

Comportamiento y manejo actual de la infección por virus de la hepatitis B

Behavior and current management of hepatitis B virus infection

Yosvany Rojas-Peláez ^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-2378-6811>

Yoislán Michel Reyes-Arias ² <https://orcid.org/0000-0001-8086-0518>

Ana Danelis Reyes-Escobar ³ <https://orcid.org/0000-0002-1724-535X>

Ernesto Smith-López ⁴ <http://orcid.org/0000-0003-3721-1242>

Yon Luis Trujillo-Pérez ⁵ <https://orcid.org/0000-0002-0415-3907>

Bárbara Maitee Carmenates-Álvarez ³ <https://orcid.org/0000-0002-7727-6158>

¹ Universidad de Ciencias Médicas. Policlínico Docente José Martí. Servicio de Gastroenterología. Camagüey, Cuba.

² Universidad de Ciencias Médicas. Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Servicio de Gastroenterología. Camagüey, Cuba.

³ Universidad de Ciencias Médicas. Hospital Pediátrico Universitario Eduardo Agramonte Piña. Servicio de Gastroenterología. Camagüey, Cuba.

⁴ Universidad de Ciencias Médicas. Servicios Médicos del Ministerio del Interior. Camagüey, Cuba.

⁵ Universidad de Ciencias Médicas. Hospital Provincial Amalia Simoni. Servicio de Gastroenterología. Camagüey, Cuba.

*Autor para la correspondencia (email): yrojas.cmw@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Las hepatitis virales son un problema de salud a nivel mundial, provocan elevada mortalidad y morbilidad. A pesar de los avances en la prevención, diagnóstico y tratamiento de la hepatitis B, esta enfermedad es todavía preocupación de las autoridades sanitarias.

Objetivo: Realizar una actualización acerca del comportamiento y manejo actual de la infección por el virus de la hepatitis B.

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica durante abril y mayo de 2021, se consultaron 211 artículos en idioma inglés y español en las bases de datos como SciELO, PubMed, Lilacs

y Medigraphic, de ellos se utilizaron 30 citas. Se empleó la combinación de términos y operadores booleanos y métodos teóricos como: análisis-síntesis, inducción-deducción e histórico-lógico.

Resultados: Se abordó el comportamiento de la infección causada por el virus de la hepatitis B, se hizo hincapié en su epidemiología, características morfológicas y funcionales que permiten su infectividad, evolución y manifestaciones clínicas, complicaciones, tratamiento y perspectivas actuales.

Conclusiones: La historia natural de la infección es dinámica y las manifestaciones clínicas dependen de diversos factores. La infección por el virus de la hepatitis B puede causar complicaciones como: la cirrosis hepática y el carcinoma hepatocelular y su principal vía de transmisión es la parenteral. El diagnóstico se realiza a través de técnicas serológicas. Es imprescindible la atención diferenciada a los grupos con riesgo y, aunque se cuenta con una vacuna eficaz, aún existen casos y se han desarrollado tratamientos con resultados positivos.

DeCS: HEPATITIS B CRÓNICA/complicaciones; HEPATITIS B CRÓNICA/tratamiento farmacológico; CIRROSIS HEPÁTICA; CARCINOMA HEPATOCELULAR; LITERATURA DE REVISIÓN COMO ASUNTO.

ABSTRACT

Introduction: Viral hepatitis is a global health problem, causing high mortality and morbidity. Despite advances in the prevention, diagnosis and treatment of hepatitis B, this disease is still a concern of health authorities.

Objective: To update on current behavior and management of hepatitis B virus infection.

Methods: A bibliographic review was carried out during April and May 2021, consulting 211 articles in English and Spanish from databases such as SciELO, PubMed, Lilacs and Medigraphic, of which 30 citations were used. The combination of Boolean terms and operators and theoretical methods such as: analysis-synthesis, induction-deduction and historical-logical were used.

Results: The behavior of the infection caused by the hepatitis B virus was addressed, emphasizing its epidemiology, morphological and functional characteristics that allow its infectivity, evolution and clinical manifestations, complications, treatment and current perspectives.

Conclusions: The natural history of infection is dynamic, and clinical manifestations depend on various factors. Hepatitis B virus infection can cause complications such as liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, and its main route of transmission is parenterally. The diagnosis is made mainly through serological techniques. Differentiated care for groups at risk is essential and, although there is an effective vaccine, there are still cases and treatments have been developed with positive results.

DeCS: HEPATITIS B, CHRONIC/complications; HEPATITIS B, CHRONIC/drug therapy; LIVER CIRRHOSIS; CARCINOMA, HEPATOCELLULAR; REVIEW LITERATURE AS TOPIC.

Recibido: 14/09/2021

Aprobado: 16/03/2022

Ronda: 1

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es de distribución universal y no se conocen huéspedes ni vectores animales. El VHB es responsable de al menos el 47 % de las muertes por hepatitis víricas. ⁽¹⁾ Se reconocen cuatro vías de transmisión del VHB: la parenteral, considerada como la más importante, la sexual, la perinatal o vertical y la horizontal. En las últimas décadas se han logrado avances para el entendimiento de la historia natural y las manifestaciones clínicas de la enfermedad. ⁽²⁾

Aunque la hepatitis fue conocida desde la antigüedad por su síntoma clave, la ictericia, solo a mediados del siglo XX comienza la edad moderna de las investigaciones sobre la enfermedad. El primer registro que se tiene de una epidemia causada por el VHB según cita Toro et al., ⁽³⁾ lo realizó el doctor Luman en 1885, luego, entre los años 1930 y 1940 se investigaron casos de transmisión parenteral, después de brotes de hepatitis a consecuencia de la vacunación para el sarampión, paperas y fiebre amarilla, ya que el suero de estas vacunas estaba contaminado con el virus. El virus fue finalmente descrito por genetista Blumberg en la década del 60 después de descubrir el antígeno de superficie del VHB (AgHBs).

