

Virología, epidemiología y mecanismos de transmisión del VHB

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) continúa siendo un problema de salud pública mundial, a pesar de disponer de una vacuna preventiva altamente eficaz. Se estima que el 45% de la población mundial vive en áreas de alta prevalencia de VHB y que existen más de 350 millones de portadores del VHB en todo el mundo. De ellos, entre 500.000 y 1.000.000 fallecerán cada año como consecuencia de hepatitis aguda, cirrosis o hepatocarcinoma. De hecho, las enfermedades asociadas a la infección por VHB son la décima causa de muerte en el mundo y el hepatocarcinoma es el quinto cáncer más frecuente en la población mundial. Además, en Asia, islas del Pacífico y África el hepatocarcinoma constituye una de las tres causas principales de muerte.

CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS

EL VHB pertenece a la familia de los hepadnavirus. Los hepadnavirus infectan preferentemente hepatocitos, si bien se han detectado pequeñas cantidades de DNA viral en riñón, páncreas y en células mononucleares. El virión completo, también llamado partícula de Dane, tiene un diámetro aproximado de 42 nm. Se compone de: una envoltura o cubierta formada por proteínas sintetizadas por el genoma viral (antígenos de superficie) y moléculas lipídicas derivadas del huésped, y una partícula central o core, compuesta por las proteínas de la nucleocápside, el genoma viral y un complejo polimerasa (Fig. 1).

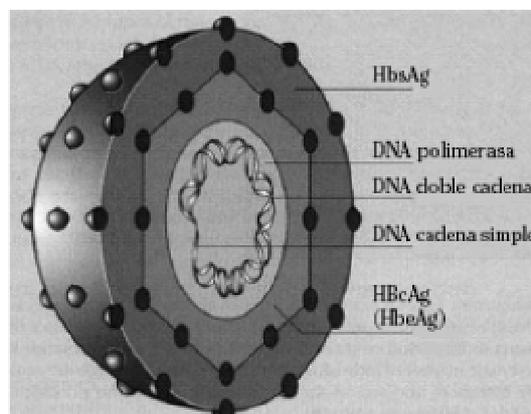


Figura 1. Estructura del VHB.

El VHB también genera partículas esféricas (\varnothing 20-22 nm) o filamentosas, que sólo contienen proteínas de la envoltura y que, por tanto, no son infecciosas al no contener genoma viral. Curiosamente, estas partículas son mucho más numerosas que los viriones, normalmente en una proporción que varía entre 1000/1 y 10.000/13 (Fig. 2).

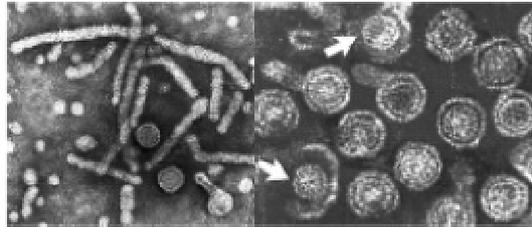


Figura 2. Microscopía electrónica del VHB. En la imagen de la izquierda se observan viriones completos y partículas de HbsAg, filamentosas y esféricas. En la imagen de la derecha se observan múltiples viriones. Las flechas señalan la nucleocápside o core.

El genoma del VHB es una cadena circular incompleta de DNA de doble hélice, de aproximadamente 3.200 pares de bases. Contiene 4 secuencias de lectura parcialmente solapadas que codifican las proteínas de la envoltura (región preS-S), del core (región precore-core; preC-C), de la polimerasa y de las proteínas X. La región preS-S codifica los tres antígenos de superficie (S, preS1, preS2) a través de tres codones de inicio diferentes. La proteína más abundante es la proteína S de 24 kD, conocida como HBsAg (Fig. 1). La proteína pre-S1 ha sido implicada en la unión del virión al hepatocito y en su liberación de la célula infectada. La secuencia preC-C se traduce finalmente en dos proteínas, dependiendo del codón de inicio: el antígeno e (HBeAg), que se secreta a la sangre, y la proteína del core (HBcAg) (Fig. 1). Todavía no se sabe cuál es la función del HBeAg ya que no forma parte de la estructura del virión y no parece necesario para la replicación viral, tal y como se demuestra al cultivar con éxito en el laboratorio cepas mutantes que no producen HbeAg. Además, la aparición de estas cepas mutantes, llamados pre-core, es frecuente en las personas con enfermedad por VHB. La proteína X es un potente activador transcripcional de muchos promotores, entre los que se incluyen diversos oncogenes de las células infectadas o del propio VHB. La proteína X es imprescindible para la replicación y diseminación in vivo del VHB, y ha sido implicada en la patogénesis del hepatocarcinoma.

Variantes moleculares

Genotipos virales

Hasta el momento se han identificado 7 genotipos del VHB, diferenciados mediante una letra (A-G). La clasificación está basada en diferencias superiores al 8% en la composición de los nucleótidos del DNA viral. Estos genotipos tienen una distribución geográfica característica: el genotipo A es más frecuente en el noroeste de Europa, Norteamérica y África Central; los genotipos B y C aparecen principalmente en el Sudeste Asiático y Japón; el genotipo D se encuentra sobre todo en el área mediterránea, Oriente Medio e India; el genotipo E es más frecuente en África; el genotipo F se ha aislado en nativos americanos y polinesios; por último, el genotipo G, descrito recientemente, ha sido detectado en Estados Unidos y Francia. El significado clínico de estos diversos genotipos no está claro. Aunque existen estudios preliminares que han intentado correlacionar las diversas manifestaciones clínicas del VHB con un genotipo concreto (genotipo C –cirrosis en personas mayores de 50 años; genotipo B – desarrollo de hepatocarcinoma) son necesarios estudios con más pacientes para certificar estos datos. De la misma manera, se han descrito diferencias en la respuesta al tratamiento antiviral entre los distintos genotipos, especialmente respecto al tratamiento con interferón.

CICLO DE REPLICACIÓN DEL VHB

El ciclo de replicación del VHB (Fig. 3) comienza con la unión del virión a la membrana del hepatocito a través de la proteína pre-S1, aunque los mecanismos de este proceso no se conocen con exactitud.

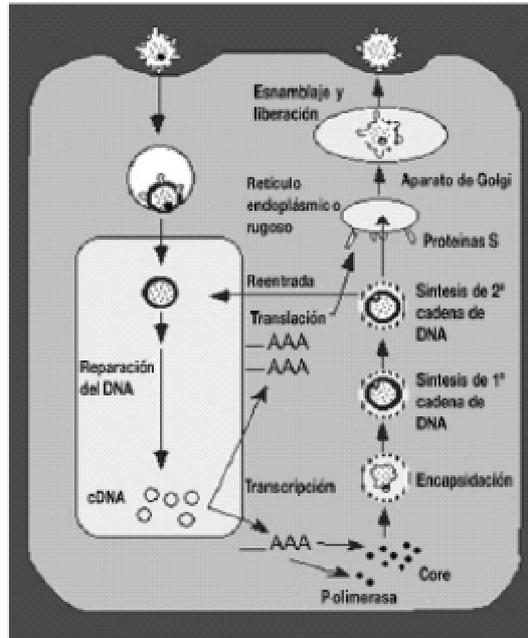


Figura 3. Ciclo de replicación del VHB.

