hepática por virus de la hepatitis B, con o sin carcinoma hepatocelular, la supervivencia a corto y largo plazo es similar a la de los pacientes que se trasplantan por otras indicaciones [51, 52].

Diagnóstico por el laboratorio

El diagnóstico de hepatitis por el virus de la hepatitis B se basa en estudios bioquímicos, virológicos e histológicos, y en la exclusión de otras causas de daño hepático, como el virus de la hepatitis C [2]. Los marcadores serológicos de la infección por el virus de la hepatitis B varían dependiendo del estado de la infección, si es aguda o crónica, o si es adquirida de forma natural o por vacunación, como se observa en la **tabla 4**. Los marcadores que se pueden utilizar para detectar la infección aguda son el HBsAg y los anticuerpos anti-HBc tipo IgM. La presencia del HBsAg indica además que la persona es capaz de transmitir la infección, sin importar si la infección es aguda o crónica. Por su parte, los anti-HBc tipo IgM indican una infección adquirida recientemente; por lo tanto, si una muestra es positiva para el HBsAg y negativa para el anti-HBc tipo IgM, se identifica una infección crónica por el virus de la hepatitis B [11]. A su vez, un resultado negativo para el HBsAg permite descartar la infección por el virus de la hepatitis B, pero se debe recordar que puede existir un periodo en el curso de la infección en el que ya ha desaparecido el HBsAg y aún no han aparecido los respectivos anticuerpos; tal periodo se conoce como ventana inmunológica (o ventana "core"), y el único marcador de infección detectable durante este periodo es el anticuerpo contra el HBcAg. En la actualidad este periodo es infrecuente debido a la alta sensibilidad de los inmunoanálisis para el HBsAg y sus anticuerpos [53].

Glosario de términos

Infección crónica: se define como la presencia de HBsAg por más de 6 meses. Se puede también encontrar el HBeAg, que es un marcador de mayor infectividad.

Portador inactivo: se define como la persona que es positiva para HBsAg, tiene niveles bajos circulantes de DNA viral, enzimas hepáticas normales y poca probabilidad de desarrollar enfermedad crónica progresiva.

Infección resuelta: se define como la infección previa por virus de la hepatitis B que no deja secuelas de enfermedad activa. Usualmente el HBsAg es negativo, en tanto que el anti-HBs y el anti-HBc son positivos. El DNA viral tampoco se detecta.

Reactivación: se define como la reaparición de la infección en un portador inactivo o en un individuo con infección resuelta.

Seroconversión de HBeAg: es la transición desde el estado positivo para HBeAg a ser negativo para HBeAg con la aparición de los anticuerpos anti-HBe, que generalmente se acompañan de una enfermedad hepática menos activa y de baja concentración de DNA viral.

Eliminación de HBeAg: es la desaparición del HBeAg sin el desarrollo de anticuerpos anti-HBe. Puede ocurrir posteriormente una reactivación o reversión a un estado positivo para HBeAg.

Tabla 4. Interpretación de los resultados de las pruebas serológicas para la infección por el virus de la hepatitis B

Marcador serológico	Resultado	Interpretación
HBsAg Anti-HBc Anti-HBs	Negativo Negativo Negativo	Susceptible
HBsAg Anti-HBc Anti-HBs	Negativo Positivo Positivo	Inmunidad por infección natural con el virus
HBsAg Anti-HBc Anti-HBs	Negativo Negativo Positivo	Inmunidad por vacunación contra el virus de la hepatitis B
HBsAg Anti-HBc Anti-HBc (IgM) Anti-HBs	Positivo Positivo Positivo Negativo	Infección aguda
HBsAg Anti-HBc Anti-HBc (IgM) Anti-HBs	Positivo Positivo Negativo Negativo	Infección crónica
HBsAg Anti-HBc Anti-HBs	Negativo Positivo Negativo	Hay 4 posibilidades: 1. Infección resuelta (más común) 2. Anti-HBc falso positivo, por lo tanto, susceptible 3. "Bajo nivel" de infección crónica 4. En proceso de mejoría de infección aguda