A pesar de los logros alcanzados en el control y la prevención de la hepatitis B, todavía la infección crónica por el VHB impacta de forma significativa en la población mundial.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que 2 000 millones de personas han sido infectadas y más de 360 millones son portadoras crónicas. Alrededor de 40 % de pacientes con infección crónica por el VHB, desarrollan complicaciones graves durante su vida, ⁽¹⁾ y son responsables alrededor de un millón de muertes anuales en todo el mundo. ⁽⁴⁾

En las regiones del Pacífico Occidental y África están las tasas más elevadas de prevalencia en torno al 6 %, mientras que, en las regiones del Mediterráneo Oriental, Asia, Europa y América, se estima una prevalencia del 3,3 %, 2 %, 1,6 % y 0,7 %, respectivamente. Según los últimos datos, la proporción de menores de cinco años con infección crónica por el VHB descendió a menos del 1 % en 2019. En Europa, casi todos los países muestran tasas de incidencia anual por debajo de uno, es la media, en 2018, de 0,5 casos por 100 000 habitantes. ⁽⁴⁾

España reporta 15 casos hasta la fecha en comparación con los 49 registrados en el 2020, ⁽⁵⁾ y en México ocurrió un alza en los nuevos casos entre los años 2017 y 2020, con 369 casos en ese último año. ⁽⁶⁾ En Perú, la incidencia de hepatitis B durante el 2020 fue de 0,74 por cada 100 mil habitantes y se han notificado 215 casos en el 2021. ⁽⁷⁾

En Cuba, entre los años 2015 y 2019 se reportaron 2 224 nuevos casos de hepatitis viral aguda, fue el 2019 el año de mayor incidencia con 579 nuevos casos. La provincia Camagüey arrojó 14 casos de hepatitis durante el año 2019 con una incidencia de 1,8 por cada 1 000 habitantes, de los cuales cuatro casos se correspondieron con la causada por el VHB. ⁽⁸⁾

A pesar de la compleja situación epidemiológica actual causada por otros virus, es necesario actualizar las estrategias vigentes en el sector de la salud contra las hepatitis víricas debido a la complejidad de la pandemia de hepatitis en el mundo y al creciente reconocimiento de la enorme carga que esas enfermedades suponen para la salud pública, con el objetivo de establecer una respuesta coherente con prioridad a intervenciones eficaces, promover enfoques para la prestación de servicios que aseguren la calidad y equidad y amplíe la escala de los programas con impactos perdurables en la población. ⁽²⁾

Al reconocer tales necesidades se realizó la revisión bibliográfica con el objetivo de realizar una actualización acerca del comportamiento y manejo actual de la infección por el virus de la hepatitis B.

MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica narrativa con búsqueda de información durante los meses abril y mayo de 2021. Se citaron 30 bibliografías, recuperados de las bases de datos SciELO Cuba, PubMed, Lilacs y Medigraphic; de un total de 211 artículos revisados, la mayoría de ellas de los últimos tres y cinco años. Se consideraron para la revisión, artículos originales, revisiones a texto completo, así como artículos de opinión. Los métodos teóricos utilizados para la realización del trabajo fueron el análisis-síntesis, inducción-deducción e histórico-lógico.

Se emplearon filtros para la selección de artículos en los idiomas inglés y español, y estrategias de búsqueda empleando combinación de términos y operadores booleanos. Se consideró como criterio de selección aquella literatura publicada en correspondencia con el tema de la hepatitis B; cirrosis hepática; hepatocarcinoma y VHB.

DESARROLLO

El VHB posee como genoma ácido desoxirribonucleico (ADN) circular bicatenario simple, mide 42 nm, de la familia de los hepadnavirus. Posee un genoma ADN de 3,2 kb, pequeño, considerando las

proteínas necesarias para permitir su replicación dentro del parénquima hepático. La misma sección del ADN, utilizando diferentes sitios de iniciación de la transcripción, codifica más de un ácido ribonucleico (ARN) mensajero (ARNm) y, en consecuencia, más de una proteína. Un caso particular es el de la expresión del ADN precore, que tiene dos sitios de iniciación de la transcripción, uno de los ARNm codifica la proteína E y el otro la proteína core. El VHB se comporta como un retrovirus, por lo cual tiene la capacidad de integrarse al genoma del individuo y perdurar en el organismo. La integración puede acontecer rápidamente luego de la infección, aunque es probable que la duración del período de replicación favorezca este proceso. Esta propiedad particular del VHB aumenta las posibilidades de desarrollo de un carcinoma, dependiendo del sitio de integración. ^(9,10,11)

