

VIRUS DE LA HEPATITIS B

Miguel A. Serra Desfilis

Servicio de Hepatología, Hospital Clínico Universitario de Valencia. Facultat de Medicina, Universitat de València

El virus de la hepatitis B (VHB) constituye una causa frecuente de enfermedades hepáticas agudas y crónicas y es capaz de desarrollar, a través de su integración en el genoma del hepatocito, un hepatocarcinoma. Su incidencia está disminuyendo en los últimos años como consecuencia de los programas de vacunación general de la población, ya que el mayor número de contagios tiene lugar en edades jóvenes que, actualmente, es el grupo poblacional más protegido en nuestro país. De cualquier forma, la infección por el VHB, representa un problema sanitario importante y obliga a intervenciones terapéuticas para evitar la progresión de la enfermedad hepática.

BIOLOGÍA DEL VHB

Descubierto en 1965 por Blumberg, es un virus de forma esférica de 42 nm de diámetro con dos zonas, una interna de 27 nm denominada núcleo o *core*, donde se encuentra el genoma, y una más externa de composición lipoproteica. El VHB es un virus DNA y se clasifica dentro del orden de los pararetrovirus, género *Hepadnavirus*, en el grupo que infecta exclusivamente a los mamíferos, y en que también se encuentra el virus de la marmota americana y el virus de la ardilla.

La estructura genómica del VHB está formada por dos cadenas de DNA de 3200 nucleótidos, una negativa completa y otra incompleta, positiva. Dentro del genoma se distinguen cuatro fragmentos de lectura abierta (ORF) denominados S/pre-S, *Core/pre-C*, P y X. El primero de ellos codifica tres proteínas del antígeno de superficie la SHBs, MHBs y LHBs. El segundo, denominado *Core/pre-C*, sintetiza una proteína de 183 a 185 aminoácidos donde se identifican dos zonas la pre-C y C. Una transcripción parcial de este gen da lugar a la formación del llamado antígeno e (HBeAg). El ORF P sintetiza la DNA polimerasa y el ORF X sintetiza la proteína HBx, que es exclusiva de los *Hepadnavirus* que infectan a mamíferos, con función transcripcional.

La replicación viral se inicia con la adherencia del virus al hepatocito por medio de la proteína Pre-S1; tras penetrar en la célula, el DNA se convierte en DNA cerrado circular e inicia la replicación, completándose la cadena incompleta que se transcribe a RNA pregenómico y sintetizándose a través de la transcriptasa inversa una nueva cadena negativa de DNA viral para, posteriormente generarse la positiva. En el proceso de transcripción se han identificado cinco clases de estructuras genómicas.

GENOTIPOS

Los genotipos se identifican por una divergencia superior al 8% en la secuencia de nucleótidos y se han aislado siete diferentes, denominados con letras mayúsculas de la A a la G. La identificación se realiza con técnicas de PCR no comercializadas. Estos genotipos tienen, como ocurre con otros virus, una prevalencia distinta según las distintas zonas geográficas y así, según la tabla adjunta (Tabla 1) publicada por Chu (2002), se localizan predominantemente en ciertas zonas del mundo, aunque nunca de forma exclusiva.

Tabla 1. Prevalencia de los genotipos según la zona geográfica.

Genotipo	Subtipo	Distribución geográfica predominante
A	<i>adw2, ayw1</i>	Noroeste de Europa, Norteamérica y África Central
B	<i>adw2, ayw1</i>	Sudeste de Asia, China y Japón
C	<i>ayr, adrq+, adrq- adw2</i>	Sudeste de Asia, China y Japón
D	<i>ayw2, ayw3</i>	Sur Europa, Oriente Medio e India
E	<i>ayw4</i>	África
F	<i>adw4q-</i>	Nativos americanos, Polinesia, América Central y Sur
G	<i>adw2</i>	Francia y Estados Unidos

El interés actual de los genotipos, aparte del epidemiológico, es su relación con ciertos aspectos evolutivos y terapéuticos del virus. Así, la mutación más frecuente del VHB es la G1896A que determina la falta de formación del HBeAg y se asocia sólo con los genotipos B, C y D, pero nunca con el genotipo A, debido a la necesidad de mantener la encapsidación del virus. Por otra parte, ciertos genotipos, como el A, parecen llevar consigo un riesgo mayor de desarrollar resistencias a los antivirales. Desde el punto de vista práctico, los genotipos no tienen interés clínico puesto que no determinan ninguna decisión desde el punto de vista pronóstico y terapéutico; por lo tanto, su identificación sólo está indicada en programas de investigación sobre genética de poblaciones.

MUTACIONES EN EL VHB

En la actualidad se han detectado dos tipos de mutaciones en el VHB, unas naturales y otras secundarias a los tratamientos antivirales. De todas las mutaciones naturales la más importante es la descrita por Carman *et al* en 1989, denominada G1896A. Afecta a la región *precore/core* y determina la síntesis de la proteína *core* sin la fracción *precore*. Desde el punto de vista del diagnóstico, la presencia de esta mutación implica la ausencia de secreción del HBeAg. Como hemos señalado, se relaciona con los genotipos B, C y D. Posteriormente, el mismo autor describió otras mutaciones en los codones 1856, 1898 y 1899, y que determinan el mismo cambio serológico, por idéntico mecanismo. En 1990, se describió una mutación en la misma zona del genoma, que determina la ausencia de síntesis de la proteína *core*. Consecuentemente, la infección por este virus mutante no expresa serológicamente anticuerpos anti-HBc. La mutación más importante ha sido descrita por Liang *et al* (1990), con múltiples variaciones en la estructura genómica que da lugar a una infección por el VHB que no expresa ningún antígeno viral. Por último, se ha descrito otra mutación que afecta a la proteína S, en la posición 145, y que condiciona una forma viral frente a la cual los anticuerpos inducidos por la vacunación no protegen al individuo vacunado.

En los últimos años, con la aplicación de tratamientos antivirales, han surgido mutaciones determinadas por la presión de los fármacos utilizados. La más conocida, descrita por Suzuki *et al* (2002) y denominada YMDD, es secundaria al tratamiento con lamivudina. Como es fácil adivinar, determina la resistencia al fármaco, con aparición de replicación viral y daño histológico. Esta mutación se selecciona rápidamente en el curso del tratamiento con este compuesto aunque, afortunadamente, las cepas que la presentan son sensibles al adefovir, un nuevo fármaco antiviral análogo de los nucleótidos. Mas recientemente (Angus, 2003), tras la introducción del adefovir, se ha descrito una mutación de resistencia a esta droga, aunque no presenta resistencia cruzada con la lamivudina.