El HBeAg también aparece en la infección aguda y representa replicación viral, cuando persiste en sangre se asocia con enfermedad crónica con replicabilidad del virus. La presencia de anticuerpos anti-HBc tipo IgG es marcador de infección antigua con inmunidad adquirida o representa infección crónica cuando coexiste con el HBsAg. Los anticuerpos anti-HBsAg aparecen después de la infección aguda y representan inmunidad adquirida cuando se acompañan de anti-HBc tipo IgG o cuando aparecen solos representan inmunidad adquirida después de la vacunación o de la administración de gamma globulina anti-VHB.

Los pacientes que no presentan alteración en el nivel de transaminasas, que no tienen el HBeAg y cuya carga viral es negativa pueden catalogarse como portadores inactivos, los cuales deben quedar bajo vigilancia permanente. Otros pacientes desarrollan hepatitis crónica con elevación en las transaminasas, presencia o no del HBeAg (puede no observarse en los llamados mutantes pre-core del antígeno e), pero siempre con niveles circulantes de DNA del virus. Cuando se desarrolla infección crónica lo característico es observar un incremento en las transaminasas de 2 a 3 veces por encima del límite normal que persiste por más de 6 meses.

La cuantificación del DNA VHB se utiliza para definir si la enfermedad está activa y para monitorizar la respuesta al tratamiento [2]. En la actualidad el método más utilizado para cuantificar el DNA viral es la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, por su alta sensibilidad. A las personas en tratamiento antiviral se les debe hacer un seguimiento periódico para evaluar la respuesta, y usualmente se hace con la detección del HBeAg y la medición de la carga viral [53]. Para definir el grado de cirrosis o inflamación, la biopsia hepática es esencial [2].

Para hacer el diagnóstico de la hepatitis B de transmisión vertical es importante tener en cuenta que durante la gestación puede haber paso transplacentario del HBeAg y de anticuerpos maternos, no así del HBsAg. Por ello, este último es el marcador indicado para dicho propósito. A los hijos de madres infectadas se les debe hacer seguimiento trimestral hasta que ocurra la seroconversión del HBeAg, y entonces espaciar los controles a cada seis meses si

la función hepática es normal. Es importante vigilar la función hepática en las personas con infección perinatal y hacerles periódicamente pruebas para alfa-fetoproteína y ecografías por el alto riesgo de cronicidad y enfermedad hepática terminal [53].

En resumen, las siguientes son las principales indicaciones de los diferentes marcadores serológicos:

- Para detectar infección aguda por el virus de la hepatitis B: determinar el HBsAg, el anti-HBc tipo IgM, y en algunos casos, el HBeAg.
- Para diagnosticar infección crónica por el virus de la hepatitis B: determinar el HBsAg, el DNA VHB, y en algunos casos el HBeAg.
- Para el monitoreo de la hepatitis B crónica y del tratamiento: determinar el HBsAg, el HBeAg, el anticuerpo anti-HBs tipo IgG, el anti-HBe tipo IgG y el DNA VHB.
- Para confirmar la efectividad del esquema de vacunación contra el virus de la hepatitis B: determinar anti-HBsAg.
- Para detectar exposición previa al virus de la hepatitis B en un individuo inmunocomprometido, con riesgo de reactivación viral: determinar el anticuerpo anti-HBc total y el anti-HBs.

Tratamiento

En el manejo de la infección aguda solo se utiliza la corrección de los síntomas más importantes como el vómito y la deshidratación, ya que todavía no existe consenso en la utilidad del tratamiento antiviral en los cuadros agudos. Sin embargo, en los casos de hepatitis B aguda severa se puede administrar lamivudina o telbivudina, si se espera que el tratamiento sea corto; si se espera que sea por un tiempo prolongado, se recomienda entecavir. El tratamiento se debe continuar hasta que desaparezca el HBsAg, o por tiempo indefinido si el paciente deberá ser sometido a trasplante hepático.

