

# Hepatitis B. El virus, técnicas de diagnóstico, epidemiología, enfermedad y sus posibilidades evolutivas

Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica

P. Codoñer Franch

Profesora Titular de Pediatría. Hospital Universitario Dr. Peset. Universidad de Valencia. España.

## EL VIRUS

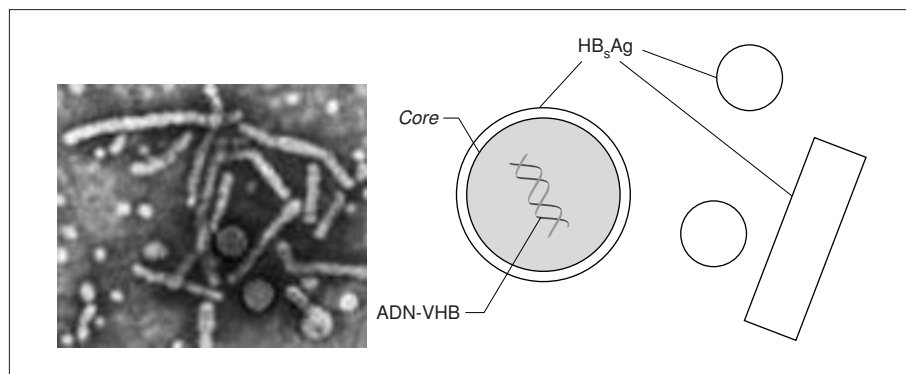
El virus B es el prototipo de la familia de los Hepadnavirus (virus ADN con tropismo preferencialmente hepático). El virión es esférico, de 42 nm de diámetro. Existen en él diversas especificidades antigénicas: en la cubierta externa está el *antígeno de superficie* (HB<sub>s</sub>Ag), de naturaleza lipoproteica, que también se encuentra libre en el suero, en forma de esferas pequeñas y túbulos de 22 nm de diámetro (fig. 1). En la nucleocápside, o *core*, que alberga el ADN, se encuentra el *antígeno core* (HB<sub>c</sub>Ag). El *antígeno e* (HBeAg) es un derivado del gen que codifica al primero que se secreta al suero. Estos antígenos desencadenan en el organismo sus correspondientes anticuerpos (anti-HB<sub>s</sub>, anti-HB<sub>c</sub> y anti-HBe, respectivamente).

El genoma del VHB tiene una longitud de 3,2 kb, y posee cuatro regiones de lectura que corresponden a otros tantos genes: el gen *S*, que codifica HB<sub>s</sub>Ag y las proteínas pre-S1 y pre-S2, que son importantes para la unión del virus a las células; el gen *C*, del HB<sub>c</sub>Ag, que con su región *precore* codifica el HBeAg; el gen *P*, que codifica la ADN-polimerasa (enzima que repara el genoma); y el gen *X*,

que tiene un papel en la oncogénesis promovida por este virus. Se replica por transcripción inversa de un ARN intermediario produciendo un gran exceso del HB<sub>s</sub>Ag en la forma de esferas de 22 nm y túbulos (de 100 a 1.000 veces más que viriones) que se liberan en el suero<sup>1</sup>.

No es un virus directamente citopático. La respuesta inmunitaria del huésped frente a las células hepáticas infectadas, concretamente frente al HB<sub>c</sub>Ag, es la que determina la lesión hepatocelular. La erradicación del virus se produce por lisis celular mediada principalmente por los linfocitos T citotóxicos, lo que produce la alteración hepática en la infección aguda, y también en la infección crónica, aunque esta última no es suficiente para eliminar por completo el virus y la lesión se perpetúa. El virus de la hepatitis B (VHB) es capaz de integrarse en el genoma del huésped, y los hepatocitos que contienen las secuencias integradas no expresan las proteínas de la nucleocápside, produciéndose así su escape a la lisis celular.

La respuesta de anticuerpos dirigidos frente a las proteínas de la superficie viral (*S*, pre-S1, y pre-S2) es la que neutraliza la infección al impedir su unión a las células hepáticas.



**Figura 1.** Virión del virus de la hepatitis B.

**Correspondencia:** Dra. P. Codoñer Franch.  
Gaspar Aguilar, 90. 46017 Valencia. España.  
Correo electrónico: pilar.codoner@uv.es

Recibido en enero de 2003.  
Aceptado para su publicación en febrero de 2003.

