



Hepatitis. Concepto y clasificación. Hepatitis por el virus B. Otras hepatitis víricas

S. Llerena*, M.T. Arias-Loste, A. Cuadrado Lavín, J. Cabezas y J. Crespo García

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España. Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Cantabria. Santander. España. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander. España.

Palabras Clave:

- Hepatitis
- Hepatitis víricas
- Hepatitis B

Keywords:

- Hepatitis
- Viral hepatitis
- Hepatitis B

Resumen

Concepto. La hepatitis es una enfermedad del hígado de etiología multifactorial que se caracteriza por la existencia de necrosis hepatocelular e inflamación.

Clasificación. Según su curso evolutivo pueden ser agudas, crónicas o fulminantes. En esta actualización nos centraremos fundamentalmente en las producidas por agentes víricos, que son la causa más frecuente de hepatitis.

Hepatitis B. Describiremos con detalle la etiopatogenia, epidemiología, la historia natural, las manifestaciones clínicas, el diagnóstico, el tratamiento y las estrategias de prevención de la infección por el virus de la hepatitis B.

Otras hepatitis víricas. Posteriormente se destacarán los aspectos más relevantes de otras hepatitis víricas (hepatitis A, D y E).

Abstract

Hepatitis. Concept and classification. Hepatitis virus B. Other viral hepatitis

Concept. Hepatitis is a multifactorial liver disease that is characterized by the existence of hepatocellular necrosis and inflammation.

Classification. According to the clinical course, these can be acute, chronic or fulminant. In this update we will focus on viral hepatitis, which are the most frequent cause of hepatitis.

Hepatitis B. We describe in detail the pathogenesis, epidemiology, natural history, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention strategies of hepatitis B virus (HBV).

Other viral hepatitis. Subsequently the most relevant aspects of other viral hepatitis (hepatitis A, D and E) are discussed.

Hepatitis. Concepto. Clasificación etiológica y patocrónica

Concepto

La hepatitis es una enfermedad conocida por el hombre desde los tiempos de Hipócrates, quien la describe como ictericia epidémica. En 1883, Lurman notifica en Alemania una

hepatitis transmitida por la sangre y otros hemoderivados. Durante la Segunda Guerra Mundial y a raíz de la inoculación accidental de hepatitis en ciertos lotes de vacuna contra la fiebre amarilla, se obtuvo la primera evidencia del origen vírico de esta enfermedad. Posteriormente, varios estudios epidemiológicos dirigidos por el Dr. McCallum permitieron identificar dos tipos de hepatitis vírica: la epidémica o infecciosa y la sérica. En las últimas décadas, los hallazgos de Blumberg (1965), Feinstone y Robert Purcell (1973), Rizzetto (1977), Balayan (1983) y Houghton (1989) describiendo los virus de la hepatitis B, A, delta, E y C, respectivamente, han contribuido de forma decisiva al conocimiento actual de las hepatitis víricas¹.

*Correspondencia
Correo electrónico: susanallerena@hotmail.com

Conceptualmente, la hepatitis es una enfermedad del hígado de etiología multifactorial que se caracteriza por la existencia de necrosis hepatocelular e inflamación. En función de la cronología de la enfermedad, la hepatitis puede ser aguda, crónica o fulminante, como veremos a continuación. Tanto el cuadro clínico como las lesiones histológicas pueden ser idénticas de forma independiente del factor etiológico responsable de la misma, aunque existen evidentes diferencias epidemiológicas.

Clasificación etiológica y patocrónica

La hepatitis vírica secundaria a la infección por virus hepatotrópicos es, sin duda, la causa más frecuente de hepatitis aguda en todos los grupos poblacionales y en todas las latitudes. La única excepción a esta norma la constituye la población de ancianos del mundo occidental, en la cual la causa más frecuente de hepatitis aguda es la tóxica-farmacológica. Las hepatopatías crónicas secundarias a la infección por los virus de la hepatitis B y C representan la inmensa mayoría de las hepatitis crónicas.

Clasificación etiológica

Una clasificación etiológica completa de todos los agentes potencialmente responsables de una hepatitis es prácticamente imposible, ya que son miles los agentes infecciosos, tóxicos, farmacológicos o de otro tipo capaces de inducir daño en el parénquima hepático, bien sea agudo o crónico. Por ese motivo, en esta revisión se mencionan, de forma breve, los agentes etiológicos más frecuentes (tabla 1).

Hepatitis vírica ocasionada por virus hepatotrópicos. En la actualidad, se conocen siete virus hepatotrópicos: hepatitis A (VHA), hepatitis B (VHB), hepatitis D (delta, VHD), hepatitis C (VHC), hepatitis E (VHE), hepatitis G (VHG) y hepatitis TT (VTT). Los virus de la hepatitis B, C y D se transmiten preferentemente por vía parenteral y pueden dar lugar a hepatitis aguda o crónica, mientras que los virus de la hepatitis A y E son de transmisión entérica y producen hepatitis aguda sin que se hayan descrito casos de cronificación (tabla 2).

Virus de la hepatitis A. Enterovirus de pequeño tamaño (27-32 nm) perteneciente al género *Hepatovirus*, de transmisión feco-oral, con una única cadena RNA. Su genoma se divide en dos regiones no codificantes y una única región de lectura abierta. Este virus es endémico en casi todo el mundo, dando lugar a hepatitis agudas que se presentan en forma epidémica o como casos aislados.

Virus de la hepatitis B. Desde el punto de vista taxonómico, el VHB es un virus DNA que está encuadrado en la familia de los *Hepadnaviridae*. Es de pequeño tamaño, 42 nm, y contiene un DNA circular de cadena doble no com-

TABLA 1

Causas de hepatitis

Causas generales de hepatitis. Enfermedades hepatocelulares

| |
|---|
| Hepatitis víricas |
| Enfermedad hepática inducida por fármacos o tóxicos |
| Hepatitis inmunitarias y autoinmunitarias |
| Enfermedades hepáticas genéticas |
| Hepatopatía alcohólica |
| Enfermedad de hígado graso no alcohólica |
| Enfermedades sistémicas |
| Enfermedad hepática de causa vascular |

pleta. Su genoma está formado por una cadena de DNA de 3.200 pares de bases que contiene 4 regiones de lectura abiertas que se solapan entre sí y codifican para los genes de la envoltura, de la nucleocápside, de la polimerasa y de la proteína X. En función de la prevalencia de la infección, el modo de transmisión varía, siendo perinatal en las áreas de alta prevalencia y sexual o por contactos parenterales en las zonas de baja prevalencia de la infección.

Virus de la hepatitis C. Es un virus de 50-60 nm de diámetro provisto de una envuelta lipídica y con un genoma ARN constituido por unos 10.000 nucleótidos. El ARN codifica una poliproteína de la que se derivan las proteínas estructurales y no estructurales. La vía principal de transmisión es parenteral. La transmisión sexual es menos eficiente que para el VHB. La transmisión vertical es poco frecuente, aumentando su probabilidad si existe una coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En un tercio de los pacientes se desconoce el mecanismo de transmisión.

Hepatitis delta. Es un virus defectivo que precisa del VHB para su replicación. Es un virus RNA de 1,7 kb. Se transmite de forma similar al VHB.

Virus de la hepatitis E. Sin clasificar taxonómicamente. Es un virus RNA monocatenario de 7,5 kb y transmisión feco-oral. Se organiza en tres regiones de lectura abierta. Es una enfermedad de posible transmisión zoonótica.