A continuación, la envoltura del virión se fusiona con la membrana celular y se libera dentro del citoplasma la nucleocápside (core), que se dirige hacia el núcleo. Dentro del núcleo del hepatocito se completa la síntesis del DNA viral, de tal forma que el genoma del VHB se convierte en un DNA circular cerrado por uniones covalentes (cDNA), que sirve como base para la transcripción del RNA viral. El cDNA es muy estable, parece tener una vida media muy larga y es muy resistente a la terapia antiviral, lo cual explicaría la dificultad para eliminar por completo el VHB durante el tratamiento crónico.

Posteriormente, se transporta todo el RNA viral al citoplasma donde se traduce a las diferentes proteínas del VHB. A continuación, las proteínas de la nucleocápside se ensamblan en el citoplasma, encerrando en su interior una partícula de RNA intermediario (pregenómico) y el complejo de la polimerasa. El RNA pregenómico es la única partícula de RNA del VHB que se encapsula.

El siguiente paso es la transcripción inversa del material genético. A partir del RNA intermediario o pregenómico se sintetiza una nueva cadena de DNA viral, a la que después se añadirá otra hebra para formar un DNA bicatenario incompleto, ya que la síntesis de la segunda cadena no llega hasta el final. Una vez completado el proceso, esta nueva partícula viral (core) puede volver a entrar en el núcleo para formar más cDNA o, por el contrario, se acerca a la membrana citoplasmática donde adquiere las proteínas de la envoltura antes de ser secretada fuera de la célula.

PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD POR VHB

En condiciones normales, el VHB no es directamente citotóxico para los hepatocitos. De hecho, muchos pacientes infectados por el VHB están asintomáticos y el daño hepático es muy pequeño, incluso cuando la replicación es alta y mantenida a lo largo del tiempo. En la actualidad, se cree que el daño hepático es consecuencia, fundamentalmente, de la intensidad de la respuesta inmune del organismo frente a los antígenos virales. Sólo en algunos pacientes inmunosuprimidos tras el trasplante hepático, que desarrollan una forma particular de hepatitis de evolución rápida se admite que, al menos en parte, el daño es citopático directo. Esto parece deberse a la altísima replicación viral y el acúmulo de gran cantidad de proteínas del virus en los hepatocitos. Los mecanismos inmunopatogénicos de la hepatitis aguda y crónica por VHB y sus manifestaciones clínicas se discutirán con más detalle en los próximos capítulos.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de portadores del VHB (HBsAg+) se sitúa entre el 0,1 y el 2% en áreas de baja prevalencia como Europa Occidental, Estados Unidos, Canadá, Australia o Nueva Zelanda, aumentando hasta el 3-5% en regiones de prevalencia intermedia (países del Mediterráneo, Japón, Asia Central, Oriente Medio y Sudamérica)^{1,5}. Estos valores ascienden hasta un 10-20% en áreas de alta prevalencia como el Sudeste Asiático, China o el África Subsahariana (Fig. 4).

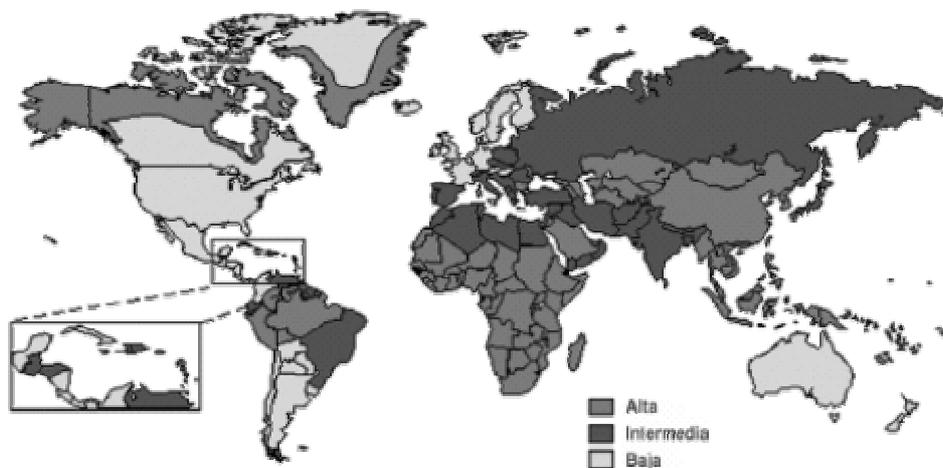


Figura 4. Prevalencia del VHB (HbsAg+).

España, con una prevalencia de portadores del 1-2%, se considera un país de prevalencia baja-media. En el área Mediterránea muchos de los casos de hepatitis crónica por VHB se deben a variantes que no expresan el HBeAg (mutantes pre-core). Por otro lado, en la Encuesta Nacional de seroprevalencia de enfermedades transmisibles del año 1996, publicada por el Instituto de Salud Carlos III, se observó una prevalencia global de anticuerpos antiHBc del 4,5% para una muestra de sujetos comprendida entre los 2 y los 39 años, alcanzando el 9,8% para el grupo de edad de entre 30 y 39 años. Del total de pacientes con antiHBc, sólo en el 20% se detectó HbsAg (0,9% de la muestra poblacional).

El amplio rango de frecuencias de portadores del VHB en diferentes partes del mundo se debe, fundamentalmente, a la edad de la primoinfección, que está inversamente relacionada con el riesgo de evolución a la cronicidad. La tasa de progresión de una infección aguda por VHB a una infección crónica es de, aproximadamente, el 90% si el VHB se contagia durante el período perinatal, del 20 al 50% si el contagio se produce entre el primer año de vida y los 5 años, y de menos del 5% si la infección ocurre en los adultos.

En España, y tras la introducción de la vacunación universal, ha descendido drásticamente la incidencia de casos nuevos de infección por el virus de la hepatitis B. En Navarra se comunicaron 15 casos nuevos en 2003, para un total nacional de 738 casos.

El espectro clínico de la infección por VHB es muy variado, de tal manera que tanto la infección aguda como la crónica pueden pasar largo tiempo inadvertidas lo cual, junto a la facilidad para su transmisión, favorece enormemente su propagación, como se explicará más adelante. Además, la llegada progresiva de inmigrantes procedentes de zonas endémicas, el turismo creciente hacia zonas de prevalencia moderada o alta y el perfeccionamiento de las técnicas diagnósticas y de los procesos de documentación de la enfermedad provocarán, sin duda, un aumento de la incidencia de la infección por VHB en nuestro medio.

Modo de transmisión

El modo de transmisión del VHB más frecuente depende, en parte, de la prevalencia de la enfermedad en cada región (Tabla 1).