La polimerasa viral no posee actividad correctora, el VHB circula en al menos ocho genotipos llamados genotipos de la A a la H, los cuales difieren uno de los otros en al menos 8 % de su secuencia nucleotídica completa y además circula en un número de subgenotipos. Se han propuesto dos nuevos genotipos: I y J. Estos genotipos poseen una distribución geográfica característica, se correlacionan con la historia de la humanidad y los patrones de migración y se ha sugerido que algunos genotipos están asociados con un curso clínico de mayor severidad y una menor respuesta al tratamiento antiviral. Por tanto, la información acerca del genotipo circulante es de valor para el manejo clínico de esta enfermedad. ⁽¹²⁾

La lesión progresiva del tejido hepático se debe al sistema inmunológico y no al propio virus hepatotropo. El desarrollo de hepatitis crónica, típicamente causada por los virus como el de la hepatitis B, está determinado por la existencia de diversas reacciones humorales y celulares multiespecíficas contra distintas proteínas estructurales y no estructurales del virus encaminadas a erradicarlo del hígado. ⁽¹³⁾

El riesgo real de que la hepatitis viral crónica progrese a cirrosis y a carcinoma hepático o hepatocarcinoma parece estar facilitado por determinados factores responsables de la lesión hepática crónica. En concreto, las células del sistema inmune que participan en el proceso de cicatrización de la lesión, si no están reguladas de forma muy precisa pueden provocar la estimulación persistente de procesos profibróticos y proangiogénicos, responsables de las alteraciones estructurales y funcionales hepáticas, con riesgo de degenerar y formar un tumor cancerígeno en el hígado. Por el contrario, una buena y equilibrada respuesta de la inmunidad, de forma espontánea o inducida por el tratamiento antiviral, puede lograr la erradicación del virus al menos en algunos pacientes. ⁽¹³⁾

Aguilera et al.,⁽¹⁴⁾ plantean que entre los principales grupos de personas que tienen riesgo de contraer la hepatitis B se encuentran los recién nacidos de madres infectadas; los niños de zonas endémicas que están internados en guarderías; los contactos familiares y sexuales de personas infectadas; los trabajadores sanitarios expuestos a sangre o fluidos corporales infectados; los pacientes y empleados en centros de hemodiálisis; las personas que comparten agujas, equipamiento médico y dental sin

esterilizar; las personas que realizan y reciben tatuajes y acupuntura con aparataje no esterilizado; las personas reclusas en prisiones o instituciones para discapacitados; los receptores de sangre no seleccionada o productos hemoderivados inactivados; las personas no inmunizadas que viven o viajan a regiones endémicas para la hepatitis B y los heterosexuales y homosexuales sexualmente activos o con historia de enfermedades de transmisión sexual.

Gordillo, ⁽¹⁾ y Asociación Catalana de Pacientes Hepáticos, ⁽¹⁵⁾ en estudios epidemiológicos publicados relacionados con el VHB apuntan a que la principal vía de transmisión a nivel mundial es la parenteral, lo cual se corresponde con estudios realizados en usuarios de drogas en los que se recogieron muestras de sangre venosa y se determinaron los marcadores serológicos de la infección para el VHB, arrojándose que cerca del 37 % habían estado expuestos a la infección.

Los procedimientos de vigilancia de la hepatitis B deben de incluir la monitorización de la incidencia de la enfermedad, determinación de las fuentes de infección y vías de transmisión, detección de brotes, contención de la propagación e identificación de contactos. Por su parte, las medidas de control de la hepatitis B contemplan la vacunación como medida más efectiva de prevención; la educación de los grupos de alto riesgo y del personal sanitario y el cribado óptimo de la sangre y de otros hemoderivados para también reducir la transmisión del VHB a partir de estos productos, debido al largo período de ventana de la hepatitis B, a los mutantes del VHB y a la combinación entre baja viremia y alta infectividad que puede presentarse en ocasiones. ⁽¹⁶⁾

Cortés et al., ⁽¹⁷⁾ afirman que las diferentes etapas de la infección por el VHB son un proceso dinámico condicionado por la interacción entre la replicación del VHB y la respuesta inmune del huésped. Consta de cinco fases evolutivas que pueden no ser consecutivas: inmunotolerancia, inmunoeliminación, no replicativa, reactivación y pérdida de AgHBs.

La fase de inmunotolerancia se caracteriza por niveles elevados de ADN del VHB en suero, igual o mayor de 20 000 UI/ml, antígeno e positivo AgHBe, valores normales o casi normales de alanina aminotransferasa (ALT) y mínima actividad histológica hepática. Esta fase es de muy corta duración en personas infectadas durante la adolescencia, pero suele durar dos o tres décadas en las personas que han adquirido la infección por transmisión vertical. ^(14,17)

Los intentos del sistema inmune por eliminar los hepatocitos infectados dan paso a la fase de inmuoactividad o inmunoeliminación, caracterizada por un descenso de la concentración de ADN del VHB, aumento de ALT y de la actividad histológica. La seroconversión a anti-HBe que ocurre en esta fase, representa el punto crucial en la historia natural del VHB. La probabilidad de seroconversión espontánea es mayor cuando la infección ha sido adquirida en el adulto y muy baja en la infancia. ^(14,17)

Tras la seroconversión los niveles de ADN del VHB son bajos, inferiores a 2 000 UI/ml, se normaliza la ALT y remite la inflamación hepática entrando en la fase no replicativa, es el llamado portador inactivo. El pronóstico de estos pacientes es bueno. ^(14,17)

El curso de las hepatitis B es muy variable según Patiño, ⁽¹⁶⁾ comprende desde los cuadros subclínicos o inaparentes y cuadros clínicos sin ictericia, de manera frecuente denominados anictéricos, hasta los cuadros ictericos. Los pacientes en cualquier caso pueden recuperarse o evolucionar a hepatitis crónica o desarrollar hepatitis fulminante y morir.