Hepatitis G. Este virus es muy similar a otros *Flaviviridae*. Es un virus RNA de 9.000 nucleótidos que codifica para una poliproteína de unos 2.800 aa. Su presencia se ha documentado en sangre, saliva y semen. La vía de transmisión predominante es la parenteral, aunque se han descrito otras como la sexual, vertical y nosocomial. Su papel patógeno no está bien definido.

TABLA 2

Hepatitis víricas

| | Agente | Fuente virus | Vía de transmisión | Infección crónica |
|---|------------------|--------------------|---|-------------------|
| A | Heparnavirus-RNA | Heces | Fecal/oral | No |
| B | Hepadnavirus-DNA | Sangre y derivados | Fluidos corporales, percutánea, perinatal | Sí |
| C | Flavivirus-RNA | Sangre y derivados | Fluidos corporales, percutánea, perinatal | Sí |
| D | Virus delta-RNA | Sangre y derivados | Fluidos corporales, percutánea, perinatal | Sí |
| E | Calicivirus-RNA | Heces | Fecal/oral | No |

Hepatitis TT. Es un virus DNA de cadena simple que carece de envuelta. Puede transmitirse de forma parenteral y probablemente fecal-oral. Al igual que en el caso del VHG, su papel en la patogenia de las enfermedades hepáticas no está aclarado.

Virus SEN. Es un virus circular ADN de 3.900 nucleótidos de cadena simple. Se han identificado 8 aislados diferentes (A-H) algunos de ellos asociados con hepatitis postransfusional. Se piensa que se transmite por vía parenteral.

Hepatitis por virus no hepatotropos. La hepatitis mediada por otros virus (fundamentalmente del grupo herpes virus pero también otros) es relativamente infrecuente, y suele coexistir con una inmunodepresión más o menos grave del huésped. Entre estos destacan el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus, el virus del herpes simple y el virus de la varicela-zoster, aunque la lista no pretende ser exhaustiva.

Hepatitis tóxico-farmacológica. Un número muy amplio de fármacos se ha implicado en el desarrollo de hepatitis tóxica o farmacológica. La lesión hepática es habitualmente impredecible, aunque en algunos casos es dosis-dependiente, predecible y reproducible. La hepatotoxicidad está modulada por múltiples factores, entre los que destacan la edad, el sexo, la dieta, el alcohol, la gestación, la enfermedad preexistente, el tratamiento con otros fármacos y determinados polimorfismos genéticos. Dado el enorme número de fármacos potencialmente hepatotóxicos y las diferentes dianas celulares de los mismos, la expresividad clínica de las reacciones tóxicas es extraordinariamente variable, habiéndose descrito todo tipo de lesión hepática, desde insuficiencia hepática aguda grave (IHAG) hasta un hepatocarcinoma^{2,3}. Datos recientes sugieren que es una de las causas más frecuentes de hepatitis aguda, particularmente en ancianos, y uno de los motivos más frecuentes de IHAG^{4,5}.

Hepatitis autoinmune. La hepatitis autoinmune es una enfermedad hepática necroinflamatoria crónica que se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos circulantes, hipergammaglobulinemia y, generalmente, una buena respuesta al tratamiento inmunosupresor⁶. Su etiología es desconocida, su prevalencia altamente variable y el cuadro clínico heterogéneo. Es frecuente su asociación con otras enfermedades autoinmunes. El diagnóstico se basa en un sistema de puntuación propuesto por un panel de expertos, una histología compatible y la exclusión de otras causas de enfermedad hepática⁷.

Clasificación cronológica

Las hepatitis también se pueden clasificar en función de la duración de la enfermedad. En este sentido, podemos definir las siguientes formas.

Hepatitis aguda. La inflamación aguda del hígado se caracteriza por la existencia de necrosis hepatocelular e inflamación que condicionan una elevación de las transaminasas con valores por encima de 10 veces el límite superior de la normalidad. Por definición, la hepatitis aguda debe tener una duración inferior a 6 meses.

Insuficiencia hepática aguda grave. Se define por la ausencia de enfermedad hepática previa y por la presencia de signos clínicos y analíticos de insuficiencia hepatocelular grave (encefalopatía hepática y tasa de protrombina inferior al 40%). En España, la causa más frecuente de IHAG son las infecciones por los virus de las hepatitis, seguidas por las hepatitis tóxico-farmacológicas. Este síndrome se clasifica en: IHAG hiperguda (intervalo entre el comienzo de los síntomas y la aparición de encefalopatía menor de 7 días); IHAG aguda (entre 8 y 28 días) e IHAG subaguda (entre 29 y 72 días).

Además, se tiende a incluir dentro del mismo concepto el denominado fallo hepático de comienzo tardío que incluye a aquellos pacientes con idénticos criterios clínicos a los descritos para la IHAG pero cuyo intervalo entre el comienzo de los síntomas y la aparición de encefalopatía se demora en dos y seis meses.

Hepatitis crónica. Es la vía final común de distintas enfermedades hepáticas que se caracterizan por:

1. Un curso clínico indolente con elevación persistente de las transaminasas, por definición, superior a los 6 meses.

2. Un cuadro histológico caracterizado por la coexistencia de grados variables de necrosis hepatocelular, infiltrado inflamatorio y fibrosis.

3. Entre las múltiples posibilidades etiológicas de la hepatitis crónica, sin duda las infecciones crónicas por los virus hepatotrópicos constituyen la inmensa mayoría de estas. El VHC es la causa más frecuente de hepatitis crónica en nuestro medio.

Hepatitis por el virus B

Etiopatogenia

Desde el punto de vista taxonómico, el VHB es un DNA virus de la familia *Hepadnaviridae* de pequeño tamaño, 42 nm, y que contiene un DNA circular de cadena doble no completa. Su genoma está formado por una cadena de DNA de 3.200 pares de bases. En el VHB se reconocen tres antígenos principales: el antígeno del *core* que forma una nucleocápside vírica y que se detecta fundamentalmente en el núcleo del hepatocito (HBcAg), el antígeno «e» cuya detección en sangre indica replicación vírica e infectividad (HBeAg) y el antígeno de superficie presente en la envoltura lipoproteica del virus (HBsAg).

El virus de la hepatitis B replica en el núcleo del hepatocito, teniendo la capacidad de integrarse en su genoma. Existen ocho genotipos víricos (A-H) con una distribución geográfica desigual.

Epidemiología

Aproximadamente, un tercio de la población mundial presenta una serología compatible con una infección pasada o presente por el VHB. Se estima que existen 248 millones de portadores del antígeno de superficie (HBsAg)¹.

La prevalencia de la infección por el VHB varía según la localización geográfica, con zonas de baja prevalencia (menos de 2%) como Europa, Estados Unidos, Canadá o Australia y zonas de alta prevalencia (más del 8%) como el Sudeste Asiático, China o el África subsahariana. En España, un último metaanálisis de seroprevalencia estima que la prevalencia del HBsAg en su población es del 0,34% (0,32-0,37) con 158.287 personas portadoras del mismo¹.

La tasa de mortalidad anual por enfermedad hepática avanzada y carcinoma hepatocelular (CHC) es de aproximadamente 600.000 pacientes².

La fuente del virus es la sangre, semen y otras secreciones corporales. El virus no está presente en las heces, por lo que no existe transmisión fecal-oral.

Las vías de transmisión del VHB son la sexual, parenteral (usuarios de drogas por vía parenteral, personal sanitario y pacientes en hemodiálisis), perinatal, horizontal y nosocomial.