Tabla 1. Epidemiología y formas de transmisión del VHB.

Prevalencia	Alta (10-20%)	Intermedia (3-5%)	Baja (0.1-2%)
Distribución geográfica	África subsahariana Sudeste de Asia China Islas del Pacífico	Cuenca mediterránea Sudamérica Europa del Este Asia Central Oriente medio Japón	Europa occidental Estados Unidos Canadá Australia Nueva Zelanda
Edad típica de infección	Perinatal y primera infancia	Primera infancia	Adultos
Forma de infección más frecuente	Materno-fetal y percutánea	Percutánea y sexual	Sexual y percutánea

Así, la infección perinatal es la forma predominante en áreas de alta prevalencia, mientras que en áreas de prevalencia intermedia la transmisión horizontal, sobre todo en la primera infancia, es la forma más frecuente. Por el contrario, en las regiones de baja prevalencia (España incluida) la infección por VHB se considera principalmente una enfermedad de transmisión sexual o se contagia entre pacientes usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP).

1. Transmisión perinatal

La tasa de infección en recién nacidos de madres HbeAg (+) alcanza el 90%⁵. El contagio puede ocurrir intraútero, durante el parto o después del nacimiento. Sin embargo, la eficacia protectora de la vacunación neonatal es tan alta (95%) que obliga a pensar que el contagio ocurre, sobre todo, durante el parto o después del nacimiento. No hay evidencia de que la cesárea pueda prevenir el contagio materno-fetal. Tampoco parece que la lactancia materna aumente el riesgo de transmisión del VHB, por lo que no debería prohibirse únicamente por este motivo. Es más, en los países o en los estratos donde existe malnutrición debe aconsejarse la lactancia materna ya que, como ya se ha mencionado, la vacunación es altamente eficaz y la desnutrición puede tener efectos catastróficos sobre el recién nacido. Estas conclusiones están apoyadas por un estudio realizado en 147 niños nacidos de madres HbeAg (+), en el que aunque se detectó DNA de VHB en el calostro materno, no se encontró ninguna relación entre la lactancia materna y el desarrollo de hepatitis crónica por VHB en los recién nacidos. Por tanto, la probabilidad de que el VHB atraviese la placenta es baja. La probabilidad de transmisión materno-fetal también es baja durante una amniocentesis, sobre todo si la madre es HbeAg (-) y el procedimiento se realiza con aguja fina (22G) bajo control

ecográfico continuo.

Probablemente, la alta frecuencia de transmisión perinatal en áreas endémicas está relacionada con la alta prevalencia de HBeAg en mujeres en edad fértil, ya que la tasa de seroconversión (aparición de anti-HBe y desaparición de HBeAg) es baja antes de los 20 años (menos de un 20%).

El riesgo de transmisión materno-fetal se relaciona con la capacidad replicativa del VHB en la madre. En las mujeres HbeAg (-) el riesgo de contagio al recién nacido desciende al 32%, frente al 85-90% de las madres HbeAg (+). El parámetro que mejor se correlaciona con el riesgo de transmisión materno-fetal es la cantidad de DNA del VHB, medida en sangre.

2. Transmisión horizontal

El VHB es capaz de sobrevivir fuera del cuerpo humano durante períodos de tiempo prolongados. Como consecuencia, se puede transmitir a través de diversos artículos del hogar, como cepillos de dientes, cuchillas de afeitar o, incluso, juguetes. Por tanto, los niños pueden contagiarse por el VHB a través de pequeñas heridas en la piel o de las mucosas o por contacto corporal estrecho con otros niños. No puede descartarse que el VHB se transmita a través de los fluidos corporales, ya que se ha detectado DNA del virus en diversas secreciones corporales de los pacientes infectados (saliva, semen, secreciones vaginales y, en menor medida, sudor, leche materna, lágrimas y orina).

3. Transfusión

La incidencia de hepatitis B secundaria a transfusión sanguínea ha disminuido de manera notable tras la exclusión de donantes remunerados y tras el cribado sistemático de las muestras sanguíneas mediante la detección de HbsAg. Los pacientes que requieren muchas transfusiones, como los hemofílicos o los enfermos con talasemia, son los que mayor riesgo tienen de contagiarse por el VHB.

En 1996, Schreiber y col estimaron que en EEUU el riesgo de contraer el VHB tras una transfusión era de 1 por cada 63.000 unidades de sangre, incluso cuando se empleaban métodos de cribado completos en todos los donantes (HBsAg y antiHBc). Ese mínimo riesgo es consecuencia de las donaciones efectuadas por algunos pacientes portadores del VHB que se encuentran en el período ventana de la infección. En 1997, también en EEUU, un grupo de investigadores aportó nuevos datos a este respecto publicando que

el 0,4% de 35.000 donantes de sangre sometidos a una encuesta anónima reconocía conductas de alto riesgo en los tres meses previos a la donación, coincidiendo con el período ventana de la infección aguda. En el estudio de Schreiber y col también se estimó el riesgo de contagio para el VIH (1/493.000) y para el VHC (1/103.000). En España, el riesgo de contagio postransfusional del VHB está cifrado en 1 de cada 75.000 unidades transfundidas.

4. Transmisión sexual

Ésta es la principal forma de transmisión en los países desarrollados. En los EEUU, por ejemplo, se ha calculado que más del 50% de los casos de hepatitis aguda por VHB se contagian por vía sexual.

5. Transmisión percutánea

Normalmente sólo ocurre en UDVP que comparten jeringuillas o agujas. Sin embargo, como se señala más arriba, el VHB se puede transmitir en el hogar si se comparten maquinillas de afeitar o cepillos de dientes. Otras formas de transmisión incluyen la acupuntura, los tatuajes o la colocación de piercings en condiciones higiénico-sanitarias deficientes.

6. Infección nosocomial

El VHB es el virus sanguíneo más frecuentemente contagiado en el ámbito sanitario. La transmisión suele producirse de paciente a paciente o de paciente a personal sanitario, a través del instrumental médico o de pinchazos accidentales. El riesgo de contagio después de un accidente con riesgo biológico por pinchazo o corte se estima en un 30% para el virus de la hepatitis B (VHB), 3% para el virus de la hepatitis C (VHC) y 0,3% para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Todos los profesionales de la salud pueden ser contagiados con el VHB por el hecho de estar trabajando en el ámbito sanitario, si bien los grupos de mayor riesgo son los cirujanos, patólogos y las personas que trabajan en unidades de hemodiálisis u oncología. Por otro lado, la transmisión del VHB de profesionales sanitarios a pacientes es extremadamente infrecuente.

Desde hace más de una década se vacuna sistemáticamente al personal que trabaja en centros sanitarios.

7. Transplante de órganos

No deben utilizarse órganos para trasplante procedentes de pacientes HbsAg (+). Los

injertos hepáticos de donantes HbsAg (-) pero anti-HBc (+), pueden transmitir la infección al receptor. Estos órganos pueden usarse, obteniendo previamente consentimiento del receptor y manteniendo una vigilancia concreta en este aspecto en el período post-trasplante.