TABLA 1. Marcadores serológicos de la infección por VHB

Estadio de la infección	HB <sub>s</sub> Ag	HBeAg	Anti-HB <sub>c</sub>	ADN-VHB	Anti-HBe	Anti-HB <sub>s</sub>
Aguda	+	+	+(IgM)	+	-	-
Crónica (alta/baja infecciosidad)	+	+/-	+(IgG)	+/-	+/-	-
Resuelta	-	-	+	-	+/-	+
Vacunado	-	-	-	-	-	+

HB<sub>s</sub>Ag: antígeno de superficie de la hepatitis B; HBeAg: antígeno e de la hepatitis B; HB<sub>c</sub>: hepatitis B del *core*; VHB: virus de la hepatitis B.

Otras células aparte de las hepáticas pueden infectarse por el VHB, incluidas las de órganos parenquimatosos (riñón, páncreas), células germinales (espermatozoides) y células sanguíneas, lo cual está implicado en la persistencia y en la transmisión viral.

Se han detectado diversas mutaciones en el genoma viral<sup>2</sup>.

La mutación más frecuente es la "variante *precore*", en la que existe una sustitución de guanina por adenina en el nucleótido 1896 de la región *precore*. Debido a ello, los hepatocitos infectados con este virus mutante son incapaces de secretar el HBeAg. Puesto que esta mutación no afecta la replicación viral, el virus se sigue produciendo en grandes cantidades. De este modo, se caracteriza por la presencia de niveles elevados de viremia en ausencia del HBeAg, o incluso en presencia del anti-HBe. Esta mutación es responsable de una alteración de la respuesta frente al interferón, y de la actividad continuada de la enfermedad después de la seroconversión del HBeAg al anti-HBe. También se ha detectado en madres portadoras cuyos hijos han padecido una forma fulminante de hepatitis B.

Otra mutación, la del gen que codifica el HB<sub>s</sub>Ag o *mutación del antígeno de superficie*, en la que la glicina se ha cambiado por arginina en la posición 145 de la secuencia, produce un defecto en el principal componente de la antigenicidad del HB<sub>s</sub>Ag. Se ha detectado en personas que han desarrollado la hepatitis a pesar de la vacunación y de niveles adecuados de anti-HB<sub>s</sub>. Esto posee especial relevancia en niños nacidos de madres portadoras que pueden infectarse a pesar de recibir una inmunoprofilaxis adecuada.

## DIAGNÓSTICO

El HB<sub>s</sub>Ag puede detectarse en el suero tan precozmente como de 3 a 6 días después de la exposición, pero habitualmente no lo hace hasta 1 o 3 meses después, estando el paciente todavía asintomático. En la mayoría de los casos se hace indetectable rápidamente después del inicio de los síntomas. Si este antígeno persiste más allá de 6 meses se considera que el individuo se ha hecho portador crónico.

La inflamación hepática activa, puesta de manifiesto por niveles elevados de transaminasas, puede ocurrir de 14 a 60 días después de que el HB<sub>s</sub>Ag se detecta en el suero, permaneciendo estos niveles aumentados de 30 a 60 días.

La respuesta de anticuerpos inicial se dirige frente al antígeno *core* (anti-HB<sub>c</sub>), siendo éste el indicador más sensible de contacto con el virus B. El tipo IgM aparece después del inicio de la fase icterica, alcanza el máximo a los 5 meses y luego declina en los casos en los que se elimina el virus; es, por tanto, el marcador más útil para la detección de una infección por el virus B reciente en la cual el HB<sub>s</sub>Ag ya se ha negativizado. El tipo IgG aumenta más tardíamente y persiste prácticamente durante toda la vida.

La presencia del ADN viral en suero es un marcador de replicación viral y se asocia con enfermedad activa y alta infecciosidad. Generalmente se detecta en conjunción con el HBeAg, negativizándose éste después de la desaparición del ADN.

Durante la fase de recuperación de la infección aguda se detectan los anticuerpos anti-HBe y anti-HBs, aunque este último puede tardar en aparecer.

En la tabla 1 se muestra la interpretación de los distintos marcadores serológicos de la infección por el virus B.

## EPIDEMIOLOGÍA

### Variabilidad geográfica

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que tres cuartas partes de la población mundial vive en áreas donde existe un nivel significativo de infección por VHB<sup>3</sup>.