Según el área geográfica, las vías de transmisión predominantes son diferentes; en países con una baja incidencia predomina la infección por prácticas sexuales de riesgo o en los usuarios de drogas por vía endovenosa, en cambio en áreas de alta incidencia la transmisión perinatal es la más importante.

Los recién nacidos de mujeres con infección activa por el VHB se infectan (más del 90%) en el momento del nacimiento si no son protegidos adecuadamente, probablemente por contacto de las mucosas con sangre contaminada (transmisión vertical).

La hepatitis B postransfusional es excepcional en los países desarrollados debido a la exclusión de los donantes HBsAg-positivos. Podría aparecer solo si los niveles de HBsAg fueran tan bajos que no hubieran podido ser detectados con los métodos de examen habituales. La determinación de DNA del VHB en los donantes, tal como se efectúa en algunos países, elimina el riesgo de hepatitis B postransfusional.

La infección puede transmitirse a partir de individuos con infección aguda, sintomática o asintomática, o de portadores crónicos del virus.

Entre el 90 y el 99% de los pacientes adultos infectados por el VHB presentan una adecuada respuesta inmune frente al virus, eliminando la infección; por el contrario, entre el 1 y el 10% de los sujetos infectados no son capaces de eliminar el VHB, produciéndose la cronificación de la infección.

La cronificación en la edad adulta aumenta en pacientes con algún tipo de inmunodeficiencia como en los pacientes con infección por el VIH o los sometidos a diálisis.

Cuando la infección se adquiere durante el periodo perinatal, la tasa de cronificación se eleva hasta el 90% de los pacientes infectados, desarrollándose una inmunotolerancia frente a las proteínas víricas, lo que hace que la historia natural de la infección se caracterice por la existencia de altos niveles de viremia y la persistencia del HBeAg con episodios alternantes de brotes de hepatonecrosis y otros de práctica normalidad de las transaminasas. La probabilidad de negativización del HBsAg en estos pacientes es mínima.

En cuanto al desarrollo de una enfermedad aguda sintomática, también la edad es importante, la mayoría de los niños permanecen asintomáticos, en adultos el curso suele ser subclínico o como una hepatitis anictérica en el 70%, mientras que el 30% desarrollan una hepatitis aguda icterica. Menos del 1% de los adultos desarrollarán una hepatitis fulminante con una mortalidad alrededor del 80% sin la realización de un trasplante hepático⁴.

Una vez establecida la infección crónica, por definición caracterizada por la persistencia en suero durante un periodo superior a 6 meses del HBsAg, el curso de esta es sumamente variable. Su espectro abarca desde una hepatitis crónica agresiva con rápido desarrollo de cirrosis, hasta un grado de «portador asintomático o inactivo» cuyo único riesgo lo constituye la eventual aparición de un hepatocarcinoma. Además de la diferente respuesta inmunológica, la heterogeneidad de la infección viene determinada por otros factores, tanto víricos como no víricos. Entre los factores dependientes del virus destacan el nivel de replicación viral y la existencia de variantes genotípicas capaces de alterar el fenotipo de la infección y la integración del genoma vírico en los hepa-

Historia natural

La infección aguda puede producir diferentes tipos de enfermedad: una hepatitis aguda icterica, una hepatitis anictérica, una infección aguda subclínica o bien, con una frecuencia inferior al 1% de los casos, una IHAG (fig. 1).

La historia natural de la enfermedad es diferente según la edad de adquisición de la infección, así el 95% de los neonatos, el 30% de los niños de entre 1 y 5 años y menos del 5% de los adultos desarrollarán una hepatitis crónica³.

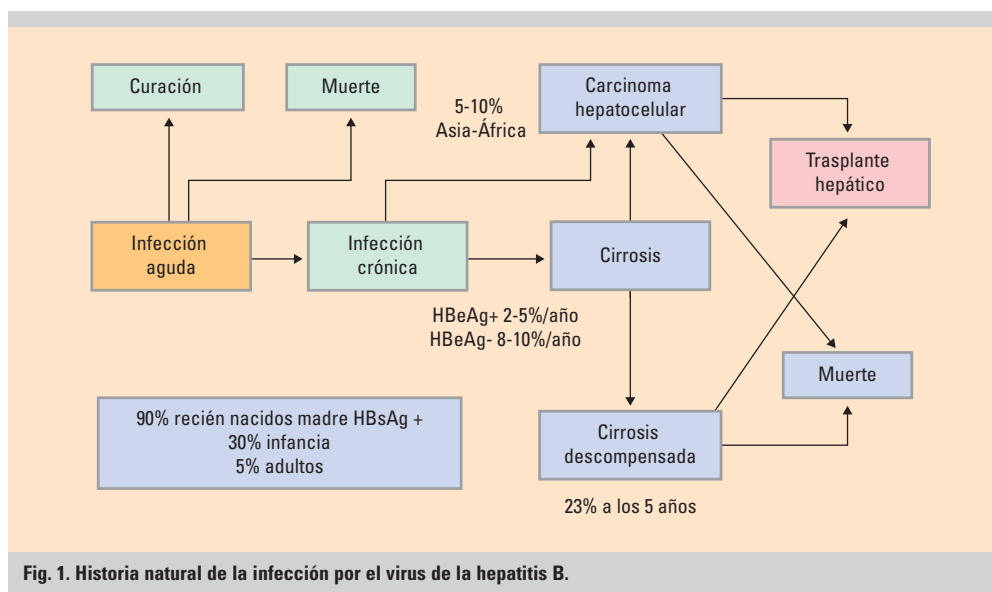


Fig. 1. Historia natural de la infección por el virus de la hepatitis B.

tocitos. Otros factores no relacionados con el virus, como la edad de adquisición de la infección, la raza y el sexo influyen en la evolución de la enfermedad, aunque los mecanismos responsables de los cambios evolutivos no se conocen con certeza. Por último, la existencia de una infección concomitante por los virus de la hepatitis delta y/o el virus de la hepatitis C e incluso por virus no hepatotrópicos como el VIH pueden cambiar de forma significativa la historia natural de la infección por el VHB.

La hepatitis crónica tanto HBeAg positiva (2-5% al año) como HBeAg negativa (8-10% al año) pueden desarrollar una cirrosis hepática con el consiguiente riesgo de desarrollo de CHC o cirrosis descompensada (23% a los 5 años). Estas situaciones finalmente llevarán a la realización de un trasplante hepático o a la muerte.

Alrededor de un 40% de los hombres y un 15% de las mujeres que adquieren una infección por el VHB en el periodo perinatal morirán a consecuencia de una cirrosis hepática o un CHC⁵.

La mayoría de los CHC se desarrollan sobre hígados cirróticos de diferentes etiologías, pero en el 20% de los casos esto no es así. En el caso de la hepatitis crónica por el VHB, una revisión reciente indica que la incidencia de CHC en pacientes cirróticos es del 2-3%, mientras que la incidencia en hígados no cirróticos es menor del 1%⁶. En los pacientes que desarrollan una cirrosis hepática, la incidencia de CHC es de 8.000 casos por 100.000 personas/año⁷. Por otra parte, la incidencia de CHC es menor en pacientes caucásicos con hepatitis crónica que en asiáticos.

Patogenia

El HBsAg aparece en suero 2-10 semanas después de la exposición al virus, después de un estadio asintomático y la elevación de las transaminasas. Si la infección se resuelve el HBsAg suele desaparecer en 4-6 meses y aparece el antiHBs (seroconversión) (fig. 2).