MARCADORES SEROLÓGICOS

Antígeno de superficie del VHB (HBsAg)

Se detecta en suero a partir de la cuarta semana de infección mediante técnicas de enzimoimmunoanálisis (EIA), con un límite de detección de 0,12 ng/ml. Con un método de estas características, la posibilidad de falsos negativos no supera el 1%. La detección de este marcador serológico se relaciona invariablemente con una infección por el VHB. La posibilidad de que exista infección siendo este marcador serológico negativo sólo se puede dar en tres circunstancias excepcionales. La primera, durante el primer mes del periodo de incubación de la infección. La segunda, en la fase de resolución de la infección cuando se ha negativizado el antígeno sin llegar a desarrollarse anti-HBs todavía. Por último, en el caso de mutación del VHB que determina una incapacidad de éste para sintetizar el HBsAg. No obstante, estas circunstancias son excepcionales en la práctica habitual y la negatividad de este antígeno se considera sinónimo de ausencia de infección por el VHB. En caso de duda razonable, presencia de otros marcadores e inexistencia de otras causas de infección hepática, la determinación del ácido nucleico del VHB puede ser un elemento de ayuda diagnóstica.

DNA del VHB (DNA-VHB)

Su positividad en suero indica replicación viral y se detecta con técnicas de hibridación, *branched* DNA y PCR. El límite de detección con la técnica comercial más sensible que existe (Amplicor Monitor HB Roche) es de 10^2 a 10^3 copias/ml sin diferencias entre los distintos genotipos (Lok *et al*, 2001). En la práctica clínica se considera como replicación viral positiva, según la Asociación Americana para Estudio del Hígado (AASL), la presencia de valores superiores a 10^4 copias/ml (Lok *et al*, 2001) (tabla 2).

Tabla 2. Comparación de las diferentes técnicas de detección del DNA del VHB.

Método	Volumen muestra	Sensibilidad		Linealidad (copias/ml)	CV (%)
		pg/ml	copias/ml		
oDNA, Bayer	10 µl	2,1	7×10^5 2×10^3	7×10^5 - 5×10^9	6-15
Hibridación, Digene	30 µl	0,5	$1,4 \times 10^5$ $1,4 \times 10^5$ 5×10^3	2×10^5 - 1×10^9 $1,4 \times 10^5$ - $1,7 \times 10^9$ 5×10^3 - $5,7 \times 10^6$	10-15
Hibridación líquida, Abbott	1 ml	1,6	$4,5 \times 10^5$	5×10^5 - 1×10^7	12-22
PCR-Amplicor, Roche	50 µl	0,001	4×10^2	4×10^2 - 1×10^{10}	14-24
Molecular beacons	10-50 µl	?	<50	50 - 1×10^9	5-10

Las indicaciones actuales para solicitar la determinación de DNA del VHB son las siguientes (no es necesario para el diagnóstico y seguimiento de una hepatitis aguda por el VHB):

Valoración inicial de una infección crónica por el VHB, ya que la replicación es un factor de progresión de la enfermedad y de su actividad.

Decisión de tratamiento de una hepatitis crónica por VHB, ya que sólo deben tratarse los enfermos con replicación viral positiva.

Monitorizar el tratamiento con antivirales o interferón en las hepatitis crónicas por VHB.

Antígeno del core (HBcAg)

Es una proteína sintetizada por el propio virus y, aunque su detección en el núcleo celular en la biopsia hepática, con técnicas de inmunofluorescencia o inmunoperoxidasa, es signo evidente de replicación viral, el desarrollo de las técnicas de detección del DNA le ha hecho perder utilidad. La detección en suero es posible, previo tratamiento del mismo, pero carece de utilidad clínica.

Antígeno e (HBeAg)

Es una proteína que se produce por escisión de la proteína *precore* y *core*, de tal forma que su tamaño se transforma de 25 kDa en 17 kDa. Se detecta en suero con técnicas de EIA y su positividad va unida, casi invariablemente, a la replicación viral. Sin embargo, la negatividad de este marcador no implica la ausencia de ésta, ya que en los enfermos infectados por virus mutantes que no sintetizan el HBeAg, no lo presentan en suero a pesar de la existencia de replicación viral. Actualmente, su utilidad reside en identificar la cepa del virus infectante, salvaje si expresa el HBeAg en el suero, o mutante si no lo hace. Hace años se le otorgaba a estas diferencias un valor pronóstico y de respuesta terapéutica, pero esto se ha ido perdiendo conforme se ha conocido mejor la historia natural de la infección y la importancia de las mutaciones.

Otros antígenos del VHB

Se pueden detectar, con técnicas de EIA, otros antígenos como los pre-S1, pre-S2 y HbxAg, de interés escaso para la aplicación clínica.

Anticuerpos frente al antígeno del core (anti-HBc)

La respuesta humoral a la presencia en suero del HBcAg es la producción de anticuerpos frente a él. Aparece casi simultáneamente a la detección del HBsAg y permanece después de la resolución de la infección como prueba de haber estado en contacto con el VHB. Las personas vacunadas frente al VHB no presentan este anticuerpo, ya que la vacuna sólo contiene el HBsAg. Su método de detección habitual es el EIA, que tiene una especificidad muy alta, detectándose sólo del 1 al 3% de falsos positivos.

En la clínica habitual la detección de anti-HBc como único marcador de infección por el VHB no es excepcional y su significado puede ser triple. La primera posibilidad es que se trate de un falso positivo, dada la gran sensibilidad de la técnica, y en estos casos no se detecta el DNA del virus, siendo la respuesta a la vacunación frente al VHB completamente normal. La segunda posibilidad es que se trate de una infección oculta por el VHB que sólo se exprese por este marcador: esta posibilidad, dada la alta sensibilidad de las técnicas de detección de HbsAg, es muy rara, detectándose en estos casos el DNA vírico y la respuesta a la vacunación es nula. La última posibilidad, con mucho la más frecuente, es que se trate de una infección pasada y que no se detecten, por haberse perdido los estímulos antigénicos, la presencia de anticuerpos frente al antígeno de superficie, en este caso no se detecta tampoco el DNA y la respuesta a la vacuna es anamnésica.