PREVENCIÓN PRIMARIA

En 1991, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó por primera vez la inclusión de la vacuna frente al VHB en todos los programas nacionales de inmunización. Todos los países que han seguido estas recomendaciones, independientemente de la prevalencia del VHB, han logrado reducir la incidencia de hepatitis aguda por VHB en los adultos y de hepatocarcinoma en los niños, así como una importante disminución de la prevalencia de niños y adolescentes portadores del virus (HBsAg+)⁷. En mayo de 2002, 154 países vacunaban sistemáticamente a todos los recién nacidos. La Comunidad Foral Navarra y el resto de España están incluidos en este grupo¹ (Fig. 5).

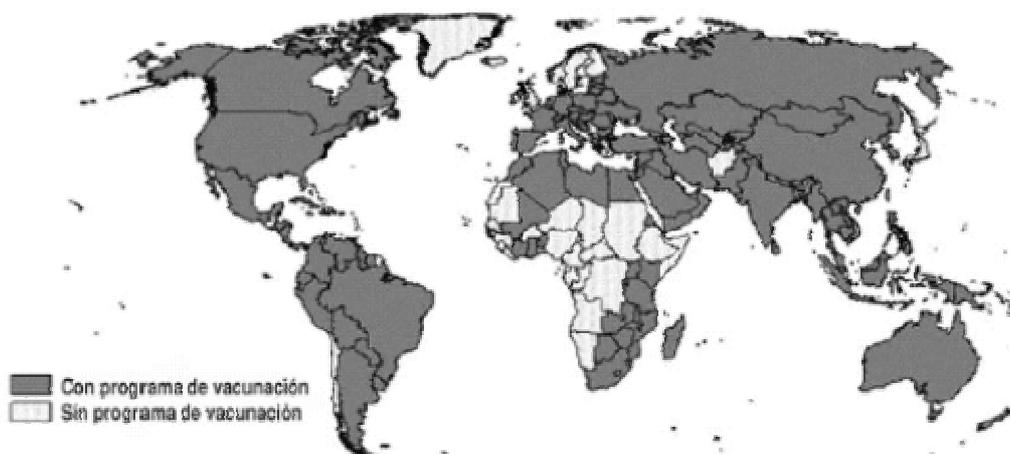


Figura 5. Miembros de la OMS con programas universales de vacunación neonatal o en la infancia contra el VHB.

Desde el punto de vista económico, la vacunación precoz universal también ofrece cuantiosas ventajas ya que el gasto sanitario derivado de la alta morbi-mortalidad asociada a la cirrosis por VHB y al hepatocarcinoma es muy importante. Sin embargo, el impacto económico final de las medidas preventivas no podrá evaluarse hasta dentro de algunos años, debido a que las complicaciones crónicas del VHB tardan muchos

años en aparecer. Por el momento, numerosos estudios preliminares de coste-efectividad están demostrando un ahorro económico incluso en países con prevalencia intermedia o baja, como España, Bélgica, Italia o Estados Unidos.

La vacuna frente al VHB es segura y efectiva, incluso a largo plazo. Su eficacia aproximada es del 90% en adultos y adolescentes y casi del 100% en neonatos, alcanzándose títulos protectores a las 2 semanas de haber recibido la segunda dosis y durando al menos 10 años. Se considera protector un título anti-HBs igual o superior a 10 mU/ml. Ni siquiera la aparición ocasional de cepas mutantes de escape supone una amenaza real para la seguridad de la población, tal y como se ha mencionado anteriormente. Aunque se desconoce la duración exacta de la protección, parece que el efecto beneficioso de la vacuna es patente incluso cuando los niveles de antiHBs se vuelven indetectables al cabo de los años. Se calcula que el 80-90% de las personas vacunadas frente al VHB poseen niveles protectores de anticuerpos a los 5 años y que en el 60-80% se mantienen hasta los 10 años. Por tanto, en la actualidad, no se recomiendan dosis de recuerdo en la población general. Únicamente pueden ser planteadas en pacientes inmunosuprimidos en los cuales no se detectan niveles de antiHBs, o en personas inmunocompetentes sin anticuerpos detectables que han tenido contacto percutáneo con inóculos de pacientes HbsAg (+). En los pacientes sometidos a hemodiálisis deberían hacerse determinaciones anuales de antiHBs después de la vacunación; se admiten dosis de recuerdo cuando los niveles de anticuerpos caen por debajo de 10 mUI/mL.

En los países con una prevalencia baja de VHB se admite, que la vacunación pueda retrasarse al final de la infancia o comienzo de la adolescencia. Además, deben vacunarse todas aquellas personas de alto riesgo para el contagio del VHB que no hayan sido vacunadas previamente, como los profesionales del ámbito sanitario, personas con múltiples contactos sexuales, UDVP y personas en contacto estrecho con pacientes infectados por el VHB. A los pacientes con riesgo de contagio por su estilo de vida también se les debería ofertar la vacunación, que debería acompañarse de información sencilla y precisa que promueva el cambio a un modo de vida más saludable. Los pacientes que tienen riesgo elevado de contagio por razones médicas (por ej. hemodiálisis) deberían recibir la vacuna precozmente, antes de que puedan volverse no respondedores como consecuencia de la evolución de la enfermedad o por diversos tratamientos (por ej. insuficiencia renal crónica terminal o tratamiento inmunosupresor). Los programas de prevención deben ser asequibles a toda la población y basarse en la

educación sanitaria que promueva estilos de vida más saludables, haciendo especial hincapié en las conductas de riesgo mencionadas más arriba. La transmisión sexual del VHB se previene vacunando al cónyuge o a los compañeros sexuales estables de pacientes infectados.

Todas las mujeres embarazadas deben ser testadas para el HBsAg en la primera visita al ginecólogo, o en el tercer trimestre del embarazo si los medios económicos son limitados. Cuando sea posible, dicho análisis debería repetirse durante el embarazo en aquellas mujeres en las que el riesgo de contagio por VHB sea alto. En caso de que la madre sea portadora del VHB, el recién nacido debería vacunarse inmediatamente después del parto y, si es posible, debería recibir inmunoglobulinas específicas frente al VHB. Como ya se ha mencionado, las cesáreas no deben indicarse de rutina en estas pacientes y los recién nacidos pueden recibir lactancia materna. Sin embargo, las mujeres portadoras del VHB no deben participar en programas de donación de leche materna.

Para evitar la infección por transmisión percutánea en el ambiente extrahospitalario también hay que recurrir a la educación pública, fomentando estilos de vida saludables y el empleo de agujas o equipos desechables.

La prevención de la infección por VHB en los trabajadores del ámbito sanitario también pasa, obligatoriamente, por una correcta educación sanitaria. La transmisión nosocomial puede prevenirse mediante el cribado de la sangre y otros hemoderivados, usando equipos y agujas desechables, esterilizando apropiadamente el instrumental quirúrgico, reforzando las medidas de control de las infecciones y vacunando a todos los trabajadores. En muchos países desarrollados se han publicado, incluso, guías para definir los campos y las circunstancias en las cuales puede trabajar un paciente infectado por el VHB sin que ello suponga un riesgo para el resto de las personas.