En cuanto a la infección crónica por la cepa salvaje del VHB clásicamente se pueden distinguir varias etapas de la misma que enumeramos a continuación.

Fase de inmunotolerancia

Se caracteriza por una escasa actividad del sistema inmune contra la infección. Cuando la infección es adquirida en el periodo perinatal o la infancia, se caracteriza por una positividad para el HBeAg, niveles de DNA en suero muy elevados (más de 10^7 UI/ml), transaminasas normales y un mínimo daño en la histología hepática. Además, los niveles de HBsAg son también altos. Esta fase puede durar 20-30 años, con una mínima progresión hepática y una seroconversión espontánea del HBsAg muy poco frecuente.

Fase de inmunoaclaramiento

Se produce una activación del sistema inmune, con el consiguiente descenso del DNA vírico y elevación de las transaminasas y la concentración de HBsAg desciende. Un 10-20% de los pacientes seroconvierte el HBeAg espontáneamente⁸. Una elevación persistente o recurrente de las transaminasas, con un sistema inmune insuficiente para el control de la in-

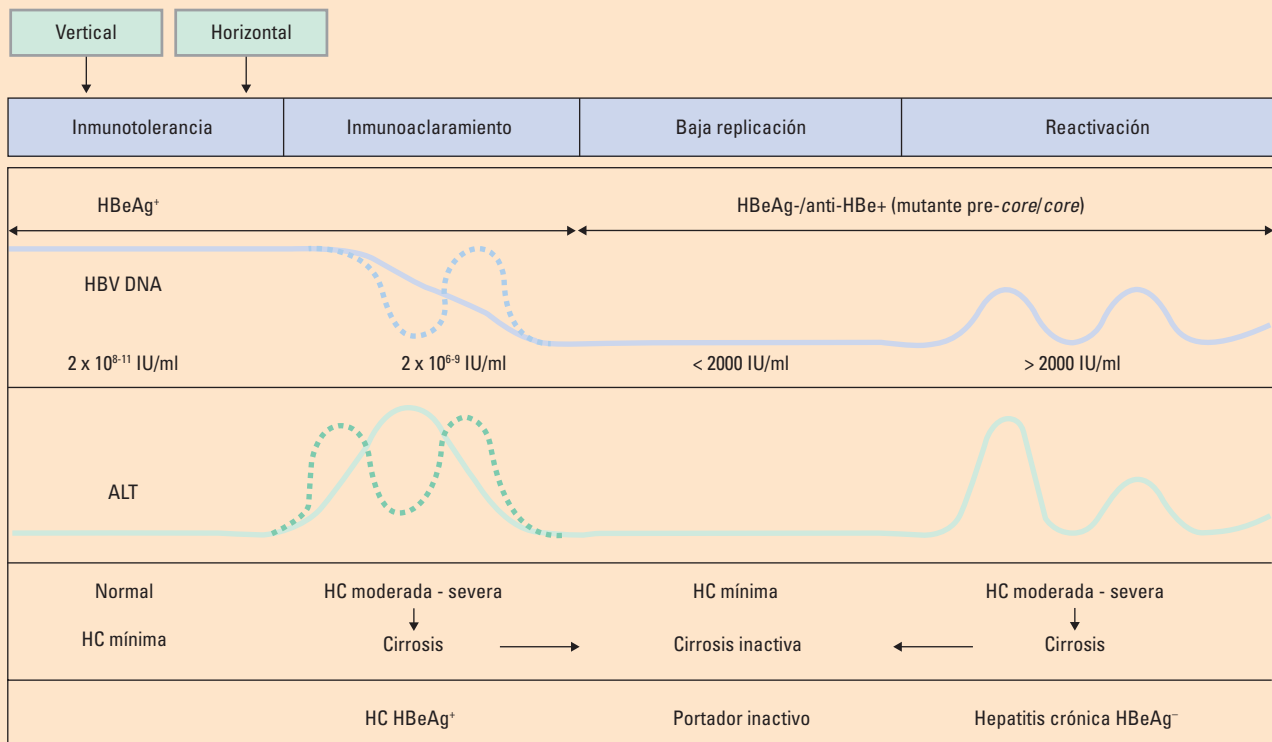


Fig. 2. Fases de la infección crónica por el virus de la hepatitis B. HC: hepatitis crónica.

fección se ha visto que es un factor de riesgo para el desarrollo de CHC⁹.

Baja replicación (portador inactivo)

Para llegar a esta fase, el sistema inmune debe controlar la infección, produciéndose un descenso de la carga del virus, típicamente por debajo de 2.000 UI/ml, con una normalización de las transaminasas y una pérdida del HBeAg que seroconvierte presentando anticuerpos antiHBe. La tasa anual de seroconversión del HBeAg es del 1-20%. Estos pacientes presentan HBsAg positivo y ausencia de lesión hepática significativa, con una mínima actividad replicativa vírica.

El aclaramiento espontáneo del HBsAg anual es del 0,5-1%¹⁰, esto es más frecuente en los pacientes que en esta fase presentan niveles de HBsAg por debajo de 1.000 UI/ml¹¹.

Reactivación vírica

El 20-30% de los pacientes puede presentar esta fase, que si bien de forma espontánea es muy rara, sí puede ser importante en casos de administración de inmunosupresores, quimioterapia y especialmente uso de glucocorticoides y rituximab. Se produce una elevación del DNA vírico, aumento de las transaminasas y una serorreversión del anti-HBe.

Infección oculta

En los pacientes que llegan a negativizar el HBsAg, puede permanecer DNA vírico en suero y en los hepatocitos (cccDNA), el cual puede tener trascendencia clínica ante enfermedades autoinmunes, neoplasias sólidas o hematológicas, que obliguen al uso de fármacos inmunosupresores, biológicos o quimioterapia que pueda producir una reactivación vírica.

Hepatitis crónica HBeAg negativo

El gen C da lugar a la expresión de dos proteínas coterminales (HBe y HBc) dependiendo del codón de inicio para la síntesis de mRNA. La proteína HBc da lugar a la especificidad antigénica HBcAg, siendo la única proteína de la cápside vírica. El segundo producto del gen C da lugar a una serie de polipéptidos con la misma especificidad antigénica: el HBeAg. Se han descrito dos tipos de mutaciones en la región del pre-core/core: mutaciones del promotor del core y mutaciones del pre-core. La mutación más frecuente de la región del pre-core es un cambio puntual en el nucleótido 1896 que origina un codón de terminación (G1896A, eW28X); esta mutación se acompaña de otra mutación puntual (G por A) en el nucleótido 1899 en la mayoría de los pacientes. La mutación del pre-core se ha observado tanto en pacientes HBeAg positivo como negativo, aunque es mucho más frecuente en los pacientes HBeAg negativo¹². En estos últimos, se puede definir una forma de la enfermedad denominada hepatitis crónica por VHB e negativa que se caracteriza por presentar de forma simultánea:

1. Positividad del HBsAg.
2. HBeAg negativo.
3. HBV DNA sérico superior a 10^{4-5} copias/ml.
4. Elevación persistente o intermitente de las transaminasas.

Estos pacientes se caracterizan por su peculiar distribución geográfica (sobre todo en la cuenca mediterránea) y la

mayor probabilidad de ser genotipo D. Desde el punto de vista clínico, las variantes del pre-core/core se han asociado a cuadros más agresivos de la enfermedad, aunque también se han detectado en pacientes con una enfermedad hepática leve.