Anticuerpos frente al antígeno del core de tipo IgM (anti-HBc IgM)

Realizado con técnicas de EIA, se le aplica un punto discriminante que proporciona una sensibilidad de detección de hepatitis aguda por el VHB de casi el 100%, de tal forma que su negatividad descarta una infección aguda, es decir de menos de seis meses de evolución. Su especificidad no es del 100%, ya que puede ser positivo en caso de infección crónica por el VHB (evolución superior a seis meses) con replicación viral elevada. De cualquier forma en la práctica clínica habitual constituye un marcador específico de hepatitis aguda por VHB.

Anticuerpos frente al antígeno de superficie (anti-HBs)

Estos anticuerpos se detectan en la actualidad por técnicas de EIA. Puede realizarse una determinación cualitativa o cuantitativa, en unidades internacionales (UI), considerándose nivel de protección específico cifras superiores a 10 UI. La detección de este anticuerpo supone un estado inmunitario frente al HBsAg, por lo que se detecta tras una infección pasada frente al VHB apareciendo entonces unido al anti-HBc. En los sujetos con inmunidad activa a través de la vacunación este marcador es el único positivo. Estos anticuerpos aparecen tras la desaparición del HBsAg y nunca antes de los cuatro meses de la infección por el virus. Excepcionalmente, puede detectarse en un enfermo la presencia simultánea de HBsAg, anti-HBc y anti-HBs. Esta circunstancia se explica cuando una persona con inmunidad frente al virus B se infecta por la cepa mutante del virus descrita por Carman (1990).

Tras aparecer en suero el anti-HBs, éste puede permanecer de por vida como señal de infección pasada, pero en algunas personas puede perderse y detectarse únicamente el anti-HBc. Esta eventualidad ha sido puesta de manifiesto en los casos de infección por el VHB en enfermos transplantados con donante que expresaban en suero el anti-HBc acompañado o no de anti-HBs, ya que el riesgo de ser infectados es casi del 100% (Prieto *et al* 2001; Villa *et al* 2003); esto se produce por dos circunstancias, una es el trasplante de un hígado con restos ocultos de infección por el VHB que no se expresa serológicamente y la otra por el estado de inmunosupresión que conlleva el trasplante.

Anticuerpos frente al antígeno e (anti-HBe)

Se detecta con técnicas de EIA y con sensibilidades muy altas. Su presencia en general es indicativa de baja o nula replicación y, consecuentemente, poca infectividad. Este marcador puede ser positivo, con replicación viral elevada, cuando el enfermo está infectado por una cepa del VHB mutante que no expresa el HBeAg. Su utilidad actual en el diagnóstico y toma de decisiones terapéuticas es muy baja salvo para identificar la infección por una cepa salvaje, que expresa el HBeAg, o por una cepa mutante, que no lo expresa.

Otros anticuerpos frente al VHB (anti-HBx, anti- PreS1 y anti- PreS2)

Como respuesta humoral es posible detectar anticuerpos frente a los antígenos x y pre-S1 y pre-S2, pero sin ninguna utilidad en la clínica habitual para el diagnóstico, pronóstico y terapéutica.

Tabla 3. Utilidad práctica de los marcadores del VHB.

Marcador	Utilidad
HBsAg	Infección aguda o crónica
Anti-HBc IgM	Infección aguda
Anti-HBs	Inmunidad
Anti-HBc	Marcador de prevalencia de infección
DNA-VHB	Marcador de replicación viral

INFECCIÓN OCULTA POR EL VHB

Conceptualmente se trata de enfermos que muestran un perfil serológico de hepatitis B resuelta o con ausencia de marcadores de VHB, en los que se detecta la presencia de DNA-VHB integrado o libre en suero o hígado, o en ambos, aunque con más frecuencia en hígado sólo. Desde el punto de vista clínico, no existen pruebas de que esta infección oculta pueda tener un papel constante en el daño hepático y sólo explicaría casos aislados. Esta infección oculta explicaría la reaparición de actividad viral en situación de inmunodeficiencia o la

posibilidad de transmitir la infección cuando se transplanta su hígado a un enfermo. La explicación de la infección oculta por VHB sin expresar serológicamente el HBsAg puede deberse a dos mecanismos: uno es que ciertos reordenamientos del genoma del virus dan lugar a cambios en las proteínas S que las hace indetectables con las técnicas comerciales, y la segunda posibilidad, mucho más frecuente, es que sin existir cambios en el genoma hay una supresión de la replicación y de la expresión de éste que determina la ausencia de marcadores serológicos. La importancia clínica de esta infección oculta no está totalmente aclarada y se ha implicado en cierto grado de lesión o mala respuesta a tratamiento antiviral de otras coinfecciones. Actualmente, desde el punto de vista práctico, la implicación es clara para contraindicar la donación de un hígado de un enfermo con hepatitis B resuelta a un receptor que no posee marcadores de VHB, ya que el riesgo de infección en el receptor es de casi el 100%.

PATOGENIA DE LA INFECCIÓN AGUDA Y CRÓNICA POR EL VHB

El VHB no es un virus citopático y su capacidad de lesión está condicionada por una respuesta inmunológica, básicamente a través de la inmunidad celular, que es capaz de eliminar las células infectadas y bloquear la infección de nuevas células. La eliminación de las partículas virales intracelulares no depende sólo de una actividad citolítica específica sino también de la supresión de la actividad viral por factores solubles como el TNF- α y el interferón- γ liberados por células T. El mecanismo de cronicidad depende de una respuesta atenuada frente a los antígenos vírales expresados en la superficie celular. Esta respuesta inmunológica se observa en los enfermos portadores asintomáticos y se mantiene incluso décadas después de la resolución de la infección por el VHB (Ferrari *et al* 2003).