PROFILAXIS POST-EXPOSICIÓN

La administración precoz de la vacuna frente al VHB es la clave para la prevención del VHB y, por tanto, debe recomendarse a todas las personas no vacunadas que han estado en contacto con sangre o secreciones corporales que puedan contagiar el VHB. La primera dosis debería administrarse tan pronto como fuera posible, dentro de las primeras 12 horas tras la exposición. Al mismo tiempo, siempre que esté disponible, se debe administrar una dosis de inmunoglobulina específica frente al VHB en un punto de

acceso distinto al de la vacuna (preferentemente en el otro brazo). Las dos dosis restantes de la vacuna se administrarán siguiendo el calendario normal, al cabo de 1 y 6 meses de la dosis inicial, aunque todavía no existen suficientes datos que certifiquen esta conducta.

En las personas vacunadas previamente en las que se haya documentado la respuesta serológica (anticuerpos anti-HBs) la profilaxis post-exposición no es necesaria. Si no se dispone de la información referente a los anticuerpos anti-HBs de la persona expuesta debe administrarse nuevamente la vacuna frente al VHB, a no ser que se pueda hacer la determinación de los niveles de anticuerpos inmediatamente.

Las personas que se sabe que no han generado anticuerpos y, por tanto, no han respondido a la vacuna (5% de la población general) deben recibir dos dosis de inmunoglobulina específica frente al VHB separadas por 1 mes de diferencia.

Infección aguda por el VHB

En la fase aguda de la infección por el VHB las manifestaciones van desde una hepatitis anictérica y subclínica hasta una hepatitis icterica aguda grave e incluso, en algunos casos, una hepatitis fulminante (Tabla 1).

Tabla 1. Formas clínicas de presentación y evolución de la infección aguda por el virus B.

Infecciones sintomáticas	Aprox. 70% (30% ictericas)
Infecciones agudas que requieren hospitalización	Aprox. 25%
Infecciones agudas que se cronifican	Aprox. 6% en mayores de 5 años Aprox. 30% en sujetos de 1 a 5 años Aprox. 90% en neonatos
Infecciones agudas que progresan a fallo hepático fulminante	<1%

La forma aguda de la hepatitis por VHB se resuelve generalmente de forma espontánea en 4-8 semanas. En muchos casos es silente, recuperándose la mayoría de los pacientes de forma completa sin secuelas y sin recidiva de la enfermedad. Los infantes rara vez presentan enfermedad aguda por VHB, siendo habitual en ellos el desarrollo de estado de portador crónico del virus.

Forma clínica común

La hepatitis vírica aguda aparece generalmente tras un período de incubación que oscila entre los 30 y 180 días. Esta variación es debida tanto a factores del huésped como a factores propios del virus, cantidad de inóculo y modo de transmisión (en nuestro medio la transmisión percutánea y sexual son predominantes).

La clínica generalmente es de inicio insidioso, con astenia, anorexia, malestar general, disconfort abdominal, náuseas, vómitos, cefalea, fotofobia, artromialgias, faringitis, tos y coriza. Suele existir febrícula, siendo más rara la fiebre mayor de 38°C. Estos síntomas prodrómicos, variables, pueden preceder en 1 ó 2 semanas a la fase icterica de la hepatitis y persistir posteriormente hasta la resolución del cuadro agudo. También poco antes de que aparezca la ictericia se observan coluria e hipocolia. En la fase prodrómica el 5-10% de los pacientes desarrollan un cuadro extrahepático similar a la enfermedad del suero, con artralgias o artritis, erupción cutánea, angioedema y alteraciones renales con hematuria y proteinuria; en algunos casos puede aparecer una vasculitis tipo poliarteritis nodosa. Los niños, infrecuentemente, pueden presentar, además, una erupción papular no pruriginosa en la cara, nalgas y extremidades (síndrome de Gianotti-Crosti).

En los pacientes que desarrollan ictericia, suelen disminuir los síntomas generales coincidiendo con la aparición de la misma. En la exploración física además de ictericia se observa hepatomegalia y en el 10-20% de los casos esplenomegalia y adenomegalias laterocervicales. No es infrecuente una pérdida de peso leve. De forma ocasional puede existir colestasis franca y angiomas en araña.

El 95% de los pacientes adultos se recupera de forma espontánea, resolviéndose el cuadro clínico agudo y la ictericia en un período de 1 a 3 meses. Durante la fase de recuperación desaparecen los síntomas generales, pudiendo persistir ligera hepatomegalia y alteraciones leves en la bioquímica hepática. La duración de la fase postictérica es variable, de hasta 12 semanas. Algunos pacientes presentan astenia prolongada incluso después de la normalización de las transaminasas.

Hepatitis anictérica

Se trata de la forma clínica más frecuente de hepatitis aguda B. Se considera que aproximadamente el 70% de los pacientes con hepatitis B aguda tienen una hepatitis anictérica subclínica, mientras que sólo el 30% desarrollan una hepatitis icterica (este porcentaje es mayor en pacientes coinfectados con otros virus hepatotropos o con

enfermedad hepática subyacente).

El cuadro es similar a la forma clínica común, salvo en lo referente al desarrollo de ictericia. Raramente es diagnosticada, atribuyéndose con frecuencia los síntomas inespecíficos a cuadro pseudogripal. Esto explica por qué la gran mayoría de los pacientes con marcadores de infección pasada o con infección crónica por VHB no refieren antecedentes previos de enfermedad hepática.

Hepatitis aguda B grave

Se trata de una forma clínica de hepatitis B aguda en cuya evolución se desarrollan signos de insuficiencia hepática como alargamiento del tiempo de protrombina o ascitis, sin llegar a cumplir criterios de hepatitis fulminante.

Hepatitis fulminante

La hepatitis B fulminante es una entidad rara, que se desarrolla aproximadamente en el 0,1 a 1% de los casos de hepatitis B agudas. La coinfección o sobreinfección con otros virus hepatotropos (como el VHD), los mutantes pre-core (que generalmente se asocian a una hepatitis crónica más severa, con rápida progresión a cirrosis) o la presencia de daño hepático previo por cualquier causa pueden favorecer su aparición. Otros factores derivados de la heterogeneidad genética del VHB y una intensa respuesta inmune del huésped también estarían relacionados con esta progresión a hepatitis fulminante.