La infección aguda en el 2 % de los pacientes se transforma en insuficiencia hepática fulminante. La infección se hace crónica en los adultos entre el 5 % y el 10 % de los que sufren una infección aguda, en los niños en el 50 % y en los neonatos entre el 90 % y el 95 %. De los que se hace crónica entre el 15 % y el 40 % las hepatitis evolucionan a la cirrosis y el hepatocarcinoma y de allí a la muerte. ^(10,18)

Las manifestaciones clínicas de la hepatitis viral tipo B tienen un amplio abanico de presentaciones, depende de muchos factores, algunos desconocidos y otros identificables: subtipo del virus, características genéticas del huésped, estado inmunológico en el momento de la inoculación, carga viral y vía de entrada de dicha inoculación, entre los más importantes. La clínica de la hepatitis por VHB tanto aguda como crónica puede ser desde síntomas inespecíficos sin ictericia, a un cuadro severo con ictericia y encefalopatía. La hepatitis B que se manifiesta por primera vez se clasifica como hepatitis aguda y hepatitis fulminante. La hepatitis B no aguda se clasifica en hepatitis subaguda o prolongada, hepatitis crónica persistente y hepatitis crónica activa. ⁽¹⁶⁾

La hepatitis viral aguda por VHB tiene un período de incubación de 15 a 45 días, completamente asintomático, que se continúa por un período prodrómico y preictérico de la enfermedad que varía entre varios días a una semana, con manifestaciones clínicas poco categorizadas, como astenia, hiporexia, sensación gripal como polimialgias, cefaleas, náuseas, febrícula y leve ataque al estado general. En este periodo es habitual un leve aumento de las transaminasas séricas, a niveles de tres a cuatro veces las normales, muy raro por encima de 400 U/L; aunque pueden llegar a niveles entre 1 000 y 3 000 U/L, en dependencia de la severidad del cuadro, así como las bilirrubinas tanto la directa como la indirecta, a niveles variables en general entre 5 y 10 mg% de bilirrubina total, en cuyo caso, se suele agregar prurito en las formas más colestásicas. Igual se elevan la fosfatasa alcalina hepática (FAH) y la gamma-glutamyl-transpeptidasa (GGT). Raramente se afecta en forma importante el tiempo de protrombina que no suele bajar del 70 % excepto en las formas fulminantes de la enfermedad. ⁽¹⁶⁾

En la evolución clínica típica el período de estado agudo dura de cuatro a seis semanas y paulatinamente la sintomatología va cediendo y las pruebas de función hepática se van normalizando de manera simultánea, aunque con frecuencia una vez que se normalizan las transaminasas el paciente puede continuar con leve aumento en las bilirrubinas la FAH y la GGT. ⁽¹⁶⁾

La hepatitis fulminante se observa cerca del 4 % de los casos y es la forma más catastrófica de la enfermedad y por lo general fatal. Puede ser una presentación rápidamente aguda, en donde luego

del período prodrómico y con leves síntomas clínicos a veces la primera manifestación es una encefalopatía hepática, en que el paciente entra en coma profundo asociado a ictericia y fenómenos hemorrágicos por hipoprotrombinemia y aumentos desmesurados en los niveles de las transaminasas. ⁽¹⁶⁾

La enfermedad crónica puede ser asintomática durante muchos años aunque los datos bioquímicos e histológicos la evidencien, incluso los pacientes infectados crónicos pueden no presentar evidencias clínicas o bioquímicas; este grupo es al que se le denomina como portadores asintomáticos, inactivos o portadores del antígeno de superficie del VHB (AgHBs). ⁽¹⁴⁾

Identificar esta fase requiere realizar más de una determinación virológica o analítica. El diagnóstico de portador inactivo del VHB se caracteriza por la presencia de AgHBe negativo y biopsia hepática normal, o con fibrosis o inflamación mínimas.

El portador inactivo tiene un pronóstico favorable, sin embargo, entre el 20 % y el 30 % de los portadores inactivos AgHBs positivo experimentan reactivación espontánea del VHB con elevación de la ALT. Estos episodios son de manera habitual asintomáticos aunque algunos casos presentan ictericia y en pacientes cirróticos puede conducir a descompensación hepática. ⁽¹⁷⁾

Con mucha frecuencia, el diagnóstico de hepatitis crónica se hace cuando un paciente se practica exámenes de rutina para control de su estado de salud o cuando va a donar sangre y entonces se encuentran aumentos variables en las transaminasas, por lo general muy leves de entre 70 y 200 U/L, que inducen al médico a solicitar serología por hepatitis y entonces se encuentran el AgHBs y el AgHBe presentes. En otras ocasiones es un hallazgo clínico, cuando el paciente acude donde el médico por otra dolencia y este se encuentra una hepatomegalia y a veces esplenomegalia sin explicación aparente. A estas alturas las pruebas de función hepática pueden estar tanto más alteradas cuando más evolucionada esté la enfermedad, pero en general se observan aumentos de las transaminasas inferiores a 500 U/L, leve inversión albúmina-globulínica, más por hiperglobulinemia que por hipoalbuminemia, poco o nulo aumento de las bilirrubinas, aunque sí, un aumento variable de la FA y la GGT. ^(16,17)