EPIDEMIOLOGÍA DEL VHB

La fuente de infección del VHB la constituyen los portadores agudos y crónicos del virus. En nuestro país, el número de portadores oscila entre el 1 y el 2% de la población, con tendencia a disminuir por la política de vacunación general de la población. La capacidad infectante de un portador es tanto mayor cuanto mayor es la replicación viral. El virus se encuentra en todos los líquidos orgánicos, pero sus máximas concentraciones se alcanzan en hígado y sangre. Para destruir la actividad viral del material contaminado se requiere como mínimo ebullición a más de 100°C durante 20 min o contacto con glutaraldehído a concentraciones superiores al 2%. El material desecado puede ser infectante durante varios días. La infección se transmite por vía sexual, parenteral a través de entrada percutánea o permucosa de material infectante y por transmisión vertical de madre portadora a hijo. En función de estas vías de transmisión se identifican una serie de grupos de riesgo que vienen expresados en la tabla 4:

Tabla 4. Grupos de riesgo para el VHB (Lok *et al*, 2001).

Grupos de riesgo	HBsAg+	HBsAg(+) o anti-HBs(+)
Nacidos en áreas endémicas	13%	70-85%
Homosexuales masculinos	6%	35-80%
Adictos a drogas por vía parenteral	7%	35-80%
Hemodializados	3-10%	20-80%
Infectados por el VIH	8-11%	89-90%

Los distintos mecanismos de contagio tienen un impacto epidemiológico diferente. El riesgo de transmisión por punción accidental se calcula en un 20% si el material infectante es HBeAg positivo, mientras que este riesgo se reduce a un 5% si el material es anti-HBe. La transmisión

por vía sexual, actualmente la más importante por su frecuencia, está implicada en el 41% de las hepatitis de nuestro medio y explica la mayor prevalencia encontrada en las edades cercanas a la adolescencia y que los promiscuos homo o heterosexuales sean grupos de riesgo. La transmisión vertical en nuestra zona tiene escasa importancia, y menos actualmente, debido a la detección de madres portadoras durante el parto y la aplicación de inmunoprofilaxis de forma generalizada. La transmisión por vía nosocomial a través de un médico o personal auxiliar portador de VHB, aunque cuantitativamente es despreciable, plantea una serie de medidas ético-legales. El riesgo de transmisión se ha calculado para cirujanos portadores en un 0.24% y este riesgo es variable en razón de la existencia o no de replicación. La medida actual en muchos países es limitar la actividad quirúrgica de cirujanos portadores del virus cuando su nivel de replicación viral es elevado. El límite fijado en Alemania es de 10^6 copias/ml, mientras que en Inglaterra es de 10^3 copias/ml (Bourliere 2003).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN

Clínicamente la infección por VHB puede manifestarse como uno de los siguientes cuadros.

Hepatitis aguda

Se expresa este cuadro con manifestaciones clínicas y biológicas de una hepatitis aguda, con o sin elevación de la bilirrubina. Para su confirmación, aparte de la positividad del HBsAg, se requiere la presencia de anti-HBc de tipo IgM. El cuadro es clínicamente mucho más expresivo en adultos que en los niños y no presenta ninguna característica clínica ni biológica especial que lo diferencie de otras hepatitis agudas virales o tóxicas. La evolución del proceso es hacia la curación en el 94% de los casos, con normalización de la cifra de transaminasas y seroconversión de los marcadores virales. En un 5% de casos la enfermedad evoluciona hacia una hepatitis crónica y sólo en un 1% puede desarrollar un fallo hepático agudo con elevada mortalidad.

Portador asintomático

Definido según los criterios de la AASL (Lok *et al*, 2001) por las siguientes características: a) HBsAg positivo más de 6 meses, b) HBeAg negativo y anti-HBe positivo, c) DNA-VHB $<10^5$ copias/ml, d) valores normales de transaminasas de forma persistente, y e) biopsia hepática con nula o mínima actividad necroinflamatoria (índice de Knodell <4); (criterio opcional)

Este tipo de enfermos muestra, en la inmensa mayoría de los casos, una evolución favorable (Fattovich 2003) con estabilidad del proceso y muy bajo riesgo de hepatocarcinoma o cirrosis. La posibilidad de perder el estado de portador con aparición de anti-HBs se calcula entre el 1 al 2% anual. Desde el punto de vista clínico se considera también como portador asintomático al paciente que cumple los criterios a), c) y d), pero muestra actividad viral elevada, generalmente asociada a la presencia también de HBeAg, y que no muestra ningún otro signo de enfermedad hepática. El pronóstico evolutivo de estos enfermos es mucho más incierto hasta que pierden la replicación, ya que brotes de actividad necroinflamatoria subclínicos pueden determinar una progresión más grave de la enfermedad.

Hepatitis crónica

Constituye la patología más grave y se caracteriza por los siguientes criterios definidos por la AASL (Lok *et al*, 2001): a) HBsAg positivo superior a 6 meses, b) DNA-VHB $>10^5$ copias/ml, c) elevación de las transaminasas de forma persistente o intermitente, y d) biopsia hepática demostrando actividad necroinflamatoria (índice de Knodell ≥ 4 ; criterio opcional). La figura 1 muestra un algoritmo de evaluación de la hepatitis crónica.

Las características clínicas de estos enfermos no son diferentes de las hepatitis crónicas de otras etiologías y son tanto más intensas cuando mayor lesión histológica existe. Se distinguen según la situación del sistema antígeno/anticuerpo dos tipos:

Hepatitis crónica B HBeAg positiva: se caracteriza, además de por la positividad del HBeAg, por unos niveles de replicación relativamente constantes. Se calcula una posibilidad de seroconversión del sistema e con pérdida de replicación viral del 50% y 70% a los 5 y 10 años desde el diagnóstico. Esta seroconversión, suele acompañarse de actividad citolítica e incremento de la actividad necrótico inflamatoria. Virologicamente, un porcentaje elevado de estos enfermos queda como portadores asintomáticos, con menor o mayor grado de lesiones. Esta seroconversión, en algunos casos, va seguida posteriormente de desaparición del HBsAg y aparición de anti-HBs. En un porcentaje de casos éstos evolucionan negativizando el HBeAg y desarrollan anti-HBe pero mantienen un nivel replicativo viral fluctuante, citólisis y lesión histológicamente activa constituyendo el grupo siguiente.