De esta forma, se considera que el mundo puede ser dividido en:

1. Zonas de elevada prevalencia de virus B, o de alto riesgo (estado de portador entre 5-20%), como sudeste de Asia, China, África subsahariana, Alaska y Groenlandia.
2. Zonas de prevalencia intermedia o de riesgo moderado (estado de portador entre 1-5%), Europa del este y mediterránea, África del norte y América del sur y central.
3. Zonas de baja prevalencia o de bajo riesgo (0,1-1%), representado por Europa occidental y Países Nórdicos, Australia, Nueva Zelanda y América del norte.

El número de portadores en todo el mundo se estima actualmente en 300 millones, de los cuales el 25% tienen riesgo de padecer secuelas como cirrosis o hepatocarcinoma.

## Transmisión

El virus B se ha detectado en todos los fluidos y secreciones corporales, pero no en las heces. Por tanto, la transmisión tiene lugar de forma *parenteral*, a través del contacto con sangre u otros fluidos o secreciones. Puesto que el virus está presente en la saliva en pequeñas cantidades, la transmisión puede ocurrir a través de mordiscos (inoculación), o de contacto directo con mucosas, pero no a través de exposición oral indirecta (como juguetes o utensilios de mesa).

La *transmisión percutánea* ocurre a través de contacto de sangre u otros productos contaminados con sangre a través de disrupciones de la piel o de las membranas mucosas. En consecuencia, la transmisión por vía sexual (tanto homosexual como heterosexual) es importante.

El mecanismo preciso que se produce en instituciones cerradas (como instituciones para retrasados mentales) y en los contactos familiares, parece ser la transmisión *percutánea indetectada* (lesiones inaparentes en la piel, o contacto directo con mucosas), o también a través de insectos vectores.

Los órganos trasplantados también pueden actuar como vectores.

La *transmisión perinatal* sigue siendo la mayor vía de adquisición del virus B en todo el mundo y se produce principalmente a través de contacto o deglución de sangre o líquido amniótico contaminado durante el parto. Todos los hijos de madre portadora presentan riesgo, pero la infección se adquiere predominantemente en los casos en los que la madre presenta cantidades elevadas de ADN del VHB en el suero. Si la madre es HBeAg positiva, hasta el 95% de los recién nacidos son infectados. En el caso de que la madre sea HBeAg negativa, esto ocurre en el 20%, pero el riesgo de padecer una hepatitis grave es mayor que en hijos de madre HBeAg positiva, bien por una mutación *precore* o porque no ha habido paso transplacentario de HBeAg durante el embarazo, un posible inductor de tolerancia en el niño<sup>4</sup>.

Las formas clásicas de transmisión percutánea, como son: la postransfusional (rara en la actualidad), formas de vida de especial riesgo (drogadicción, prostitución, etc.) y la exposición laboral, también pueden constituir un porcentaje, aunque menor, de adquisición del virus B en la infancia.

En resumen, en los niños, las situaciones de especial riesgo de infección por el virus B son:

1. Recién nacidos de madres portadoras.
2. Niños inmigrantes o adoptados de áreas de elevada prevalencia.
3. Adolescentes drogadictos o con prácticas de riesgo (tatuaje, *piercing*, etc.).
4. Niños reclusos en instituciones.

## ENFERMEDAD Y SUS POSIBILIDADES EVOLUTIVAS

La historia natural de la infección por VHB es muy variable y dependiente del sistema inmunitario, la edad a la cual se adquiere la infección y los factores genéticos del huésped<sup>5</sup>.

### HEPATITIS AGUDA

No hay nada específico en la sintomatología de la hepatitis B aguda. El período de incubación varía desde unas pocas semanas hasta 6 meses dependiendo de la cantidad de virus en estadio replicativo en el momento del contagio.

Aproximadamente el 70% de los pacientes con hepatitis B aguda tienen una forma subclínica o anictérica, mientras que el 30% desarrolla hepatitis icterica.

El curso típico de esta última presenta 3 fases características:

1. *Período prodrómico*. Precede a la aparición de la ictericia en 1-2 semanas y en ocasiones aparecen manifestaciones no hepáticas, muchas de tipo vasculítico, como la acrodermatitis papulosa de Gianotti-Crosti. En él aparecen fiebre, mialgias, manifestaciones digestivas y/o respiratorias, astenia, anorexia y, a veces, artralgias.