Los pacientes con hepatitis crónica y con HBeAg positivo, que tengan las aminotransferasas altas y la carga viral baja, se tratan con interferón pegilado por 24 a 48 semanas. Los demás pacientes se tratan con entecavir o tenofovir hasta que tengan seis meses con carga viral negativa y que hayan hecho seroconversión del HBeAg. Los pacientes con hepatitis crónica y con HBeAg negativo, que tengan aminotransferasas altas, la carga viral >2.000 UI/mL (10^4 copias/mL) y/o anomalías histológicas, se tratan con entecavir o tenofovir por tiempo indefinido o hasta que desaparezca el HBsAg.

Los pacientes que desarrollan complicaciones asociadas a la cirrosis o con cualquier signo de descompensación, con carga viral >2.000 UI/mL, y con valores dos veces mayores en las aminotransferasas, se tratan con entecavir o tenofovir por tiempo indefinido. Para los pacientes con carcinoma hepatocelular, hay la opción del trasplante hepático bajo consideraciones específicas. Para la inmunización pasiva se utiliza la gamma globulina hiperinmune contra el VHB por vía intramuscular y para la inmunización activa la vacunación, como se describe a continuación.

Prevención

A pesar de que existe una vacuna efectiva para prevenir la enfermedad, la vacunación universal continúa siendo una meta. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que

existen casi 400 millones de personas en el mundo crónicamente infectadas con el virus de la hepatitis B, el 25 % de ellas morirán eventualmente a causa de hepatitis crónica o carcinoma hepatocelular [4]. Una estrategia óptima para eliminar la transmisión del virus de la hepatitis B debe incluir el diagnóstico prenatal de todas las gestantes, buscando el HBsAg para identificar los recién nacidos que requerirán inmunoprofilaxis para la prevención de la infección perinatal. También se deben identificar las personas que conviven con un infectado y que requieren vacunación, al igual que los adultos con riesgo alto de infección. La gamma globulina anti-VHB se utiliza como inmunización pasiva después de la exposición accidental, sexual o perinatal al virus de la hepatitis B [11].

En la **tabla 5** se resumen las pruebas de rutina y seguimiento en la evaluación de la infección por virus de la hepatitis B.

Vacunas

Son varias las vacunas disponibles para la prevención de la infección por el virus de la hepatitis B. Las vacunas pueden ser de dos tipos: las que contienen HBsAg purificado a partir de plasma de portadores, y las recombinantes en las cuales se produce el HBsAg en levaduras [54]. Estas vacunas se administran por vía intramuscular y son altamente inmunogénicas, induciendo la producción de títulos protectores de anti-HBsAg en más del 95% de los vacunados [25, 55, 56]; sin embargo, esta tasa de seroconversión varía con factores como la edad, el sexo, el estado inmune del paciente, la obesidad y el hábito del cigarrillo, entre otros [54].

Se pueden aplicar dos esquemas de vacunación: 1) tres dosis con un mes de intervalo entre cada una, seguidas de una dosis de refuerzo a los 12 meses; y, 2) dos dosis con un mes aparte entre ellas, seguidas de una dosis de refuerzo a los 6 meses. A pesar de que los títulos de anticuerpos pueden disminuir con el paso de los años hasta llegar a niveles no detectables, los estudios muestran que la inmunidad persiste por muchos años; por lo tanto, solo se recomienda un refuerzo posterior en los individuos con riesgo alto de infección [25, 55, 56].

Conclusiones

- Colombia se considera un país de prevalencia intermedia, por lo tanto se deben optimizar las medidas de salud pública para la prevención de la infección por virus de la hepatitis B.
- Se debe recordar que la probabilidad de desarrollar infección crónica es mayor del 90% en la transmisión perinatal, en tanto que es solo del 10% o menos en la infección adquirida durante la edad adulta, de ahí la importancia de la tamización de la infección por virus de la hepatitis B en la mujer gestante.
- Además del genotipo viral, otros factores asociados con la progresión de la enfermedad son la edad al momento de la infección, el sexo masculino, la carga viral y las comorbilidades.
- No olvidar que la presencia de HBsAg significa que hay virus infectante en la sangre, y por lo tanto, la persona es fuente de transmisión del virus. Estas personas deben ser sujetos de estudio para estadificación y manejo si es necesario.
- Una de las formas más efectivas de prevenir el cáncer de hígado se hace evitando la infección por el virus de la hepatitis B a través de la vacunación.