Esta forma crónica puede durar años tiene características histológicas y de marcadores virales bien establecidos, cuyo camino final es la cirrosis hepática en alrededor del 20 % de los casos y eventualmente, el carcinoma hepatocelular, por las características oncogénicas de estos virus algunos subtipos más que otros. En este período se agrega el cuadro clínico de la hipertensión portal, con ascitis, esplenomegalia, edemas podálicos, circulación colateral, varices esofágicas; en forma paralela, aparecen las manifestaciones de insuficiencia hepática, como ictericia, encefalopatía hepática, angiomias torácicos y síndrome de Silvestrini y Corda con atrofia testicular, ginecomastia, pérdida de la libido y el vello púbico en el hombre; atrofia mamaria, amenorrea, vello facial y otros en la mujer. ⁽¹⁶⁾

Como factores predictivos de cirrosis se incluyen la descompensación hepática, los episodios repetidos de exacerbaciones agudas del AgHBs con necrosis y niveles de alfa-fetoproteína elevados.

Un cierto número de pacientes desarrollará hepatocarcinoma. En estos pacientes la clínica incluirá pérdida de peso, dolor en el cuadrante abdominal superior derecho, fiebre y sangrado gastrointestinal en especial en pacientes cirróticos.

En el examen físico, la ascitis y hepatomegalia son frecuentes y la ictericia y las masas palpables raras. ⁽¹⁰⁾ Las manifestaciones extrahepáticas de la VHB según Aguilera et al., ⁽¹⁴⁾ se observan hasta en el 20 % de los pacientes e incluyen en la infección aguda meningoencefalitis, síndrome de Guillain-Barré, anemia aplásica, miocarditis y pericarditis, derrames pleurales, pancreatitis aguda, insuficiencia renal aguda y alteraciones dermatológicas como urticaria y acrodermatitis popular de la niñez o síndrome de Gianotti-Crosti. Por su parte la hepatitis crónica B puede acompañarse también de patologías por depósitos de inmunocomplejos como vasculitis necrosante aguda (panarteritis nudosa), artralgias, fenómeno de Raynaud, crioglobulinemias y poliartritis crónica seronegativa.

El diagnóstico de la hepatitis B de forma tradicional se ha realizado a través de pruebas para detectar diferentes marcadores virales. Existen seis marcadores de infección con el VHB detectables serológicamente, que pueden ayudar a ubicar a un individuo en un estadio de infección. ⁽¹⁾

El AgHBs se usa como el marcador diagnóstico de infección con el VHB, su eliminación del suero se asocia con curación clínica y mejor sobrevida. La resolución del AgHBs indica por lo general seroconversión anti-HBs y la consecuente remisión de la infección por el VHB. Es importante determinar el nivel de anti-HBs en IU/L para establecer la infectividad, títulos mayores de 100 IU/L indican en general que el individuo no es infectante. El AgHBe es un marcador de replicación viral activa, está presente en la fase temprana de la infección aguda y durante el estado de replicación de la hepatitis B crónica; más adelante, el AgHBe se sustituye por el anti-HBe que aparece cuando declina el primero y está asociado con pérdida de infectividad. ⁽¹⁾

Los anticuerpos contra el antígeno core del VHB (anti-HBc) son un marcador de infección aguda, crónica o resuelta y pueden seguir detectables de por vida, el anti-HBc puede ser detectado en cualquiera que haya sido infectado con el VHB. Pueden presentarse individuos en los que el anti-HBc de tipo IgG es el único marcador de memoria positivo, al presentarse resultados de falso-positivos en: pacientes que tuvieron la infección y se resolvió, pacientes que no han generado títulos de anti-HBs, pacientes con infección con el VHB que no presentan reactividad en el AgHBs, debido a la mutación del gen S, o en casos de replicación viral muy baja. ⁽¹⁾

Para la inmunización frente a la hepatitis B se dispone de dos tipos de productos: la vacuna y la inmunoglobulina específica. Aunque hay otras en fase experimental, la vacuna frente a la hepatitis B actualmente disponible es una vacuna inactivada y no contiene en su composición ni el virus activo ni su material genético, por lo que no dispone de capacidad para contagiar ni producir la enfermedad. ^(1,18)

La vacunación universal frente a la hepatitis B forma parte de las inmunizaciones básicas recomen-

das por la OMS. En 2019, la cobertura de tres dosis alcanzó el 85 % de la población mundial, comparada con el 30 % en el año 2000 y la proporción de niños menores de cinco años con infección crónica por VHB cayó por debajo del 1 %, cuando alcanzaba el 5 % en la era prevacunal. ^(19,20)

Estudios como el realizado por Gara et al., ⁽²¹⁾ concluyen que la vacuna para el VHB es efectiva, no obstante, a medida que pasa el tiempo, por lo general de cinco a 15 años luego de la vacunación, los títulos disminuyen por lo que se debería considerar la pertinencia de un refuerzo en los individuos vacunados a mayor edad.