2. *Período icterico*. La sintomatología del período anterior remite cuando aparece la ictericia. Esta se ve precedida por la coluria. En los niños suele ser muy leve y no se acompaña de prurito. Existe hepatomegalia ligeramente dolorosa y discreta esplenomegalia. Suele durar por término medio una semana.

3. *Período de convalecencia*. En los niños es muy corto, con vuelta a su actividad habitual en una semana, mientras que, en los adolescentes, se prolonga con astenia y anorexia que puede llegar a durar de 1 a 3 meses.

En general, la elevación de las transaminasas, que suele ser de por lo menos 10 veces el valor normal, sucede de forma conjunta con la positividad del HBeAg y desaparece al mismo tiempo que él.

En adultos, la hepatitis fulminante a causa de una infección por el virus B ocurre en menos del 1% de los casos, siendo aún más raro en los niños. Es más frecuente en caso de coinfección con el virus de hepatitis delta.

### HEPATITIS CRÓNICA

Aunque los factores virales influyen (como es el genotipo del virus), la edad de adquisición de la infección es el principal factor determinante de la cronicidad. La edad a la cual el individuo se infecta se correlaciona también con la presentación clínica y su evolución en la gran mayoría de casos.

Así, en los pacientes adultos con sistema inmunológico competente se ocasiona una hepatitis aguda, con sólo de 5 a 10% de evolución a cronicidad. De forma diferente, hasta el 95% de los recién nacidos infectados se hacen portadores crónicos y, generalmente, desarrollan sólo infección subclínica por su sistema inmunitario inmaduro. Esta progresión hacia la cronicidad va decreciendo con la edad, de forma que el 20% de niños preescolares evolucionan a ella, y del 5 al 10% de escolares.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997;337:1733-45.
2. Hunt CM, McGill JM, Alleb MI, Condreay LD. Clinical relevance of hepatitis B viral mutations. *Hepatology* 2000;31:1037-44.
3. Maddrey WC. Hepatitis B: An important public health issue. *J Med Virol* 2000;61:362-6.
4. Shiraki K. Perinatal transmission of hepatitis B virus and its prevention. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15 (Suppl):E11-5.
5. Nair S, Perrillo RP. Hepatitis B and D. En: Zakim D, Boyer T, editors. *Hepatology. A Textbook of Liver Disease*. Philadelphia: Saunders, 2003; p. 959-1016.

## ANEXO 1. Información a los padres

### ¿Qué es la hepatitis B?

La hepatitis B es una inflamación hepática producida por el virus B. Este es un virus muy frecuente en ciertas zonas del planeta como Asia, África y América del sur y central. En Europa la zona con mayor nivel de infección son los países del Este. Para el diagnóstico de este virus se determinan sus marcadores en el suero. Un individuo que sea HB<sub>s</sub>Ag positivo significa que es portador del virus, aunque puede o no desarrollar una hepatitis clínica.

### ¿Cómo se transmite la hepatitis B?

La hepatitis B se transmite a través del contacto con fluidos corporales contaminados, principalmente la sangre, en donde es muy infectante, manteniendo esta posibilidad incluso en la sangre seca. También lo pueden transmitir el semen, la leche materna y la saliva, si bien esta última de una forma mucho menor, haciéndolo sólo tras contacto directo con mucosas o a través de la piel lesionada.

Para evitar el contagio es importante no exponer heridas de la piel o mucosas a los fluidos infectantes, y desinfectar con lejía los objetos o superficies en los que pueda existir sangre contaminada.

Es muy importante la posibilidad de transmisión de la madre al recién nacido, por lo cual debe realizarse una inmunoprofilaxis en todos los niños nacidos de madre portadora del HB<sub>s</sub>Ag.

### ¿Qué sucede cuando un individuo se infecta con el virus B?

Es posible que no se desarrolle ningún tipo de enfermedad aparente, siendo la infección subclínica. Tras ella el individuo puede hacerse portador crónico, lo que sucede con mucha mayor frecuencia en los niños, sobre todo en los menores de 3 años. Puede aparecer una hepatitis aguda, que suele tener un curso autolimitado, siendo raro el que se produzca una forma grave. En algunos casos, siendo esto también más frecuente en los niños pequeños, evoluciona hacia una hepatitis crónica, que suele tener poca actividad en general, aunque en ciertos casos puede dejar secuelas importantes como la cirrosis o el cáncer hepático en edades avanzadas de la vida.