Manifestaciones clínicas

El espectro de las manifestaciones clínicas producido por la infección por el VHB es muy variable, puede ser asintomático, agudo, crónico y en ocasiones con una evolución fulminante.

Aguda

La forma clínica clásica consta de varios periodos:

1. Periodo de incubación del virus de 4-26 semanas, con una media de 6-8 semanas.

2. Periodo prodrómico, es aquel que se desarrolla desde el inicio de los síntomas hasta la aparición de la ictericia, suele durar de 3 a 5 días, pero en ocasiones este no está presente. Se caracteriza por la aparición de astenia, anorexia, náuseas y vómitos, dolor en hipocondrio derecho, diarrea y, en ocasiones, fiebre.

3. Periodo de estado, se suele identificar por la aparición de coluria y acolia/hipocolia, por eso en ocasiones pasa desapercibido en las hepatitis anictéricas. Cuando el paciente desarrolla ictericia, identificada por el color amarillento de piel y mucosas, su estado general suele mejorar, desapareciendo los síntomas prodrómicos; sin embargo, la astenia suele permanecer. La ictericia suele durar entre 2-6 semanas.

El periodo de convalecencia se presenta una vez desaparecida la ictericia.

A nivel bioquímico, se produce una hiperbilirrubinemia, un aumento de las enzimas de citólisis predominando la ALT sobre la AST que pueden estar hasta 20-40 veces por encima de la normalidad.

Otras formas clínicas son la hepatitis aguda anictérica, colestásica, prolongada y grave.

Fulminante

Alrededor del 1% de los casos de infección por el VHB puede evolucionar a hepatitis fulminante, esto es más frecuente en los casos en los que se asocia una coinfección por el virus de la hepatitis D.

Se debe a una necrosis masiva o submasiva del parénquima hepático y la sintomatología es la característica de una insuficiencia hepatocelular, destacando las náuseas, vómitos, signos de encefalopatía hepática, coagulopatía, etc.

La muerte sin trasplante hepático ronda el 80% y suele deberse a hipoglucemia, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal o edema cerebral.

Estos pacientes deben ser trasladados y manejados en hospitales de referencia con unidad de trasplante hepático.

Crónica

La mayoría de los pacientes con hepatitis crónica están asintomáticos y la enfermedad se identifica al explorar al paciente por otro motivo, como un examen de salud, una donación

voluntaria de sangre o alguna enfermedad intercurrente. La elevación de las transaminasas es el dato que suele revelar la existencia de una enfermedad hepática.

Manifestaciones extrahepáticas

Durante la infección por el VHB se producen una serie de manifestaciones extrahepáticas en las diferentes fases de la enfermedad. Algunas de estas manifestaciones se deben a la formación de inmunocomplejos formados por antígenos víricos, anticuerpos y complemento.

Las más frecuentes son las artralgias, artritis y un exantema cutáneo de tipo urticariforme.

Existen complicaciones menos frecuentes debidas al mismo mecanismo patogénico como la glomerulonefritis extramembranosa, la poliarteritis nodosa, la pleuritis exudativa y la acrodermatitis infantil papular de Gianotti-Crosti que se asocia típicamente a la hepatitis B anictérica.

Evolución/complicaciones

El riesgo de la cronificación de una infección por el VHB depende de varios factores, fundamentalmente del estado de inmunocompetencia del sujeto. Se sabe que la cronificación en sujetos inmunocompetentes es del 5%, siendo mayor en pacientes con diferentes estados de inmunodeficiencia como el VIH, sometidos a inmunodiálisis o en tratamiento con inmunosupresores, quimioterapia, etc.

Además, la edad de adquisición de la enfermedad es un factor fundamental como ya hemos explicado anteriormente.

Otro factor pronóstico es el desarrollo de ictericia, las hepatitis anictéricas tienen un mayor riesgo de cronificación.

Una vez desarrollada una hepatitis crónica por el VHB y como se comenta a lo largo de toda la actualización, el principal riesgo en estos pacientes es la evolución a cirrosis hepática y de ella a una cirrosis descompensada y desarrollo de CHC.

Dado el amplio espectro de la enfermedad y la variabilidad entre pacientes, la evolución de los sujetos con una infección crónica por el VHB es muy cambiante.

Se estima que la progresión de estos sujetos, a cinco años, es la siguiente⁶: hepatitis crónica a cirrosis (10-20%); cirrosis compensada a desarrollo de descompensación hepática (20-30%) y cirrosis compensada a aparición de CHC (5-15%).

Diagnóstico

El diagnóstico de la hepatitis aguda por el VHB se basa en la clínica por un inicio agudo de los síntomas y un antecedente

epidemiológico de exposición, una alteración bioquímica, fundamentalmente una hiperbilirrubinemia y alteración de las transaminasas.

Pero el punto más importante en el diagnóstico de la hepatitis por el VHB es el serológico (tabla 3).

Los marcadores serológicos de la infección por el VHB son HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe y anti-HBc IgM e IgG.

El marcador más importante de infección es la positividad para el HBsAg, no obstante, este nos puede inducir a error en determinadas ocasiones, como sucede en los casos de hepatitis B aguda que ya han depurado el HBsAg (desaparece muy precozmente en el 5-10% de los casos), o en los casos de hepatitis causada por otro agente en un portador crónico de HBsAg. Por esta razón, es conveniente investigar en el suero la presencia de IgM anti-HBc, que se halla en títulos elevados en la hepatitis aguda B pero no en los portadores crónicos.

Durante la infección aguda, aparecen anticuerpos anti-HBc inicialmente IgM e IgG 1-2 semanas después de la aparición del HBsAg y en el mismo momento en que aparece una elevación de las transaminasas y comienzan los síntomas de infección aguda.

Los anticuerpos contra el HBcAg (anti-HBc) de clase IgM se mantendrán durante 3-12 meses, los IgG persisten durante toda la vida.

Si la enfermedad sigue un curso favorable, desaparece el HBeAg y el DNA en suero, esto se produce semanas antes de la desaparición del HBsAg. El anticuerpo contra el HBsAg (anti-HBs) no suele detectarse durante la fase de enfermedad activa, aunque haya desaparecido el HBsAg, sino que se identifica semanas más tarde, de modo que existe un período después de la resolución de una hepatitis B durante el cual no se detecta ninguno de los dos marcadores (período ventana).

La positividad del HBsAg 3 meses después del diagnóstico es un factor pronóstico de desarrollo de infección crónica, su persistencia tras 6 meses es indicativa de cronificación.

La presencia de anti-HBs confiere inmunidad, aparece en personas vacunadas pero también en aquellas con una infección pasada acompañada siempre de anti-HBc. En el 5-12% con infección pasada, el anti-HBc puede aparecer en solitario sin anti-HBs. La mayoría de estos pacientes con anti-HBc aislados permanece con DNA detectable en el tejido hepático, esta situación es denominada infección oculta.

En los pacientes infectados por la mutante *core* defectiva nunca se detecta HBeAg, sino anti-HBe durante toda la enfermedad.

TABLA 3
Diagnóstico serológico

| Estado de la infección | HBsAg | Anti-HBs | IgG anti-HBc | IgM anti-HBc | HBeAg | Anti-HBe | DNA VHB |
|-------------------------------|-------|----------|--------------|--------------|-------|----------|---------|
| Vacunación | - | + | - | - | - | - | - |
| Infección aguda | + | - | + | + | + | - | + |
| Infección aguda en resolución | + | - | + | + | - | + | - |
| Infección resuelta | - | + | + | - | - | - | - |

La detección de DNA vírico indica actividad replicativa vírica. La detección suele realizarse por rt-PCR, en la mayoría de los casos con un límite inferior de detectabilidad de 10-20 UI/ml.