Hepatitis crónica B HBeAg negativo: constituyen un grupo de enfermos que reúnen las características de toda hepatitis crónica B pero que no expresan en suero el HBeAg por haberse producido la infección por el VHB cuya mutación impide la síntesis del HBeAg. Las características clínicas de este grupo de enfermos son generalmente, sujetos de edades más avanzadas que el anterior grupo, con mayor actividad histológica. De hecho, más del 50% tienen cirrosis hepática en el momento del diagnóstico y los niveles de replicación y de actividad citolítica son mucho más fluctuantes que en el grupo anterior.

La evolución de ambos tipos de hepatitis crónica es hacia la cirrosis con una frecuencia anual entre el 2 y el 5,4%. Son factores determinantes de riesgo de evolución a cirrosis los siguientes:

-Viroológicos:

Replicación viral positiva.

Genotipo C.

HBeAg negativo.

Coinfección por virus de las hepatitis D (VHD), C (VHC), y por el VIH.

-Clínicos:

Mayor edad en el momento del diagnóstico.

Sexo masculino.

Estadio de fibrosis en el momento del diagnóstico.

Brotos de histolisis.

Ingesta de alcohol o fármacos hepatotóxicos.

La morbilidad de los enfermos diagnosticados de cirrosis está condicionada por la aparición de hepatocarcinoma y las complicaciones de la cirrosis. El desarrollo de hepatocarcinoma está calculado en 2,2% anual, mucho más elevada que la calculada para los portadores asintomáticos (0,1% anual), y que para los enfermos con hepatitis crónica sin cirrosis (1% anual). El riesgo de desarrollar esta complicación es independiente de la existencia o no de replicación viral o situación del sistema antígeno-anticuerpo e en el momento del diagnóstico. Frente a esto, se considera que incrementan el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma el sexo masculino, la edad avanzada, el consumo de alcohol y la sobreinfección por el VHC.

La aparición de complicaciones en la cirrosis es otro factor de riesgo y se ha calculado en un 3,3% anual. Tanto la aparición de ésta como el hepatocarcinoma son determinantes de la mortalidad de la hepatitis crónica B. Así, se ha calculado que la mortalidad de los enfermos con hepatitis crónica sin cirrosis está entre el 0 y el 1,06% anual. Esta mortalidad se incrementa al 3,5% anual cuando el enfermo desarrolla una cirrosis y aumenta considerablemente cuando se desarrolla ya una complicación, hasta determinar tasas de mortalidad entre el 30 y 45% al año. Se ha demostrado que son factores predictivos de mortalidad la persistencia de la replicación viral y citolítica, incrementando la presencia de estos dos factores hasta cuatro veces sobre los enfermos cirróticos con DNA-VHB negativo y transaminasas normales.

La ASSL (Lok *et al*, 2001) define los siguientes cuadros clínicos (tabla 5):

Tabla 5. Definiciones de términos clínicos empleados en la infección por el VHB.

Hepatitis crónica	Enfermedad necroinflamatoria causada por la infección persistente por el VHB que se subdivide en HBeAg positiva y HBeAg negativa.
Portador asintomático	Infección persistente por el VHB sin enfermedad necroinflamatoria
Hepatitis B resuelta	Infección previa del VHB, sin evidencia virológica, bioquímica o histológica de infección activa o enfermedad hepática.
Reactivación aguda	Elevaciones transitoria de transaminasas (>10 veces el límite superior de la normalidad y >2 veces el valor basal)
Reactivación crónica	Reaparición de actividad necroinflamatoria hepática en un portador asintomático o que tenía una hepatitis B resuelta
Aclaramiento del HBeAg	Desaparición del HBeAg en una persona previamente positiva para el HBeAg
Seroconversión de HBeAg	Negativización del HBeAg y detección de anti-HBe en un individuo previamente positivo para HBeAg y asociado a DNA-VHB <10 ⁵ copias/ml
Reversión del HBeAg	Reaparición del HBeAg en una persona previamente HBeAg negativa y anti-HBe positiva

Los criterios diagnósticos de la infección por el VHB, según la mencionada ASSL, son los siguientes:

-Hepatitis crónica B:

- HBsAg positivo superior a 6 meses.
- DNA-VHB >10⁵ copias/ml.
- Elevación de transaminasas de forma persistente o intermitente.
- Opcionalmente, una biopsia hepática que demuestra actividad necroinflamatoria (índice de Knodell \geq 4)

-Portador asintomático del VHB:

- HBsAg positivo más de 6 meses.
- HBeAg negativo y anti-HBe positivo.
- DNA-VHB <10⁵ copias/ml.
- Valores de transaminasas normales de forma persistente.
- Opcionalmente, una biopsia hepática con nula o mínima actividad necroinflamatoria (Índice de Knodell <4).

-Hepatitis B curada o resuelta:

- Historia previa conocida de hepatitis B o presencia de anti-HBc y/o anti-HBs.
- HBsAg negativo. DNA-VHB indetectable, o niveles mínimos, mediante técnicas de PCR.
- Transaminasas normales.

INMUNOPROFILAXIS

La aplicación de las medidas de inmunoprofilaxis está modificando la incidencia de la hepatitis B. Las dos medidas básicas de inmunoprofilaxis son la utilización de la inmunoglobulina y la vacunación.

Inmunoglobulina específica para el VHB (HBIg)

Esta inmunoglobulina contiene una concentración de anti-HBs de 100.000 UI/ml y su eficacia está demostrada en la profilaxis de transmisión vertical, transmisión sexual y la reinfección del hígado transplantado a un enfermo con hepatitis B. Se utiliza combinada con la vacunación,

debe administrarse lo más pronto posible tras el contacto y no muestra eficacia transcurridas 48 h después de éste. La protección se mantiene eficaz durante 30 días.

Vacuna frente al VHB

La vacuna empleada desde 1981 contiene fracciones purificadas de HBsAg que originalmente procedía de portadores crónicos del VHB y, actualmente, se obtiene por técnicas de ingeniería genética a partir de síntesis en levaduras o células de mamíferos que sintetizan la proteína S y, en algunas vacunas, también la pre-S1 y pre-S2. La cantidad a emplear como dosis de vacunación es de 20 µg, con una reducción del 50% para los niños. Se administran generalmente tres dosis, una inicial y otras dos al mes y a los 6 meses de la primera, respectivamente.