Tabla 5. Pruebas de rutina y seguimiento en la evaluación de la infección por virus de la hepatitis B [11]

Población	Pruebas	Vacunación/seguimiento
Usuarios de drogas parenterales	Determinar el HBsAg, y el anti-HBc o anti-HBs para identificar las personas susceptibles	<ul style="list-style-type: none"> Se debe administrar la primera dosis de la vacuna durante la visita Las personas susceptibles deben completar el esquema completo de vacunación
Homosexuales	Determinar el HBsAg, y el anti-HBc o anti-HBs para identificar las personas susceptibles	<ul style="list-style-type: none"> Se debe administrar la primera dosis de la vacuna durante la visita Las personas susceptibles deben completar el esquema completo de vacunación
Personas que necesiten terapia inmunosupresora por trasplantes, enfermedades reumáticas o gastrointestinales, o quimioterapia	Determinar todos los marcadores de infección para virus de la hepatitis B (HBsAg, anti-HBc y anti-HBs)	<ul style="list-style-type: none"> Tratar a las personas que sean positivas para el HBsAg Evaluar de cerca las personas positivas para el anti-HBc para signos de enfermedad hepática
Personas con niveles altos de transaminasas de causa desconocida	Determinar el HBsAg Hacer una evaluación médica completa	Hacer seguimiento y tratamiento de ser necesario
Donantes de sangre, plasma, órganos, tejidos y semen	Determinar el HBsAg, el anti-HBc y el DNA VHB	
Pacientes en hemodiálisis	<ul style="list-style-type: none"> Determinar todos los marcadores de infección por virus de la hepatitis B (HBsAg, anti-HBc y anti-HBs) Determinar mensualmente el HBsAg en los que no respondan a la vacunación Determinar la cohorte de pacientes sometidos a hemodiálisis que son positivos para el HBsAg 	Vacunar contra hepatitis B y repetir el esquema de vacunación cuando los títulos del anti-HBs sean <10 mUI/mL
Mujeres gestantes	<ul style="list-style-type: none"> Determinar el HBsAg durante el primer trimestre Determinar el HBsAg al ingreso para el parto si no se tiene la información del HBsAg prenatal 	Si la madre es positiva para el HBsAg, debe recibir tratamiento, en tanto que el recién nacido debe ser vacunado y recibir inmunopprofilaxis con gamma globulina dentro de las 12 primeras horas post-parto
Recién nacidos de madres positivas para el HBsAg	Determinar el HBsAg y el anti-HBs después de 1 a 2 meses de completarse el esquema de vacunación. No se deben determinar antes de los 9 meses de edad o antes del primer mes luego de la dosis de vacuna más reciente	Vacunar de acuerdo con las recomendaciones
Personas que convivan, compartan agujas o tengan contacto sexual con personas positivas para el HBsAg	Determinar el HBsAg, y el anti-HBc o anti-HBs para identificar las personas susceptibles	<ul style="list-style-type: none"> Se debe administrar la primera dosis de la vacuna durante la visita. Las personas susceptibles deben completar el esquema completo de vacunación
Personas o muestras que hayan sido fuente de sangre o líquidos corporales que resulten en una posible exposición al virus (personal médico y de laboratorio, violación, etc.)	Determinar el HBsAg en la fuente	<ul style="list-style-type: none"> Vacunar al personal de salud y trabajadores de salud pública antes de que pueda haber exposición al virus Administrar inmunopprofilaxis con gamma globulina de ser necesario
Personas positivas para VIH	Determinar el HBsAg, y el anti-HBc o anti-HBs para identificar las personas susceptibles	Vacunar contra hepatitis B