En ella se produce una necrosis masiva de hepatocitos, presentando los pacientes además del cuadro clínico común, característico de hepatitis aguda, un rápido deterioro con alteración del nivel de consciencia, coagulopatía y, en ocasiones, ascitis y edemas e insuficiencia renal. La combinación de disminución rápida de tamaño del hígado, aumento muy rápido de bilirrubina, tendencia a la hipoglucemia y marcado alargamiento del tiempo de protrombina indican hepatitis severa. La adición de encefalopatía define la insuficiencia hepática aguda grave (hepatitis fulminante). En la hepatitis fulminante la encefalopatía cursa en el 80% de los casos con edema cerebral. En ocasiones la enfermedad es de evolución tan rápida que no da tiempo a que exista ictericia considerable antes de la aparición de encefalopatía. Las causas más frecuentes de fallecimiento son la compresión del troncoencéfalo por el edema cerebral, la hemorragia gastrointestinal, la sepsis, la insuficiencia respiratoria, el colapso cardiovascular y la insuficiencia renal.

La mortalidad es muy elevada, de hasta el 80% sin trasplante hepático. La supervivencia, siendo rara, es algo mayor en niños, y cuando se consigue la recuperación suele ser completa sin secuelas. Debe señalarse que las transaminasas no

son buenos indicadores de la gravedad de la hepatitis fulminante, y que un descenso rápido de las mismas en este contexto clínico no debe interpretarse como una recuperación de la hepatitis, sino que generalmente traduce la pérdida masiva hepatocitaria. Los mejores indicadores analíticos pronósticos en la hepatitis fulminante son el tiempo de protrombina y, de forma más específica, los factores II, V, VII y X de la coagulación.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de una hepatitis aguda por VHB depende en primer lugar del grado de sospecha clínica, siendo relativamente fácil si se aprecia ictericia y más difícil en las formas anictéricas. Los datos de laboratorio son también orientativos, estableciéndose el diagnóstico etiológico del origen por VHB de la hepatitis aguda mediante el estudio de marcadores serológicos. Raras veces se precisa o está indicada la biopsia hepática en la hepatitis viral aguda, salvo cuando haya dudas diagnósticas o clínicas sugestivas de hepatitis crónica.

Datos de laboratorio

En la hepatitis aguda se objetiva un incremento variable de las transaminasas (GOT-AST y GPT-ALT) durante la fase prodrómica de la hepatitis aguda que precede a la elevación de la bilirrubina. No obstante, la máxima elevación de estas enzimas, que oscila generalmente entre 400 y 4.000 UI y se alcanza ya cuando el paciente presenta ictericia, no se correlaciona bien con el grado de lesión hepatocitaria. La hiperbilirrubinemia, clínicamente evidente en forma de ictericia cuando supera en suero los 2,5 mg/dl, suele oscilar entre 5 y 20 mg/dl y es mixta. Valores mayores a 20 mg/dl, persistentes, suelen asociarse a formas graves. Otras alteraciones analíticas que pueden encontrarse incluyen neutropenia y linfopenia transitorias (que se siguen de una linfocitosis relativa posterior) y ligera elevación de las gammaglobulinas en el proteinograma. En ocasiones durante el período agudo de la hepatitis por VHB pueden detectarse también anticuerpos contra el músculo liso y otros elementos celulares, y de forma más rara elevación de títulos de factor reumatoide, anticuerpos antinucleares y anticuerpos heterófilos.

En los casos graves existe alargamiento del tiempo de protrombina y del TTPA que

traduce el fracaso de la función de síntesis por necrosis hepatocelular extensa, y puede existir hipoalbuminemia. Las náuseas y vómitos prolongados, junto con la ingesta insuficiente de hidratos de carbono y la depleción de reservas de glucógeno, pueden originar también episodios de hipoglucemia.

Estudios serológicos

La infección por el VHB se asocia con cambios en los distintos antígenos y anticuerpos que tradicionalmente se han utilizado para su diagnóstico (Tabla 2).

Tabla 2. Principales antígenos y anticuerpos en el diagnóstico de infección por VHB.

HBsAg	Antígeno de superficie del VHB	Detectable 30-60 días después de la infección
Anti-HBs	Anticuerpos frente al HBsAg	Proporciona inmunidad (crónica)
HBcAg	Antígeno core de VHB	Detectable en sangre únicamente como componente interno de los viriones
Anti-HBc IgM	Anticuerpos IgM frente al HBcAg	Se desarrolla en la infección aguda y persiste unos 6 meses
HBeAg	Antígeno e del VHB	Marcador de replicación viral
Anti-HBe	Anticuerpos frente al HBeAg	Se correlaciona con disminución de replicación viral y de infectividad

Habitualmente la hepatitis B aguda se caracteriza por la presencia de anti-HBc IgM, con desarrollo de anti-HBc IgG coincidiendo con la recuperación y período de convalecencia. También es característica la presencia de HBsAg, HBeAg y DNA viral en suero, con aclaramiento de esos marcadores tras seroconversión con desarrollo de anti-HBs y de anti-HBe.

Se pueden distinguir por lo tanto tres fases en la infección aguda por el VHB. La primera corresponde a la de incubación o inmunotolerancia, detectándose en suero viriones completos, HBsAg, HBeAg y DNA de VHB. Dura aproximadamente de 2 a 4 semanas, y cursa con cifras de transaminasas normales. La segunda fase coincide con la clínica típica de hepatitis aguda, objetivándose durante la misma una disminución del DNA de VHB en suero, y un marcado aumento de cifras de transaminasas y de actividad histológica a nivel hepático. Todo ello se asocia a una respuesta inmune específica contra el VHB con lisis de hepatocitos infectados. La tercera y última fase es la no replicativa, caracterizada por la seroconversión de HBeAg a anti-HBe, generalmente precedida de una caída del DNA de VHB por debajo de 105 copias/ml (no

detectable por técnicas de hibridación). Coincidiendo con esta resolución de la infección se produce también la normalización histológica y bioquímica hepática (Fig. 1).