En los últimos años, han aparecido diferentes *kits* comerciales de detección de HBsAg, con un importante papel, correlacionando su nivel con la actividad de transcripción del DNA covalente cerrado circular (cccDNA) presente en los hepatocitos fundamentalmente en pacientes con HBeAg positivo. Además son un factor predictor de respuesta al interferón y puede ser usado en pacientes con hepatitis crónica HBeAg negativos con transaminasas persistentemente normales como predictor de progresión hepática, diferenciándolos de los pacientes portadores inactivos^{13,14}.

Tratamiento

En la hepatitis aguda por el VHB no se suele requerir tratamiento farmacológico específico, el manejo es de soporte y solo requieren tratamiento antivírico las hepatitis agudas graves.

En los pacientes con hepatitis crónica por el VHB se deben aconsejar medidas preventivas de la transmisión del virus y promover un estilo de vida saludable limitando la ingesta etílica.

El objetivo del tratamiento en la hepatitis crónica por el VHB es mejorar la supervivencia mediante la prevención de la progresión de la enfermedad a una cirrosis, cirrosis descompensada, enfermedad hepática en fase terminal, CHC y muerte.

Este objetivo se puede conseguir a través del control de la replicación vírica y por tanto del desarrollo de daño hepático, disminuyendo el riesgo de desarrollo de cirrosis y de CHC, especialmente en hígados no cirróticos¹⁵.

Sin embargo, la infección hoy en día no puede erradicarse del todo por la permanencia de DNA circular covalente en el núcleo de los hepatocitos y la integración del genoma vírico en el genoma del huésped con el consiguiente efecto oncogénico y el riesgo de desarrollo de CHC.

Las indicaciones de tratamiento en pacientes con hepatitis crónica ya sea HBe Ag positivo o negativo son la combinación de los siguientes criterios: carga vírica por encima de 2.000 UI/ml, niveles de ALT por encima del límite superior de la normalidad y daño hepático significativo valorado a través de biopsia hepática o métodos no invasivos (elastografía hepática).

Las indicaciones para el tratamiento deben tener en cuenta también la edad, el estado de salud, los antecedentes familiares de CHC o cirrosis y las manifestaciones extrahepáticas.

Consideraciones especiales

Inmunotolerantes: los pacientes HBeAg positivos de menos de 30 años de edad con niveles de ALT persistentemente normales y un nivel elevado de DNA del VHB, sin ningún signo de hepatopatía y sin antecedentes familiares de CHC o cirrosis no requieren un tratamiento inmediato.

Los pacientes HBeAg negativos con unos niveles de ALT persistentemente normales (determinaciones de ALT al menos cada 3 meses durante al menos 1 año) y unos niveles de DNA de VHB superiores a 2.000 pero inferiores a 20.000 UI/ml, sin ningún signo de hepatopatía, no requieren una biopsia hepática o tratamiento de forma inmediata, según la guía clínica de la *European Association for the Study of the Liver*. No obstante, la guía española de la Asociación Española para el Estudio del Hígado es algo más prudente y recomienda la evaluación de la fibrosis hepática mediante biopsia o fibroscan, siendo esta fibrosis determinante para evaluar la necesidad de tratamiento.

Los pacientes con cirrosis hepática compensada o no, independientemente del resto de criterios, son candidatos a tratamiento antivírico inmediato.

En la actualidad disponemos de varios tratamientos para la hepatitis crónica VHB: interferón pegilado (PEG-INF) y 6 análogos de nucleós(t)idos.

Interferón

En cuanto al tratamiento con interferón, sus principales ventajas teóricas son la ausencia de resistencias y la posibilidad de un control de tipo inmunitario de la infección por el VHB, que brinda la oportunidad de obtener una respuesta virológica sostenida sin tratamiento y la posibilidad de pérdida del HBsAg en los pacientes que alcanzan y mantienen un DNA de VHB indetectable y, por lo tanto, realizar un tratamiento de duración finita. Por otra parte, los efectos secundarios frecuentes y la necesidad de administración por inyección subcutánea son los principales inconvenientes del tratamiento. Está contraindicado en los pacientes con cirrosis descompensada o con una enfermedad autoinmune, en los pacientes con psicosis o depresión grave no controladas y en las mujeres durante el embarazo¹⁶.

Son factores de buena respuesta al interferón en pacientes con HBeAg positivo la importante elevación de ALT, las bajas concentraciones de DNA vírico y el genotipo A¹⁷.

Análogos de nucleós(t)idos

En cuanto a los análogos de nucleós(t)idos y en concreto dos de ellos que son los más usados, entecavir (análogo nucleósido) y tenofovir (análogo nucleótido) son inhibidores potentes del VHB, con una alta barrera para la resistencia^{18,19}. Estos fármacos se administran una vez al día, son seguros, su dosis debe ajustarse a la función renal y pueden usarse con fiabilidad en monoterapia como tratamiento de primera línea¹⁶.

Terapias inmunomoduladoras

En la actualidad, están surgiendo nuevas terapias inmunomoduladoras gracias a un mayor conocimiento de la respuesta inmune ante una infección por el VHB. Estos esquemas terapéuticos se basan en que el aclaramiento total del virus se puede conseguir asociando a los análogos de nucleós(t)idos agentes que restauren la función de las células T a través de la manipulación de las rutas inhibitorias que «agotan» a las mismas. Estos tratamientos son vacunas, agonistas de IFN y TLR. Este concepto se ha probado en modelos animales tratados con entecavir asociado a una terapia secuencial de va-

cunación y anti-PD-L1²⁰. Por otra parte, se están desarrollando antiviricos directos de nueva generación capaces de completar los efectos de los análogos de nucleósidos, actuando en diferentes puntos del ciclo vital del VHB, con el objetivo de la erradicación del cccDNA que debe ser el principal objeto de una terapia antivírica ideal²¹.

Vacunación

La prevención de la infección por el virus de la hepatitis B incluye una serie de medidas que eviten la infección y propagación del virus y la inmunoprofilaxis tanto pasiva como activa.

En los pacientes con VHB, se debe recomendar no compartir útiles de aseo personal como cepillo de dientes, maquinilla de afeitar, cortaúñas o toallas.

Un aspecto que ha disminuido de una manera importante los nuevos casos de hepatitis B es la esterilización de material médico y quirúrgico no desechable y, en la medida de lo posible, utilizar instrumental de un solo uso, evitando la administración de viales multidosis.

En el grupo de usuarios de drogas por vía parenteral, los programas educativos dirigidos a evitar compartir jeringuillas han sido muy útiles en esta población de riesgo.

La inmunización pasiva consiste en el uso de preparados de gammaglobulina que contienen anticuerpos protectores contra cada agente vírico. El efecto preventivo es de breve duración (semanas) y persiste mientras persista una tasa adecuada de anticuerpos en la sangre.