Bibliografía

1. **Dienstag JL.** Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 2008; 359: 1486-1500.
2. **Agudelo C, Alzate I, Restrepo JC.** Infección hepática crónica por el virus de la hepatitis B: una revisión con énfasis en los aspectos terapéuticos. *Iatreia* 2009; 22: 55-66.
3. **Lurman A.** Eine icterus epidemic. *Berl Klin Wochenschr* 1885; 22: 20-23.
4. **Seeger C, Zoulim F, Mason WS.** Hepadnaviruses. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, et al. (eds). *Fields Virology*, 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; pp. 2977-3029, 2007.
5. **Blumberg BS.** Australia antigen and the biology of hepatitis B. *Science* 1977; 197: 17-25.
6. **Lutwick LJ, Robinson WS.** DNA synthesized in the hepatitis B Dane particle DNA polymerase reaction. *J Virol* 1977; 21: 96-104.
7. **Chen HS, Kaneko S, Girones R, Anderson RW, Hornbuckle WE, Tennant BC, et al.** The woodchuck hepatitis virus X gene is important for establishment of virus infection in woodchucks. *J Virol* 1993; 67: 1218-1226.
8. **Zoulim F, Saputelli J, Seeger C.** Woodchuck hepatitis virus X protein is required for viral infection in vivo. *J Virol* 1994; 68: 2026-2030.
9. **McMahon BJ.** Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2005; 25 Suppl 1: 3-8.
10. **Carey WD.** The prevalence and natural history of hepatitis B in the 21st century. *Cleve Clin J Med* 2009; 76 Suppl 3: S2-5.
11. **CDC.** Hepatitis B. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/hepb.pdf>. Accessed May 11, 2011.
12. **Starkman SE, MacDonald DM, Lewis JC, Holmes EC, Simmonds P.** Geographic and species association of hepatitis B virus genotypes in non-human primates. *Virology* 2003; 314: 381-393.
13. **Hu X, Margolis HS, Purcell RH, Ebert J, Robertson BH.** Identification of hepatitis B virus indigenous to chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 1661-1664.
14. **Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, Lan CC, Roan CH, Huang FY, et al.** Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983; 2: 1099-1102.
15. **Bond WW, Favero MS, Petersen NJ, Gravelle CR, Ebert JW, Maynard JE.** Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. *Lancet* 1981; 1: 550-551.
16. **Fong TL, Di Bisceglie AM, Biswas R, Waggoner JG, Wilson L, Claggett J, et al.** High levels of viral replication during acute hepatitis B infection predict progression to chronicity. *J Med Virol* 1994; 43: 155-158.
17. **Nakamoto Y, Kaneko S.** Mechanisms of viral hepatitis induced liver injury. *Curr Mol Med* 2003; 3: 537-544.
18. **Fattovich G.** Natural history of hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39 Suppl 1: S50-58.
19. **Navas MC, Restrepo JC.** Virus de las hepatitis. *Fundamentos Básicos de Medicina. Microbiología de las infecciones humanas.* CIM 2007; 472-486.
20. **de Franchis R, Meucci G, Vecchi M, Tatarella M, Colombo M, Del Ninno E, et al.** The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med* 1993; 118: 191-194.
21. **Pungpaong S, Kim WR, Poterucha JJ.** Natural history of hepatitis B virus infection: an update for clinicians. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 967-975.
22. **Hoofnagle JH.** Serologic markers of hepatitis B virus infection. *Annu Rev Med* 1981; 32: 1-11.
23. **Ribeiro RM, Lo A, Perelson AS.** Dynamics of hepatitis B virus infection. *Microbes Infect* 2002; 4: 829-835.
24. **Hyams KC.** Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 992-1000.
25. **Lavanchy D.** Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11: 97-107.
26. **McMahon BJ.** The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009; 49: S45-55.
27. **Livingston SE, Simonetti JP, Bulkow LR, Homan CE, Snowball MM, Cagle HH, et al.** Clearance of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B and genotypes A, B, C, D, and F. *Gastroenterology* 2007; 133: 1452-1457.
28. **Yim HJ, Lok AS.** Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006; 43: S173-181.
29. **Hui CK, Leung N, Yuen ST, Zhang HY, Leung KW, Lu L, et al.** Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase. *Hepatology* 2007; 46: 395-401.
30. **Rockey DC.** Antifibrotic therapy in chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 95-107.
31. **Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al.** Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521-1531.
32. **Martinet-Peignoux M, Boyer N, Colombat M, Akremi R, Pham BN, Ollivier S, et al.** Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. *J Hepatol* 2002; 36: 543-546.
33. **Zacharakis GH, Koskinas J, Kotsiou S, Papoutselis M, Tzara F, Vafeiadis N, et al.** Natural history of chronic HBV infection: a cohort study with up to 12 years follow-up in North Greece (part of the Interreg I-II/EC-project). *J Med Virol* 2005; 77: 173-179.
34. **Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Seeff LB, Jones EA, Waggoner JG, Bales ZB.** Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. *Ann Intern Med* 1981; 94: 744-748.