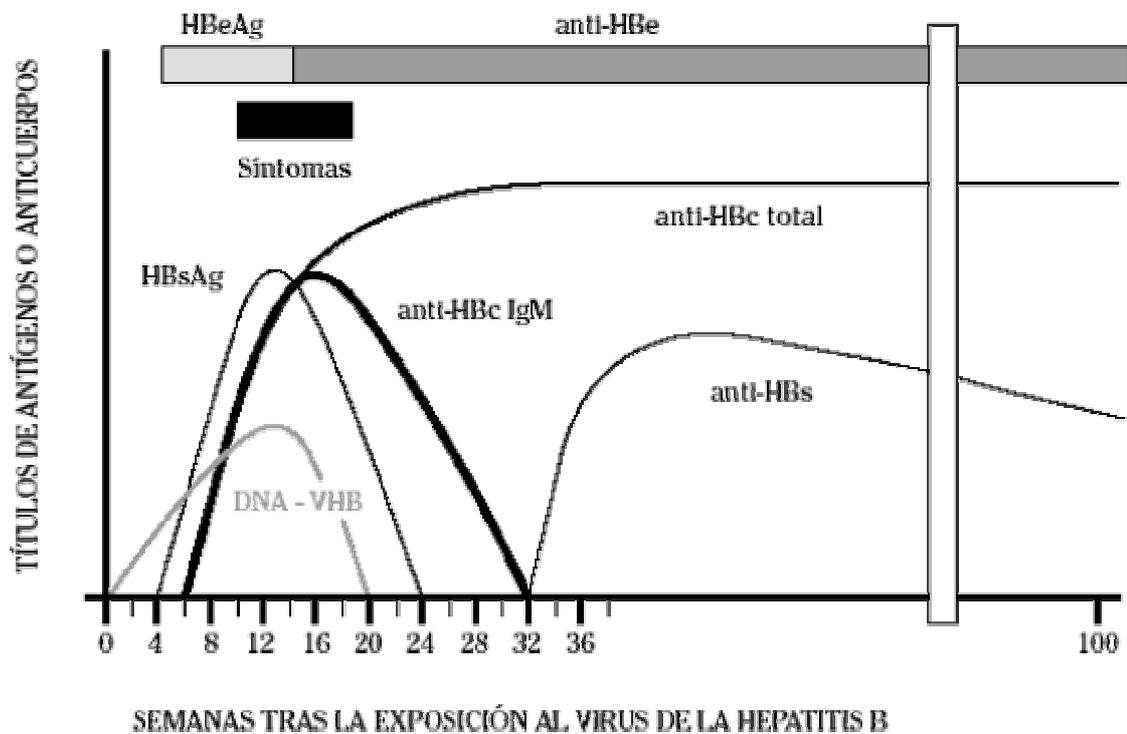


Figura 1. Evolución de marcadores virológicos en la infección aguda por VHB.

El 90-95% de casos de infección por VHB en adultos siguen este patrón; en el restante 5 a 10% de adultos y en más del 90% de casos de infección neonatal se observa cronificación de la infección por VHB, desarrollándose hepatitis crónica o estado de portador asintomático.

HBsAg y anti-HBs

El HBsAg aparece en suero 1 a 10 semanas tras la exposición al VHB, antes del inicio de la clínica y de la elevación de transaminasas. En pacientes que posteriormente se recuperan de la infección aguda, se vuelve indetectable en los primeros 4 ó 6 meses. La persistencia durante más de 6 meses de HBsAg positivo en suero implica progresión a infección crónica por VHB¹¹.

La desaparición del HBsAg es consecuencia de la aparición en suero de anti-HBs, generalmente en los primeros 4 a 6 meses, coincidiendo con el descenso de HBsAg. Sin embargo, en algunos pacientes existe un período ventana de varias semanas de duración

en el cual no puede detectarse ni HBsAg ni anti-HBs. En la mayor parte de los casos el anti-HBs, una vez aparecido, persiste de por vida.

La coexistencia de HBsAg y anti-HBs se ha descrito incluso en el 24% de pacientes HBsAg positivos, en la mayor parte de los casos asociado a estados de portador asintomático.

HBcAg y anti-HBc

El HBcAg es un antígeno intracelular que sólo se expresa en hepatocitos infectados. No puede, por tanto, detectarse en suero salvo cuando existan viriones completos circulantes. Sí pueden detectarse con frecuencia, sin embargo, anticuerpos anti-HBc. Durante la fase aguda de la infección por VHB el anti-HBc predominante es de clase IgM. De hecho, el anti-HBc IgM es el único marcador de infección por VHB en el período ventana entre la desaparición del HBsAg y el anti-HBs. Sin embargo, y aunque la detección de IgM anti-HBc se considera diagnóstica de infección aguda por VHB, niveles detectables de estos anticuerpos pueden persistir hasta 2 años después de la infección aguda.

Los anticuerpos anti-HBc IgG, que aparecen posteriormente, persisten junto con los anti-HBs en pacientes que se recuperan de la hepatitis aguda. También persiste junto con el antígeno HBsAg en casos de progresión a infección crónica por VHB.

HBeAg y anti-HBe

El antígeno HBeAg se considera un marcador de replicación viral y de infectividad. Se asocia generalmente a un mayor riesgo de transmisión del VHB, y a la detección de DNA viral en suero.

La seroconversión de HBeAg a anti-HBe ocurre generalmente de forma precoz en pacientes con infección aguda, antes de la seroconversión de HBsAg a anti-HBs. Sin embargo, puede retrasarse años e incluso décadas en pacientes con infección crónica por VHB. Esta seroconversión se asocia generalmente con la desaparición del DNA de VHB en suero y con una mejoría de la enfermedad hepática.

Estudios de DNA

Se han desarrollado diversos test cualitativos y cuantitativos para analizar DNA de VHB en suero. La sensibilidad de estos test indicadores de replicación viral depende de las técnicas utilizadas (106 equivalentes de genoma viral/ml para estudios de hibridación, 105 equivalentes de genoma viral/ml para estudios de amplificación de señal de bDNA y 50 a 1.000 equivalentes de genoma viral/ml para estudios de PCR).

La recuperación de la infección aguda por VHB se acompaña generalmente de la

desaparición del DNA de VHB en sangre en los estudios de hibridación o de amplificación de señal de bDNA (Fig. 2).

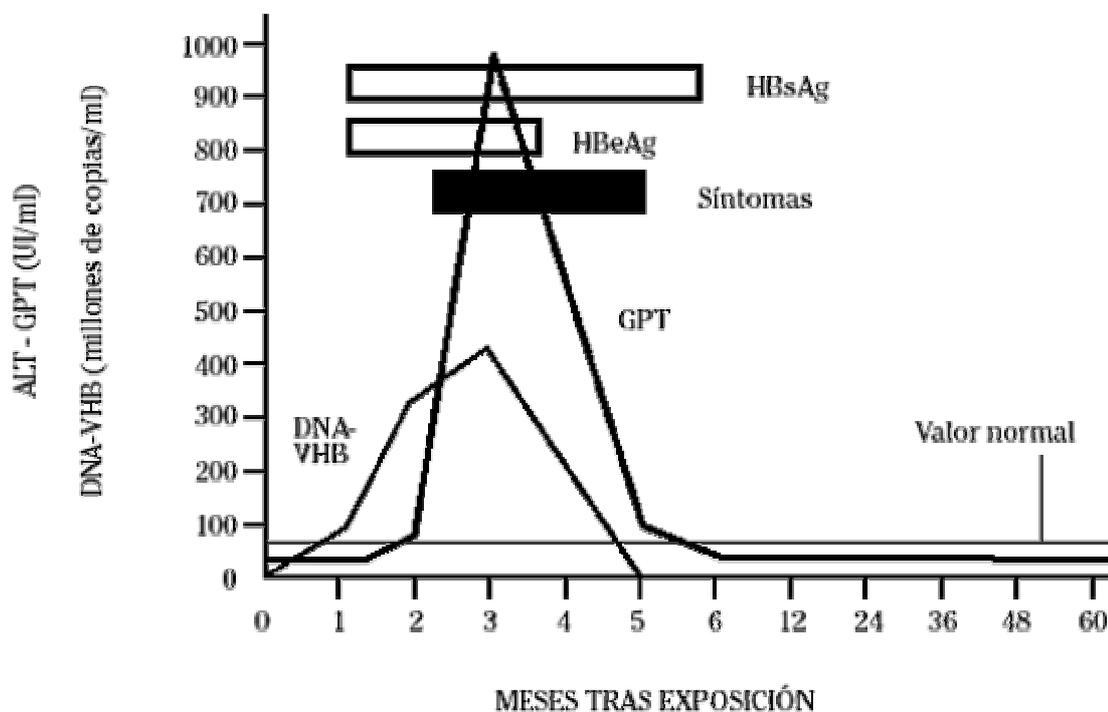


Figura 2. Evolución de DNA-VHB en suero. Correlación con sintomatología y aumento de transaminasas.