Consiste en preparados de gammaglobulina elaborados a partir del plasma de personas con títulos altos de anti-HBs (gammaglobulina antihepatitis B). Se administra en situaciones de posexposición, a las personas que carecen de marcadores serológicos del VHB después de la inoculación parenteral accidental con material contaminado (personal sanitario) y a los recién nacidos de madres con HBsAg. La gammaglobulina debe administrarse antes de transcurridas 12 horas del contacto. En los adultos se administra en dos dosis de 5 ml, con un intervalo de 4 semanas y, a los recién nacidos, en una dosis única de 0,5 ml, seguida de una pauta de vacuna antihepatitis B. Por tanto, los recién nacidos de mujeres HBsAg positivas deben ser protegidos mediante una pauta de gammaglobulina específica y vacunación desde las primeras horas de vida.

La incidencia de nuevos casos de infección ha disminuido, fundamentalmente en los países desarrollados, gracias a la implementación de programas de vacunación²².

La vacuna de la hepatitis B ha sido incorporada a los programas de vacunación sistemática. Es recomendable también su administración en población de riesgo, que incluye personal sanitario, pacientes en hemodiálisis periódica, hemofílicos, cónyuges de pacientes con infección crónica por el VHB, personas sexualmente muy activas y drogadictos.

Los pacientes con hepatitis crónica C son también un grupo de pacientes en quienes es conveniente administrar las vacunas de la hepatitis A y B, ya que se ha demostrado que una hepatitis aguda sobre una hepatitis crónica comporta un mayor riesgo de hepatitis fulminante.

Otras hepatitis víricas

Virus de la hepatitis A

Pertenece al género *Heparnavirus*, contiene un RNA lineal y un único antígeno (HAAg).

El virus se excreta por la bilis y está presente en las heces de los pacientes infectados al final del período de incubación y los primeros días después de la aparición de los síntomas.

Las personas infectadas desarrollan de manera precoz anticuerpos contra el HAAg (anti-VHA) de clase IgM y de clase IgG. Los IgM anti-VHA permanecen durante toda la fase aguda de la enfermedad y persisten entre 3 y 12 meses después de la curación. Los anticuerpos de clase IgG permanecen indefinidamente y confieren inmunidad.

La transmisión del VHA se produce por vía fecal-oral, ya sea por contacto persona a persona o por contaminación de agua o alimentos con materias fecales que contienen virus (brotes epidémicos).

No se han identificado portadores crónicos del VHA, por lo que la infección se transmite solo a partir de personas con infección aguda.

En los países mediterráneos, la hepatitis A ha dejado de ser una enfermedad de la infancia para afectar más bien a los adultos jóvenes, ya que menos del 20% de las personas de 20 años tienen anti-VHA, indicativo de una infección pasada.

En los países más desarrollados, la infección es menos prevalente, de modo que existe una gran proporción de adultos predispuestos (anti-VHA-negativos), en Alemania son seropositivos el 12 y el 19% de los niños y adultos respectivamente²³.

La clínica de la hepatitis aguda A es similar a la expuesta en la hepatitis aguda por VHB, siendo típica en ella la aparición de fiebre de hasta 39°C de 1 o 2 días de duración.

Como peculiaridad es frecuente la aparición de una hepatitis colestásica con coluria intensa, acolia y prurito, sobre todo en adultos.

A pesar del carácter agudo de la enfermedad, se estima que la recaída de estos pacientes es de un 5-8%. En caso de sobreinfección por el VHA en pacientes con otra hepatopatía crónica, esta puede ser grave²⁴. Los casos de hepatitis fulminante son muy infrecuentes, siendo algo más frecuente en adultos.

La principal actuación que podemos llevar a cabo en la hepatitis A es la prevención de nuevos casos a través de medidas higiénico-dietéticas, medidas sanitarias de control de los suministros de agua, etc.

La vacunación frente a la hepatitis A está indicada en enfermedades hematológicas, VIH, hepatopatía crónica, prácticas sexuales de riesgo, usuarios de drogas por vía parenteral, contacto con casos importados o familiares infectados, trabajadores en laboratorios con primates infectados, viajeros a áreas endémicas y fibrosis quística.

La vacuna parece ser igual de efectiva que la inmunoglobulina en la profilaxis postexposición²⁵, recomendándose tras la exposición, sobre todo en menores de 40 años²⁶.

Virus de la hepatitis D

Es un virus de la familia de los *Flavivirus* defectivo que requiere del VHB para su replicación y expresión. El virión (agente delta) es una partícula esférica de 37 nm, recubierta por HBsAg, cuyo interior contiene antígeno D (HDAg) y una molécula de RNA de 1,7 kb.

Existen 8 genotipos víricos con una diferente distribución geográfica²⁷. Son zonas endémicas la Amazonia, África central, Mediterráneo oriental y Asia central.

El genotipo 1 parece el más desfavorable, con un mayor riesgo de progresión a cirrosis, hepatocarcinoma y muerte, además de una mayor tasa de evolución a hepatitis aguda fulminante²⁸.

El reservorio de la infección son los pacientes infectados (15-20 millones de portadores VHD a nivel mundial) y el vehículo de transmisión son la sangre y las secreciones sexuales (semen y secreción vaginal). La transmisión suele ser parenteral (países desarrollados), horizontal (países subdesarrollados), sexual o vertical (mucho mas raro)²⁸.

La infección por el VHD se puede dar en dos circunstancias: una coinfección por el VHB y VHD o bien una sobreinfección por el VHD en un paciente portador del HBsAg. En el caso de la coinfección, suele producir una hepatitis aguda autolimitada, habitualmente con resolución hacia la curación, aunque puede manifestarse como una hepatitis fulminante (5%). La cronificación de la enfermedad se produce en un 2% de los pacientes. La eliminación del VHB impide la persistencia de la infección delta y determina la curación²⁸.

En la sobreinfección por el VHD, la cronificación de la enfermedad se da en más del 90% de los casos. En un 5% de los casos la evolución puede ser a una hepatitis fulminante, mientras que en solo en un 2% la infección se autolimita²⁹.

El diagnóstico de la infección por el virus delta depende en gran medida de la serología del VHB; si se produce una coinfección, el diagnóstico se establece al detectar de forma simultánea anti-HBs IgM y cualquier marcador del delta. Por el contrario, en la sobreinfección por el virus delta, el anti-HBs IgM es negativo.

Es muy importante cribar la infección por el VHD a los pacientes portadores del HBsAg.

Una vez desarrollada una hepatitis crónica por el VHD, su evolución es 2-3 veces más rápida que una hepatitis crónica por el VHB aislado. A los 5-10 años, el 40-80% habrá desarrollado una cirrosis hepática y un 50% de estos, a su vez, en 5-10 años aproximadamente, habrá desarrollado alguna complicación con la consiguiente mortalidad, riesgo de desarrollo de CHC o realización de trasplante hepático²⁹.

Las principales medidas de control de la enfermedad recomendadas por la Organización Mundial de la Salud son: vacunación universal contra el VHB, cribado de sangre y productos sanguíneos para transfusión, cribado de mujeres embarazadas, uso de jeringuillas y material médico desechables, intercambio de jeringuillas en usuarios de drogas por vía parenteral y promover el uso del preservativo³⁰.

El tratamiento del VHD es poco efectivo. El único tratamiento que ha demostrado cierta eficacia es interferón administrado durante 48 semanas, siendo útil en una minoría de los pacientes, presentando respuesta vírica sostenida a las 24 se-

manas solo el 25-30% de los pacientes³¹, estudios posteriores han demostrado recaídas víricas tardías en pacientes con carga vírica negativa a las 24 semanas postratamiento, demostrando una curación solo en el 15% de los casos³². Los análogos de los nucleós(t)idos activos frente al VHB no parecen eficaces en esta infección.