35. **Fattovich G, Rugge M, Brollo L, Pontisso P, Novetta F, Guido M, et al.** Clinical, virologic and histologic outcome following seroconversion from HBeAg to anti-HBe in chronic hepatitis type B. *Hepatology* 1986; 6: 167-172.
36. **Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D.** Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34: 617-624.
37. **Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, et al.** A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55: 1-33; quiz CE31-34.
38. **Lok AS, McMahon BJ.** Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34: 1225-1241.
39. **Chu CM, Yeh CT, Liaw YF.** Fulminant hepatic failure in acute hepatitis C: increased risk in chronic carriers of hepatitis B virus. *Gut* 1999; 45: 613-617.
40. **Donato F, Boffetta P, Puoti M.** A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1998; 75: 347-354.
41. **Liaw YF, Chen YC, Sheen IS, Chien RN, Yeh CT, Chu CM.** Impact of acute hepatitis C virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2004; 126: 1024-1029.
42. **Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, et al.** Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *Gut* 2000; 46: 420-426.
43. **Broderick AL, Jonas MM.** Hepatitis B in children. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 59-68.
44. **Teo EK, Ostapowicz G, Hussain M, Lee WM, Fontana RJ, Lok AS.** Hepatitis B infection in patients with acute liver failure in the United States. *Hepatology* 2001; 33: 972-976.
45. **Sato S, Suzuki K, Akahane Y, Akamatsu K, Akiyama K, Yunomura K, et al.** Hepatitis B virus strains with mutations in the core promoter in patients with fulminant hepatitis. *Ann Intern Med* 1995; 122: 241-248.
46. **Lee WM, Squires RH, Jr., Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH.** Acute liver failure: Summary of a workshop. *Hepatology* 2008; 47: 1401-1415.
47. **Carneiro de Moura M, Marinho R.** [Natural history and clinical manifestations of chronic hepatitis B virus]. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2008; 26 Suppl 7: 11-18.
48. **Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R.** Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; 127: S5-S16.
49. **El-Serag HB, Mason AC.** Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999; 340: 745-750.
50. **Castells L.** Virus de la hepatitis B y carcinoma hepatocelular. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29: 86-92.
51. **Bruix J, Sherman M.** Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-1022.
52. **Llovet JM, Fuster J, Bruix J.** Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999; 30: 1434-1440.
53. **Jaramillo MC.** Serologías en las hepatitis virales. *Iatreia* 2011; 24: 76-86.
54. **Al-Shamahy HA, Hanash SH, Rabbad IA, Al-Madhaji NM, Naser SM.** Hepatitis B Vaccine Coverage and the Immune Response in Children under ten years old in Sana'a, Yemen. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2011; 11: 77-82.
55. **Alter MJ.** Epidemiology and prevention of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 39-46.
56. **Van Damme P.** Hepatitis B: vaccination programmes in Europe--an update. *Vaccine* 2001; 19: 2375-2379.