Por otra parte, los estudios de eficacia de la vacuna afirman que debido a la presencia de memoria inmunológica, la vacuna confiere protección a largo plazo frente a la enfermedad, produciéndose una respuesta inmunitaria secundaria protectora tras la exposición al virus, a pesar de la ausencia de anti-HBs detectables con anterioridad. La duración ya comprobada de la inmunidad que confiere la vacunación es de al menos 30 años. ⁽¹⁹⁾

En cuanto al tratamiento de la hepatitis B, a pesar de contar con una vacuna eficaz siguen existiendo casos de hepatitis B, hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular secundarios a esta.

Por otro lado, en la actualidad se cuenta con varios medicamentos muy eficaces que se administran por vía oral y son análogos de nucleótidos y nucleósidos, aunque hasta el momento no han logrado eliminar completamente la replicación del virus ya que para eso es necesario su cadena cerrada covalente de ADN. En la infección por el VHB existe correlación entre la carga viral y el desarrollo de carcinoma hepatocelular, por lo que es necesario utilizar medicamentos que disminuyan o desaparezcan la replicación viral. En estos momentos de acuerdo a las diferentes guías de tratamiento, los medicamentos de primera línea son entecavir, tenofovir e interferón pegilado. ⁽²¹⁾

Algunos estudios afirman que existe mejor respuesta al tratamiento en pacientes asiáticos, no obstante, en la investigación de Marcellin P et al., ⁽²²⁾ se analizaron 455 pacientes asiáticos y 137 caucásicos por 24 semanas antes de iniciar el tratamiento con interferón pegilado y durante tres años después del tratamiento, concluyendo que no hubo diferencias entre los dos grupos.

También se ha pensado en una mejor respuesta el tratamiento combinado entre el interferón pegilado y algún análogo dinucleósido o dinucleótido, sin embargo, en el trabajo de Sonneveld et al., ⁽²³⁾ se analizaron 184 pacientes con antígenos del VHB positivo y enfermedad hepática compensada en 15 localidades de Europa y China, se dividieron en dos grupos homogéneos y se aplicó igual tratamiento durante 24 semanas con entecavir y luego solo a uno de ellos tratamiento durante 48 semanas con interferón, no encontrándose diferencias estadísticas significativas.

Otro aspecto muy discutido es la posibilidad de reactivación en pacientes que poseen hepatitis B con carga viral negativa y vayan a ser sometidos a tratamientos inmunosupresores. En el estudio de Chen et al., ⁽²⁴⁾ analizaron la posibilidad de reactivación en 241 pacientes sometidos a quimioterapia utilizando de forma profiláctica uno de tres análogos dinucleótidos dinucleósidos: entecavir,

lamivudina, telbivudina, concluyéndose que los que recibieron entecavir no desarrollaron elevación de la carga viral ni reactivación, mientras que los otros si mostraron índices de reactivación más altos para los tratados con lamivudina.

También en la hepatitis B oculta definida como la persistencia del virus en el hígado sin la presencia de antígenos en el suero y sin carga viral, se sugiere realizar una investigación sobre marcadores virales antes de recibir una terapia con inmunosupresión y autores como Masarone y Persico, ⁽²⁵⁾ recomiendan la profilaxis con algún dinucleótido o dinucleósido empleado en el tratamiento de la hepatitis B.

En mayo de 2016 los Estados Miembros de la OMS adoptaron, en el marco de la 69.a Asamblea Mundial de la Salud, la primera Estrategia mundial del sector de la salud contra las hepatitis víricas para 2016-2021, que contribuirá al logro de la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible. Los Estados Miembros de la Región de las Américas han estado trabajando para alcanzar el ambicioso objetivo fijado en esta estrategia de eliminar las hepatitis virales para el 2030. ⁽²⁶⁾

Cuba es un país de baja prevalencia del AgHBs y posee una alta cobertura de vacunación con la vacuna anti-hepatitis B de producción nacional (Heberbiovac HB). La vacuna forma parte del programa ampliado de inmunizaciones desde el año 1992 aplicándosele a todos los recién nacidos en la maternidad y a los principales grupos de riesgo de infección por el VHB. Para los pacientes infectados con en VHB la estrategia está concebida con un ciclo completo de tratamiento completamente gratuito que se inicia con el diagnóstico, la determinación de la fase en que se encuentra la enfermedad y casuísticamente la indicación e inicio del tratamiento, que incluye interferones fabricados en el país con probada eficacia. También se realiza así la prevención a familiares cercanos para protegerlos del contagio. La transmisión vertical de madre a hijo es prácticamente inexistente en el país. ⁽²⁷⁾

En el Plan Estratégico Nacional para la prevención y control de las infecciones de transmisión sexual (ITS), el virus de inmunodeficiencia humana(VIH) y las hepatitis 2019-2023, del Ministerio de Salud Pública de Cuba, firmado el 8 de marzo de 2019, con la resolución 56 del mismo año, aborda los objetivos del tratamiento de la hepatitis B crónica, los mismos son: mejorar la supervivencia y la calidad de vida; prevenir la progresión de la enfermedad a cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular; prevenir la trasmisión materno infantil; prevenir la reactivación de la hepatitis B y prevenir y tratar las manifestaciones extra hepáticas. ^(28,29)

El tratamiento preferencial escogido en el mencionado plan fueron los análogos de nucleós(t)idos. La administración a largo tiempo de análogos de nucleósi(t)os (NA) de alta barrera de resistencia es el tratamiento de elección independiente de la severidad de la enfermedad hepática. Las monoterapias preferidas son entecavir (ETV), tenofovir alafenamida (TAF) y fumarato de disoproxilo de tenofovir (TDF); la lamivudina, adefovir y telbivudina no se recomiendan en el tratamiento de la hepatitis crónica B; el tratamiento de elección es el tenofovir (1 tableta de 300 mg, diaria por tiempo indefinido).