La eficacia de la vacuna se establece por la presencia de niveles de anti-HBs superiores a 10 UI. Estos niveles se obtienen en el 90% de los adultos vacunados con buen estado inmunitario y edades inferiores a 40 años. La determinación de anti-HBs para confirmar la seroconversión a la vacuna se realiza solo en enfermos con situación de muy alto riesgo, tras punciones accidentales con material HBsAg positivo, o personas con cierto grado de inmunodeficiencia. A las personas que no responden a tres dosis de vacuna se les administra una cuarta dosis y caso de no responder se considera como no respondedores a la vacuna lo que supone una situación de riesgo similar a los no vacunados. El grado de seguridad de la vacunación y la ausencia de efectos secundarios son prácticamente absolutos, sin riesgo de enfermedad desmielinizante. El riesgo de reacción anafiláctica se ha estimado en 0,65/100000 (Bohlke *et al*, 2003).

La eficacia de la vacunación y su rentabilidad se demuestra en una disminución de incidencia de la hepatitis B y esto se observa cuando se programa una vacunación generalizada de la población, si es posible combinándola con otras vacunaciones víricas y bacterianas en un mismo vial, como ocurre para el virus de la hepatitis A. Queda como cuestión abierta si el porcentaje de personas, que tras vacunarse presentan seroconversión y que pierden con el tiempo el anti-HBs, lo que se observa entre 7-50% a los 5 años y entre 30-60% a los 10 años, necesitan una nueva dosis de recuerdo. El estudio más amplio para tratar de resolver la cuestión es el publicado por Mahoney (1999) que demuestra, sobre una población de 1786 personas vacunadas, una positividad de anti-HBc de tan sólo el 3,5% a los 11 años, tratándose siempre de infecciones totalmente asintomáticas y que no originan un estado de portador crónico. Según esto, y puesto que el número de niños infectados con madres HBsAg positivas es similar en los revacunados a los 5 años que en los no revacunados, no se recomienda una valoración de la seroconversión a los 5 años ni proceder a la revacunación de forma generalizada. La única indicación de realizar una determinación de anti-HBs en un sujeto vacunado es cuando la persona ha sido sometido a una situación de riesgo elevado, como una punción accidental con material HBsAg positivo, puesto que si los niveles de anti-HBs son inferiores a 10 UI, se recomienda administrar una dosis adicional. En otras circunstancias, a pesar de detectarse niveles subprotectores de anti-HBs, la memoria inmunológica actúa de forma eficaz.

Las personas vacunadas pueden ser infectados por el VHB a pesar de presentar niveles de anti-HBs elevados cuando entran en contacto con un VHB con la mutación descrita por Carman *et al* (1989), ya que este virus escapa a la protección de la vacuna pero esta posibilidad teórica es globalmente muy reducida y no existe un método de profilaxis eficaz frente a esta eventualidad.

Tabla 6. Tipos de vacunas frente al VHB (Shouval 2003).

Tipo	Nombre	Antígeno	Notas
Derivadas de plasma (SHBs)	Hepatavax-B Hevac B KGC	SHBs SHBsAg ± MHBs SHBs	HBsAg 5-40 µg/dosis HBsAg 5-40 µg /dosis
Recombinantes de levadura	Recombivax Engerix B TGP	SHBsa HBsAg SHBsa HBsAg SHBs, MHBs HBsAg	HBsAg 2,5-10 µg/dosis HBsAg 10-20 µg/dosis 10 µg/dosis
Recombinantes de células de mamíferos	Gen-Hevac B Bio-Hep B AG-3	SHBs, MHBs SHBs, MHBs LHBs SHBs, MHBs, LHBs	HBsAg+Pre-S1, 20 µg/dosis HBsAg+Pre-S1+Pre-S2 2,5-10 µg/dosis HBsAg+Pre-S1+Pre-S2 10-20 µg/dosis

TRATAMIENTO

Dado que la lesión hepática de base depende de la presencia de la replicación viral, se ha demostrado que, cuando se anula ésta, se reduce el nivel de inflamación y mejora el pronóstico de la enfermedad. La valoración de la respuesta se realiza al finalizar el tratamiento y a los 6 y 12 meses de haber finalizado éste. La AASL (Lok *et al*, 2001) define la respuesta al tratamiento del VHB de acuerdo con los siguientes criterios:

- ? Bioquímica: normalización de las cifras de transaminasas.
- ? Viroológica: descenso de DNA viral por debajo de 10^5 copias/ml
- ? Histológica: mejoría de la lesión histológica al menos 2 grados sobre la previa.
- ? Completa: bioquímica, virológica y pérdida de HBsAg.

Según los criterios de la AASL y de la conferencia de consenso europea (EASL, 2003) deben ser tratados aquellos enfermos con hepatitis B crónica, de más de 6 meses de evolución, con replicación viral superior a 10^5 copias/ml, con elevación de transaminasas y actividad necroinflamatoria en la biopsia, y que no presenten contraindicaciones. No se considera el tratamiento en los casos de hepatitis aguda, hepatitis fulminante, y portadores de VHB con transaminasas repetidamente normales.

Tratamientos actuales

El tratamiento de la hepatitis crónica B se puede realizar con tres fármacos: interferón α , lamivudina y adefovir. Las ventajas y desventajas de cada fármaco vienen recogidas en la tabla 7 (EASL 2003):

Tabla 7. Fármacos utilizados para el tratamiento de la hepatitis B crónica.

	Interferón	Lamivudina	Adefovir
Vía administración	Subcutánea	Oral	Oral
Efectos secundarios	Elevados	Mínimos	Nefrotoxicidad a dosis altas
Contraindicaciones	Numerosas	Escasas	Escasas
Resistencia al fármaco	Ninguna	20% al año 60% a los 4 años	Excepcional <1% al año
Coste	Alto	Bajo	Intermedio

La valoración de la respuesta al tratamiento se realiza de forma independiente en la hepatitis crónica B según sea el HBeAg positivo o negativo. El resumen de los trabajos publicados con ensayos controlados sobre el tratamiento de la hepatitis B HBeAg positiva se expone en la tabla 8 (EASL 2003).

Tabla 8. Porcentajes de respuesta en la hepatitis crónica B HBeAg positivo.