Actualmente se están investigando otras posibles dianas de tratamiento como los inhibidores de la prenilación o de la entrada del virus³³.

Virus de la hepatitis E

Pertenece a la familia de los calcivirus, su genoma está compuesto por una cadena simple de RNA. El diagnóstico etiológico se basa en la detección de anticuerpos IgG e IgM del virus. La presencia de IgM del virus o RNA vírico permite el diagnóstico de hepatitis aguda.

La transmisión es fecal-oral. Se ha observado en forma de brotes epidémicos por consumo de agua contaminada en el subcontinente Índico, el Sudeste Asiático, África oriental, occidental y del norte y en México, donde esta forma de hepatitis es endémica. En los países desarrollados se observan casos esporádicos en individuos procedentes de áreas endémicas y también casos autóctonos, atribuidos algunos de ellos, pero no todos, a la ingestión de carne o residuos de cerdos, animales en los cuales la hepatitis E se considera una zoonosis.

El período de incubación es de unas 6 semanas²⁻⁹. La forma icterica suele ocurrir en jóvenes y adultos, de 15 a 40 años, y determina una alta mortalidad (20%) en mujeres embarazadas, en ocasiones en forma de hepatitis fulminante.

La hepatitis E es autolimitada en los sujetos inmunocompetentes, pero puede cronificarse en inmunodeprimidos, especialmente en los pacientes que han sido sometidos a trasplante, pacientes con infección por el VIH no controlados y neoplasias hematológicas en tratamiento quimioterápico, en un tercio de estos pacientes se produce el aclaramiento espontáneo del virus tras la reducción de la inmunosupresión³⁴. En algunos casos, con ausencia de respuesta tras la disminución de la inmunosupresión, pueden responder adecuadamente al tratamiento con ribavirina.

Varias vacunas se han desarrollado para esta enfermedad aún en fase III de ensayo clínico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado.

Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
 - ✓ Ensayo clínico controlado
 - ✓ Epidemiología
 - ✓ Artículo de revisión
 - ✓ Guía de práctica clínica
1. ●● Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. 2015;386(10003):1546-55.
 2. ●● Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128.
 3. Beasley RP. Rocks along the road to the control of HBV and HCC. *Annals Epidemiol*. 2009;19(4):231-4.
 4. Treppe C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2014;384(9959):2053-63.
 5. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet*. 1981;2(8256):1129-33.
 6. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol*. 2008;48(2):335-52.
 7. Chan HL, Hui AY, Wong ML, Tse AM, Hung LC, Wong VW, et al. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2004;53(10):1494-8.
 8. Lok AS, Lai CL, Wu PC, Leung EK, Lam TS. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*. 1987;92(6):1839-43.
 9. Fattovich G, Olivari N, Pasino M, D'Onofrio M, Martone E, Donato F. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut*. 2008; 57(1):84-90.
 10. Simonetti J, Bulkow L, McMahon BJ, Homan C, Snowball M, Negus S, et al. Clearance of hepatitis B surface antigen and risk of hepatocellular carcinoma in a cohort chronically infected with hepatitis B virus. *Hepatology*. 2010;51(5):1531-7.
 11. Liu J, Lee MH, Batrla-Utermann R, Jen CL, Illoeje UH, Lu SN, et al. A predictive scoring system for the seroclearance of HBsAg in HBeAg-seronegative chronic hepatitis B patients with genotype B or C infection. *J Hepatol*. 2013;58(5):853-60.
 12. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2001;34(4 Pt 1):617-24.

13. Chan HL, Thompson A, Martinot-Peignoux M, Piratvisuth T, Cornberg M, Brunetto MR, et al. Hepatitis B surface antigen quantification: why and how to use it in 2011 - a core group report. *J Hepatol*. 2011;55(5):1121-31.
14. Martinot-Peignoux M, Carvalho-Filho R, Lapalus M, Netto-Cardoso AC, Lada O, Batrla R, et al. Hepatitis B surface antigen serum level is associated with fibrosis severity in treatment-naïve, e antigen-positive patients. *J Hepatol*. 2013;58(6):1089-95.
15. ●● Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *New England J Med*. 2004;351(15):1521-31.
16. ●● Guidelines ECP. Management of chronic hepatitis b virus infection. 2012. [Consultado 18 de Julio de 2015]. Disponible en: <http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/management-of-chronic-hepatitis-b-virus-infection>
17. Wong GL, Chan HL, Wong VW. Reply: To PMID 24519364. *Hepatology*. 2014;60(5):1797-8.
18. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, De Man RA, Krastev Z, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2011;140(1):132-43.
19. Chang TT, Lai CL, Kew Yoon S, Lee SS, Coelho HS, Carrilho FJ, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010;51(2):422-30.
20. ● Liu J, Zhang E, Ma Z, Wu W, Kosinska A, Zhang X, et al. Enhancing virus-specific immunity in vivo by combining therapeutic vaccination and PD-L1 blockade in chronic hepatitis B infection. *PLoS pathogens*. 2014;10(1):e1003856.
21. ● Ferrari C. HBV and the immune response. *Liver Int*. 2015;35Suppl1:121-8.
22. Rantala M, van de Laar MJ. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe - a review. *Euro Surveill*. 2008;13(21): pii: 18880.
23. Krumbholz A, Neubert A, Girschick H, Huppertz HI, Kaiser P, Liese J, et al. Prevalence of antibodies against hepatitis A virus among children and adolescents in Germany. *Med Microbiol Immunol*. 2013;202(6):417-24.
24. Pramoolsinsap C, Poovorawan Y, Hirsch P, Busagorn N, Attamasirikul K. Acute, hepatitis-A super-infection in HBV carriers, or chronic liver disease related to HBV or HCV. *Ann Trop Med Parasitol*. 1999;93(7):745-51.
25. Victor JC, Monto AS, Surdina TY, Suleimenova SZ, Vaughan G, Nainan OV, et al. Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. *New Engl J Med*. 2007;357(17):1685-94.
26. Freeman E, Lawrence G, McNulty J, Tobin S, MacIntyre CR, Torvaldsen S. Field effectiveness of hepatitis A vaccine and uptake of post exposure prophylaxis following a change to the Australian guidelines. *Vaccine*. 2014;32(42):5509-13.
27. ● Olivero A, Smedile A. Hepatitis delta virus diagnosis. *Semin Liver Dis*. 2012;32(3):220-7.
28. ● Alfaïate D, Deny P, Durantel D. Hepatitis delta virus: From biological and medical aspects to current and investigational therapeutic options. *Antiviral Research*. 2015;122:112-29.
29. Farci P, Niro GA. Clinical features of hepatitis D. *Semin Liver Dis*. 2012;32(3):228-36.
30. Rizzetto M. Hepatitis D: thirty years after. *J Hepatol*. 2009;50(5):1043-50.
31. Heidrich B, Manns MP, Wedemeyer H. Treatment options for hepatitis delta virus infection. *Curr Infect Dis Rep*. 2013;15(1):31-8.
32. Heidrich B, Yurdaydin C, Kabacam G, Zachou K, Bremer B, Dalakos GN, et al. Long-term follow-up after Peg-IFNα2a-based therapy of chronic hepatitis delta. *J Hepatol*. 2013;58:S20.
33. Noureddin M, Gish R. Hepatitis delta: epidemiology, diagnosis and management 36 years after discovery. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014;16(1):365.
34. ● Murali AR, Kotwal V, Chawla S. Chronic hepatitis E: A brief review. *World J Hepatol*. 2015;7(19):2194-201.