Como tratamiento alternativo la monoterapia con Interferón pegylado (PegIFNa). Se puede considerar como una opción de tratamiento inicial para pacientes con hepatitis crónica B ligera a moderada HBeAg positivo o negativo; con una duración del tratamiento de 48 semanas. ^(28,30)

El tratamiento contra el VHB en Cuba contempla también a pacientes con cirrosis compensada o no, siguiendo el protocolo establecido que permita valorar si es factible la medicación de acuerdo a la fase en que se halle y los factores propios del paciente. Se cuenta con equipamiento de alta tecnología y personal calificado con especialistas de experiencia en las pesquisas y seguimiento de las enfermedades del hígado. ⁽²⁷⁾

CONCLUSIONES

La historia natural de la infección es dinámica y puede fluctuar desde cuadros agudos, subagudos y crónicos hasta ser fulminante y las manifestaciones clínicas dependen de diversos factores propios del virus y el huésped. La infección por el virus de la hepatitis B puede causar complicaciones como la cirrosis hepática y el carcinoma hepatocelular y su principal vía de transmisión es la parenteral. El diagnóstico se realiza principalmente a través de técnicas serológicas para detectar los diferentes marcadores virales. Es imprescindible la atención diferenciada a los grupos con riesgo y aunque se cuenta con una vacuna eficaz, aún existen casos y se han desarrollado tratamientos con resultados positivos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gordillo Hernández A. Marcadores serológicos de infección por el virus de la hepatitis B en estudiantes de la Escuela Latinoamericana de Medicina. Arch méd Camagüey [Internet]. 2018 [citado 16 May 2021];22(5):694-707. Disponible en: <http://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/5582/3220>
2. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial del sector de la salud contra las hepatitis víricas 2016-2021 [Internet]. Ginebra: OMS; 2016 [citado 14 May 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250578/WHO-HIV-2016.06-spa.pdf>
3. Toro Montoya AI, Restrepo Gutiérrez JC. Hepatitis B. Medicina&Laboratorio [Internet]. 2011 [citado 16 May 2021];17(7-8):311-29. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2011/myl117-8b.pdf>
4. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Hepatitis B. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; 2021 [citado 13 May 2021]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-29>
<http://revistaamc.sld.cu/>

5. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Informe Semanal de Vigilancia Epidemiológica nº 27 en España [Internet]. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología; 2021 [citado 14 May 2021]. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/Enfermedades/Transmisibles/Boletines/Documents/Boletin_Epidemiologico_en_red/boletines%20en%20red%202021/IS_N%C2%BA27-210706_WEB.pdf
6. Dirección de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades No Transmisibles. Informe Anual de Vigilancia Epidemiológica de Hepatitis Virales, México 2020 [Internet]. México: DGE; 2020 [citado 14 May 2021]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/615926/HepatitisVirales_InformeAnual2020.pdf
7. Ministerio de Salud. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Número de casos de hepatitis B, Perú 2000-2021 [Internet]. Lima: MINSA; 2021 [citado 14 May 2021]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/sala/2021/SE12/hepatitisb.pdf>
8. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2019 [Internet]. La Habana: Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2020 [citado 22 Nov 2020]. Disponible en: <https://files.sld.cu/bvscuba/files/2020/05/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2019-ed-2020.pdf>
9. Álvarez F, Cuarterolo ML, Cioc M. Hepatitis B crónica en pediatría: tratar o no tratar, esa es la pregunta. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2021 [citado 25 May 2021];119(2):e117-e120. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2021/v119n2a10.pdf>
10. Arús E, Rodríguez Lay LÁ, Almirall Carbonell P, Dorta Guridi Z, Escobedo Carbonell AA, Galbán García E, et al. Infecciones del hígado. En: Paniagua Estévez ME, Piñol Jiménez FN, editores. Gastroenterología y hepatología clínica. La Habana: ECIMED; 2016. p. 1964-2086.
11. Ekpanyapong S, Reddy KR. Hepatitis C virus therapy in advanced liver disease: Outcomes and challenges. United European Gastroenterol [Internet]. 2019 Jun [citado 25 May 2021];7(5):642-50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6545711/>.
12. Rodríguez Lay LA. Caracterización molecular del virus de la hepatitis B: eslabón imprescindible en la eliminación de la enfermedad en Cuba. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba [Internet]. 2016 [citado 25 May 2021];6(3I). Disponible en: <http://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/614>
13. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Punto Farmacéutico número 136. Hepatitis virales [Internet]. Madrid: CGCOF; 2019 [citado 25 May 2021]. Disponible en: <https://www.actasanitaria.com/uploads/s1/14/56/50/9/punto-farmacologico-no-136-hepatitis-virales.pdf>
14. Aguilera Guirao A, Romero Yuste S, Regueiro BJ. Epidemiología y manifestaciones clínicas de las hepatitis virales. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2006 Abr [citado 26 May 2021];24(4):264-76. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-epidemiologia-manifestaciones-clinicas-hepatitis-virales-13087299>
<http://revistaamc.sld.cu/>