Resultado	Interferón		Lamivudina		Adefovir	
	12-24 sem	Control	52 sem	Control	48 sem	Control
% DNA-VHB -	37	17	44	16	21	0
% HBeAg -	33	12	17-32	6-11	24	11
% Anti-HBe +		18 ^b	16-18	4-6	12	6
% HBsAg -	7,8	1,8	<1	0	0	0
% GPT normal		23 ^b	41-72	7-24	18	16
Mejoría biopsia	ND	ND	49-56	23-25	53	25

^aND: no disponible.

^bdiferencia media entre grupo tratado y control.

La situación en el caso de la hepatitis crónica HBeAg negativo es diferente y los resultados actuales con los diferentes tratamientos se resumen a continuación en la tabla 9 (EASL 2003):

Tabla 9. Porcentajes de respuesta en la hepatitis crónica B HBeAg negativo.

Tratamiento	Respuesta	
	Durante el tratamiento	Al suprimir el fármaco
Interferón ? (3-6 MU 2 veces/sem) >12 meses	50-75%	20-25%
Lamivudina (100-150 mg)	65-80%	10%
12 meses	50-60%	
24 meses	30-40%	
>36 meses		
Adefovir (10 mg) 12 meses	70%	

Resistencias al tratamiento

Esta situación se ha planteado a partir de la utilización de tratamientos con antivirales. La mutación de resistencia descrita por primera vez, y la más frecuente, se produce durante el tratamiento con lamivudina. Aparece en el gen de la DNA-polimerasa y se denomina YMDD, lo que lleva consigo la sustitución en la posición 204 de una metionina por una valina o isoleucina (M204V/I). La existencia de esta mutación determina una resistencia al fármaco, con aparición de DNA-VHB y elevación de las transaminasas. Los factores determinantes de la aparición de esta mutación son la edad del sujeto, la elevación de transaminasas y una importante actividad inflamatoria en la biopsia. La mutación aumenta de frecuencia cuando más se prolonga el tratamiento.

La importancia de esta mutación, aparte de la resistencia al fármaco, está en que determina en el enfermo un brote de actividad inflamatoria que puede dar lugar a la descompensación de la enfermedad hepática. La posibilidad de que se haya seleccionado esta mutación debe sospecharse ante la reaparición del DNA-VHB, seguida de una elevación de la cifra de transaminasas. La confirmación se lleva a cabo por técnicas moleculares de PCR, algunas de las cuales están comercializadas. Por tanto, el control serológico de un enfermo tratado con

antivirales obliga a la determinación del DNA-VHB cada 2 ó 3 meses, en ausencia de manifestaciones clínicas o alteraciones biológicas. Hay que señalar que, aunque en algunos casos la reaparición del DNA-VHB en suero a concentraciones elevadas no es sinónimo de la aparición de la mutación, sí que es altamente probable. Los virus con esta mutación son sensibles al tratamiento con adefovir (Perrillo *et al*, 2004, Peters *et al*, 2004) y, además, al suprimir el fármaco tiende a desaparecer por la pérdida de presión del antiviral. En el último año se ha publicado la aparición de resistencias al tratamiento con adefovir, aunque su frecuencia es inferior al 1% tras un año de tratamiento, sin que exista resistencia cruzada con la lamivudina (Angus *et al*. (2003).

Indicaciones de tratamiento

Las propuestas de tratamientos para enfermos con hepatitis crónica B son las siguientes según las normas de AASL (Lok *et al*, 2001) y EASL (2003) (tabla 10).

Tabla 10. Propuestas de tratamiento para los pacientes con hepatitis crónica B.

HBeAg	DNA-VHB >10 ⁵ c/m	GPT ^a	Cirrosis	Tiempo
+	+	<2 LN	No	No tratar/observación
+	+	>2 LN	No	Interferón (4-6 m), lamivudina (>1 año), adefovir (>1 año)
?	+	>2 LN	No	Interferón (12 m), lamivudina (>1 año), adefovir (>1 año)
?	?	Normal	Sí/No	Compensada (no tratar); descompensada (transplante)
+/?	+	>2 LN	Sí	Compensada (interferon, lamivudina, adefovir) Descompensada (Lamivudina/Adefovir indefinido) Pre y post-transplante hepático (Lamivudina/Adefovir)

^aLN: límite normal.

Nuevos tratamientos

En la actualidad las nuevas alternativas terapéuticas de eficacia todavía no demostrada se pueden agrupar en tres grandes grupos. El primero de ellos es el empleo de tratamiento con interferón pegilado que alcanza niveles séricos mucho más elevados que el no pegilado, con la comodidad de una dosis semanal, pero con similares efectos secundarios o incluso más frecuentes. Algunos resultados iniciales presentados por Cooksley *et al* (2003) y Schalm (2003) ofrecen resultados superiores a los obtenidos con el interferón normal, pero hasta la fecha su eficacia no esta totalmente demostrada. Esta forma de tratamiento pudiera ser una alternativa terapéutica para enfermos con baja replicación viral y elevación importante de transaminasas, y sin contraindicaciones para interferón.

La segunda línea terapéutica consiste en la combinación de interferón con uno o dos antivirales. Por lo que respecta a la combinación de interferón con lamivudina, hasta la fecha los estudios controlados que se han publicado no han mostrado una mayor eficacia. Con respecto a la combinación de antivirales lamivudina y adefovir los resultados publicados por Peters *et al* (2004) no parecen aumentar la eficacia de esta última droga por separado.

La tercera línea es el desarrollo de nuevos fármacos antivirales e inmunomoduladores. Actualmente están en desarrollo nuevos antivirales pero, aunque sus resultados en estudio fase I y II aportan esperanzas, no han demostrado una mayor eficacia ni ha quedado establecida la dosis mínima eficaz. El más avanzado es el entecavir y en fases más precoces se han empleado la emtricitabina, clebudina y los ? -L-nucleósidos. Con respecto a los inmunomoduladores, que tratan de desencadenar una respuesta inmunológica capaz de lograr

una respuesta completa frente al virus, con la negativización del DNA-VHB y del HBsAg de forma definitiva, se ha empleado la interleukina 2, interleukina 12, timosina ? y el factor estimulante de los granulocitos, pero los resultados son muy precoces y no existen datos claros de eficacia. La última alternativa dentro de este apartado la constituye la vacunación frente al VHB con intención de despertar una reacción inmunitaria que permita el aclaramiento del virus, ya que si bien los antivirales planteados se muestran eficaces durante el tratamiento, no logran una respuesta completa y, al suprimirlos, reaparece la actividad de forma casi constante. Los resultados publicados hasta la fecha no parecen demostrar que la vacuna de uso clínico ni nuevos desarrollos de vacuna sean eficaces para lograr una respuesta completa.