No obstante, se objetivan niveles de DNA de VHB en suero incluso muchos años después de la recuperación clínica si se emplean técnicas de PCR, más sensibles. Este hallazgo podría indicar la presencia de una infección latente crónica controlada por una adecuada respuesta inmune específica, con un riesgo de infectividad nulo o despreciable.

Tabla 3. Perfil serológico de los estados característicos de la infección por VHB.

	Aguda	Resuelta	Vacuna	Crónica con replicación	Crónica sin replicación	Mutante pre-core	Portador sano
HBsAg	+	-	-	+	+	+	+
Anti-HBs	-	+	+	-	-	-	-
Anti-HBe IgM	+	-	-	-	-	-	-
Anti-HBe IgG	-	+	-	+/-	+	+	+/-
HBeAg	+	-	-	+	-	-	-
Anti-HBe	-	+	-	-	+	+	+
DNA	+	-	-	+	-	+	+/-
Transaminasas	Alteradas	N	N	Alteradas	N	Alteradas	N

Infección crónica por el VHB

Respuesta inmune frente al VHB

El VHB es capaz de causar infección crónica en pacientes inmunocompetentes. A pesar de una eficaz respuesta inmune del huésped, existen mecanismos por esclarecer que permiten la persistencia del VHB. La respuesta inmune específica frente al VHB está mediada por las células presentadoras de antígenos (macrófagos y células dendríticas) que presentan partículas virales a los linfocitos B y linfocitos T helper y citotóxicos. La respuesta inmune implica una respuesta humoral, que inactiva las partículas virales mediante la formación de complejos antígeno-anticuerpo, y una respuesta T citotóxica frente a los antígenos de los hepatocitos infectados.

El objetivo de la respuesta humoral es la producción por parte de las células B de anticuerpos capaces de eliminar los virus circulantes y de proteger frente a la reinfección; es por ello, por lo que los anticuerpos anti-HBs son vitales para el aclaramiento de los virus. Esta respuesta de anticuerpos frente al HBsAg es un proceso mediado por los linfocitos T y puede observarse en pacientes que aclaran el virus y se recuperan de una infección aguda. El papel de la respuesta humoral frente a los antígenos de la nucleocápside (HBcAg y HBeAg) está por determinar.

El inicio de una respuesta inmune celular frente a antígenos virales requiere el reconocimiento a través de receptores específicos de células T. Los linfocitos CD4⁺ reconocen partículas virales que derivan de la fagocitosis y proteólisis de las proteínas del VHB y que se presentan en el contexto MHC-II. Con la activación de los receptores específicos de células T, los CD4⁺ colaboran en la respuesta inmune mediante la activación y estimulación de los linfocitos T citotóxicos (CD8⁺). Los linfocitos T reconocen a través de su receptor específico de células T, partículas virales sintetizadas. Esto provoca la activación de los linfocitos que responden causando la lisis de los hepatocitos infectados. Por otro lado los CD8⁺ pueden eliminar la infección del VHB presente en los hepatocitos sin dañar las células hepáticas infectadas. Esto se consigue mediante la secreción de citoquinas antivirales como el factor de necrosis tumoral α y el interferón γ .

Los linfocitos T CD8⁺ tienen doble efecto:

a) Pueden causar daño hepático por efecto citolítico, lo cual puede provocar lesiones de

hepatitis aguda y crónica.

b) Eliminar el VHB mediante mecanismos no citolíticos

Evolución a cirrosis

El desarrollo de cirrosis se ha asociado estrechamente a un balance desfavorable entre la replicación del VHB y la inmunidad frente al virus, que es incapaz de controlar la replicación, pero causa daño hepático. La aparición de cirrosis es más frecuente en los pacientes que no presentan seroconversión hacia anti-HBe y mantienen la replicación del virus a pesar de repetidos episodios de exacerbaciones bioquímicas, en aquellos que presentaron descompensación hepática durante las exacerbaciones o en aquellos que presentaron reactivaciones, sobre todo con reaparición del HBeAg.

La presencia de hepatitis crónica activa en la biopsia inicial no se ha asociado al desarrollo de cirrosis. La presencia de puentes de fibrosis o necrosis y replicación viral persistente o picos de exacerbación se han asociado con mayor frecuencia al desarrollo de cirrosis en aquellos pacientes anti-HBe+.

El desarrollo de cirrosis en pacientes con enfermedad subclínica, tiene relativo buen pronóstico.

En algunos estudios se han analizado distintos factores asociados a muerte durante el seguimiento de la hepatitis crónica por VHB. Entre ellos se encuentran la edad avanzada, niveles bajos de albúmina, niveles bajos de plaquetas, bilirrubina elevada, presencia de esplenomegalia y positividad para HBeAg en el momento del diagnóstico. En cambio, el cese de la replicación viral y/o la remisión bioquímica durante el transcurso de la enfermedad se correlacionan de modo significativo con una mejor supervivencia.

VHB Y Hepatocarcinoma

El hepatocarcinoma (HCC)⁸ se desarrolla especialmente en aquellos pacientes con cirrosis. Estudios epidemiológicos indican que la edad, el sexo masculino, agentes químicos como la aflatoxina, el abuso de alcohol, las hormonas, las enfermedades metabólicas, las hepatitis virales y la cirrosis hepática son los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de hepatocarcinoma. El VHB y el VHC parecen los factores más importantes ya que se encuentran presentes en el 70-80% de los casos de HCC. La necrosis hepatocitaria secundaria a la infección crónica por VHB activa una respuesta inflamatoria con producción de varias citoquinas. Algunas de ellas inducen en

las células hepáticas la entrada en el ciclo de proliferación celular, pudiendo provocar daños de reparación del DNA. Por otro lado la fibrosis altera la estructura normal del hígado mediante la modificación de las interacciones célula-célula o célula-matriz extracelular lo cual puede llevar a una pérdida en el control del ciclo celular. A pesar de que la mayoría de HCC aparecen en el hígado cirrótico pueden verse casos de HCC sobre hepatitis crónica activa por VHB.

Otros mecanismos por los que el VHB es oncogénico parecen ser la integración del DNA viral en el DNA hepatocitario, la activación de oncogenes o genes supresores de tumor y el reordenamiento cromosómico.

Fuente: Departamento de Medicina Interna. Clínica Universitaria de Navarra