15. Asociación Catalana de Pacientes Hepáticos. 2000-2020. Conmemoración del 20º Aniversario de ASSCAT [Internet]. Cataluña: ASSCAT; 2021 [citado 24 May 2021]. Disponible en: <https://asscat-hepatitis.org/wp-content/uploads/revista-ASSCAT-25-2021-min.pdf>
16. Patiño Masis J. Hepatitis B-cuadro clínico. Acta med costarric [Internet]. 2008 Nov [citado 24 May 2021];50(Suppl 3):9-11. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/amc/v50s3/art04v50s3.pdf>
17. Cortés L, Domínguez M, Simón MA. Hepatitis B [Internet]. España: Asociación Española de Gastroenterología; 2015 [citado 24 May 2021]. Disponible en: https://www.aegastro.es/documents/pdf/53_Hepatitis_B.pdf
18. Kumada H, Watanabe T, Suzuki F, Ikeda K, Sato K, Toyoda H, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in HCV-infected Japanese patients with prior DAA experience, severe renal impairment, or genotype 3 infection. J Gastroenterol [Internet]. 2018 [citado 14 Oct 2020];53(4):566-75. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5866827/>.
19. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Hepatitis B. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; 2021 [citado 23 May 2021]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-29>
20. Dehesa Violante M. Hepatitis B. Rev Gastroenterol Méx [Internet]. 2013 [citado 25 May 2021];78(S1):90-92. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/276906520_Hepatitis_B
21. Gara N, Abdalla A, Rivera E, Zhao X, Werner JM, Liang TJ, et al. Durability of antibody response following hepatitis B vaccination in healthcare workers vaccinated as adults. Hepatology [Internet]. 2012 [citado 27/5/2021];56(1):905. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hep.26040>
22. Marcellin P, Xie Q, Woon Paik S, Flisiak R, Piratvisuth T, Petersen J, et al. S-Collate cohort real-life study efficacy and safety of peginterferon alfa 2a in 1223 patients with chronic hepatitis B according to Asian and Caucasian race. J Hepatol [Internet]. 2013 [citado 24 May 2021];58(1):18. Disponible en: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(13\)60043-4/pdf](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(13)60043-4/pdf)
23. Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, Jia JD, Zeuzem S, Gane E, et al. Response-guided peginterferon therapy in HbeAg positive chronic hepatitis B use in serum hepatitis surface antigen level: a pooled analysis of 803 patients. Hepatology [Internet]. 2012 [citado 25 May 2021];56(1):23. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hep.26436>
24. Chen WC, Cheng JS, Chiang PH, Tsay FW, Chan HH, Chang HW, et al. Comparison of lamivudine, telbivudine, and entecavir as antiviral prophylaxis for patients with hepatitis B undergoing cytotoxic chemotherapy. Hepatology [Internet]. 2012 [citado 24 May 2021];56(1):906. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hep.26040>
25. Masarone M, Persico M. Prevalence of occult HBV infection reactivation in a large cohort on non-Hodgkin lymphoma (NHL) patients: a retrospective study. Hepatology [Internet]. 2012 [citado <http://revistaamc.sld.cu/>

24 May 2021];56(1):908. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hep.26040>

26. Organización Panamericana de la Salud. Las hepatitis B y C bajo la lupa La respuesta de salud pública en la Región de las Américas [Internet]. Washington DC: OPS; 2016 [citado 23 May 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/31447/9789275319291-spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y>

27. Infante-Velázquez M. Cuba, a la vanguardia en la Hepatología. Periódico Digital Centroamericano y del Caribe [Internet] 19 Abr 2021 [citado 23 May 2021]. Disponible en: <https://newsinamerica.com/pdcc/boletin/2021/cuba-a-la-vanguardia-en-la-hepatologia/&ved>

28. Ministerio de Salud Pública. Plan Estratégico Nacional para la prevención y control de las ITS, el VIH y las hepatitis 2019-2023. La Habana: MINSAP; 2019.

29. Nguyen MH, Wong G, Gane E, Kao JH, Dusheiko G. Hepatitis B Virus: Advances in Prevention, Diagnosis and Therapy. Clin Microbiol Rev. 2020 Feb 26;33(2): e00046-19. doi:10.1128/CMR.00046-19.

30. Tu T, Douglas MW. Special Issue Hepatitis B Virus Infection: From Diagnostics to Treatments. Viruses [Internet]. 2020 Dic [citado 24 May 2021];12(12):1366. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7761508/>.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Yosvany Rojas-Peláez (Conceptualización. Análisis formal. Metodología, Investigación. Supervisión. Visualización. Redacción-revisión y edición).

Yoislán Michel Reyes-Arias (Conceptualización. Análisis formal. Investigación. Visualización. Redacción).

Ana Danelis Reyes-Escobar (Análisis formal. Metodología. Visualización. Redacción y revisión).

Ernesto Smith-López (Conceptualización. Análisis formal. Investigación. Visualización. Redacción).

Yon Luis Trujillo-Pérez (Conceptualización. Análisis formal. Visualización. Redacción).

Bárbara Maitee Carmenates-Álvarez (Visualización. Revisión-edición).