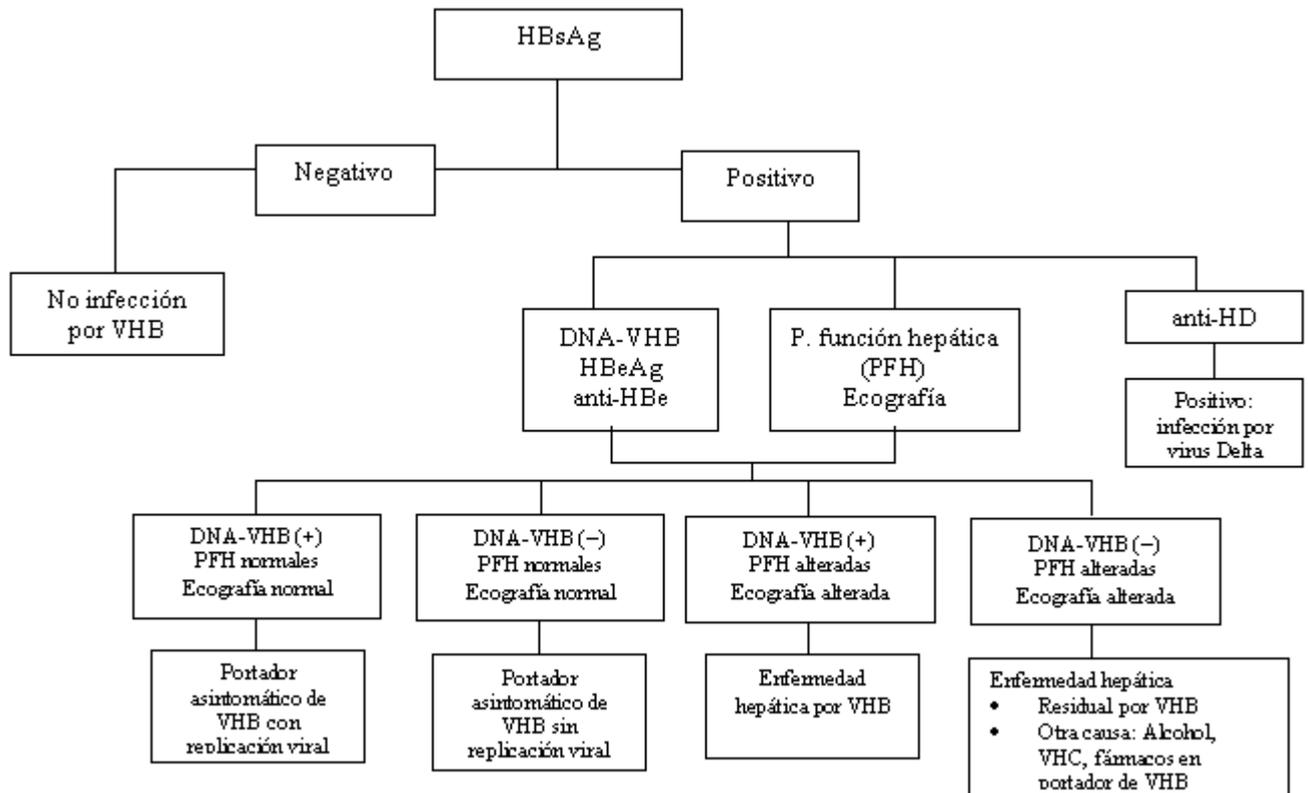


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de evaluación de la infección por VHB crónica.

BIBLIOGRAFÍA

Angus P, Vaughan R, Xiong S *et al.* Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology* 2003; 125:292-297.

Anónimo. European Association for the Study of the Liver (EASL). International consensus conference on hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39:S3-S25.

Bhat RA, Ulrich PP, Vyas GN. Molecular characterization of a new variant of hepatitis B virus in a persistently infected homosexual man. *Hepatology* 1990; 11:271-276.

- Bohlke K, Davis RL, Marcy SM *et al.* Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 2003; 112:815-820.
- Bourliere M. Transmission of hepatitis B and C viruses from caregiver to patients: myths and reality. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27:291-293.
- Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S *et al.* Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 1989; ii:588-591.
- Carman WF, Zanetti AR, Karayiannis P *et al.* Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *Lancet* 1990; 336:325-329.
- Chu CHJ, Lok ASF. Clinical significance of hepatitis B genotypes. *Hepatology* 2002; 35:1274-1276.
- Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD *et al.* Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hep* 2003; 10:298-305.
- de Villa VH, Chen YS, Chen CL. Hepatitis B core antibody-positive grafts: recipient's risk. *Transplantation* 2003; 75(Supl 3):S49-S53.
- Fattovich G. Natural history of hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39:S50-S58.
- Ferrai C, Missae G, Boni C, Urbani S. Immunopathogenesis of hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39:S36-S42.
- Liang TJ, Blum HE, Wands JR. Characterization and biological properties of a hepatitis B virus isolated from a patient without hepatitis B serological markers. *Hepatology* 1990; 12:204-212.
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34:1225-1241.
- Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12:351-66.
- Peters MG, Hann HW, Martin P *et al.* Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2004; 126:91-101.
- Perrillo R, Hann HW, Mutimer D *et al.* Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2004; 126:81-90.
- Prieto M, Gomez MD, Berenguer M *et al.* De novo hepatitis B after liver transplantation from hepatitis B core antibody-positive donors in an area with high prevalence of anti-HBc positivity in the donor population. *Liver Transplant* 2001; 7:51-58.
- Schalm SW. Peg-interferon therapy for chronic hepatitis B: present and future options. En: Arroyo V, Forns X, García-Pagán JC, Rodés J (eds). *Progress in the treatment of liver diseases*. Barcelona: Medicina STM Editores, 2003; pp 97-103.
- Shouval D. Hepatitis B vaccines. *J Hepatol* 2003; 39:S70-S76.
- Suzuki F, Suzuki Y, Tsubota A *et al.* Mutations of polymerase, precore and core promoter gene in hepatitis B virus during 5-year lamivudine therapy. *J Hepatol* 2002; 37:824-830.