

entre los 10 y los 30 años, como se mencionó antes. La tasa de seroconversión del HBeAg es de 10-20% por año y se caracteriza, casi siempre, por un aumento abrupto de la ALT (alanino amino transferasa) que, probablemente, implique un aumento igualmente súbito en la lisis de hepatocitos infectados mediada la vía inmunológica.

La edad avanzada, el género femenino y la elevación de la ALT son factores predictivos de una tasa mayor de seroconversión. Las exacerbaciones bioquímicas que se dan, en esta fase, suelen ser asintomáticas pero con cierta frecuencia, pueden simular una hepatitis aguda y confundirse con una infección aguda, máxime que los títulos de anti-core IgM se elevan simultáneamente. Este fenómeno es más frecuente en hombres.

Estado de portador inactivo

Este es el estado de la mayoría de los pacientes infectados crónicamente por virus B. Sufren seroconversión y permanecen HBeAg negativo y anti-e positivo, con transaminasas normales y bajos niveles de ADN viral (ADNccc). El curso de esta fase es benigno, por lo general, pero depende en gran parte, de la severidad y duración de la hepatitis antes de llegar al estado de portador inactivo. Hasta un 20% de los individuos pueden reactivar replicación viral con elevación de ALT e incluso reconversión a HBeAg positivo.

Hepatitis crónica HBeAg negativo

Algunos pacientes persisten con elevación de ALT y altos niveles de ADN viral, luego de la seroconversión de HBeAg. La mayoría tiene mutaciones en la regiones promotoras del core y precore que truncan la producción del antígeno Ag. Generalmente, son pacientes de una edad mayor, hombres y con enfermedad hepática más severa. Pareciera representar, esta fase, una etapa tardía en la evolución de la infección crónica por virus B, en donde los pacientes tienen mayor y más severa necroinflamación hepática y mucho más bajas tasas de remisión sostenida.

Resolución del la infección crónica

Entre 0.5 y 2% de los portadores crónicos aclaran el HBsAg por año y seroconvierten a HBsAc. Tienden a una mejor evolución que sus contrapartes no seroconvertidas sin embargo, algunos de estos individuos pueden, aún así, desarrollar carcinoma hepatocelular por lo que la vigilancia periódica debe mantenerse independientemente del estado del HBsAg.

Lecturas recomendadas

- Lee J. Locarni S. Hepatitis B virus: patogénesis, viral intermediates, and viral replication. *Clinics in Liver Disease* 2004; 301-20.
- Ganem D. Prince A. Hepatitis B Virus Infection Natural History and Clinical Consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118-29.
- Befeler A. Di Bisceglie A. Hepatitis B. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 617-632.
- Huang MA. Lok ASF. Natural History of Hepatitis B and Outcomes after Liver Transplantation. *Clin Liver Dis* 2003; 521-36.
- Buccolo L. Viral Hepatitis. *Clinics in Family Practice*. 2005: 105-115.

Hepatitis B-cuadro clínico (Hepatitis B-clinical history)

Jorge Patiño-Masís.

Resumen: Las manifestaciones clínicas de la hepatitis viral tipo B tienen un amplio abanico de presentaciones, dependiendo de muchos factores, algunos desconocidos y otros, perfectamente 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 viral por virus B 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.

Descriptores: hepatitis viral aguda, hepatitis fulminante, hepatitis sub aguda, hepatitis crónica persistente, hepatitis crónica activa

Abstract: The clinical manifestations of hepatitis B has a wide spectrum of presentations that depend on many factors, some are unknown and others very well identifiable: virus subtypes, genetic characteristics of the host, immunological status at the time of inoculation, viral burden, and entrance pathway of such inoculation, among others. The clinical case of acute and chronic hepatitis type B, can show either unspecific symptoms without jaundice or a severe case of jaundice and encephalopathy. The hepatitis B that manifests for the first time is classified as acute hepatitis and fulminant

Patólogo, Hospital Clínica Católica.

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/7-9
Acta Médica Costarricense, ©2008
Colegio de Médicos y Cirujanos

hepatitis. The non-acute hepatitis type B is classified as sub acute or prolonged hepatitis, persistent chronic hepatitis and active chronic hepatitis.

Key words: acute viral hepatitis, fulminant hepatitis, sub acute hepatitis, persistent chronic hepatitis, active chronic hepatitis.

Hepatitis viral aguda por virus de hepatitis B

Tiene un período de incubación de 15 a 45 días, completamente asintomático, que se continúa por un período prodrómico de 3 a 7 días, 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 3-4 veces las normales, raramente por encima de 400U/L.

Durante el período de estado agudo, la sintomatología del cuadro prodrómico se exacerba, aumentando, principalmente, la astenia y la hiporexia y aunque la fiebre está presente, raramente pasa de 38°C. Se inicia entonces la fase icterica de la enfermedad, con coluria, hipocolia, tanto más importante cuanto más colestásico sea el comportamiento clínico. Paralelamente, se alteran las pruebas de funcionamiento hepático, con aumentos progresivos de las transaminasas, que suelen llegar a niveles entre 1000 y 3000U./L., dependiendo 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. Igualmente, se elevan la fosfatasa alcalina hepática 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, como veremos más adelante.

En la evolución clínica típica, el período de estado agudo dura de 4 a 6 semanas y paulatinamente, la sintomatología va cediendo y las pruebas de función hepática se van normalizando simultáneamente, aunque con frecuencia una vez que se normalizan las transaminasas, el paciente puede continuar con leve aumento en las bilirrubinas, la fosfatasa alcalina y la GGT, conforme el colangiolo “se abre” y se normaliza el flujo biliar en el polo colangiolar del hepatocito. Al final de este período de estado, es cuando desaparece el HBsAg y el HBe, sube el Anti-HBsAg y la gamma globulina, todos estos marcadores de seroconversión y curación de la enfermedad. Este es el comportamiento del 80 al 90 % de los casos detectables clínicamente, con una evolución natural hacia la curación espontánea de la enfermedad.

Hepatitis fulminante

Es la forma más catastrófica de la enfermedad y generalmente fatal (92%). 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, a veces superiores a las 4000U./L., aunque no es excepcional que el paciente entre en encefalopatía y las transaminasas se mantengan casi normales, 2 a 3 veces por encima de lo normal. En este caso, el cuadro es tan aparatoso, que se produce una muerte aguda y masiva de los hepatocitos y no queda tiempo para que se alteren las pruebas de función hepática. Como anotamos arriba, la evolución es fatal, en horas o pocos días, y las terapias de soporte ayudan poco a la sobrevida del paciente y la única oportunidad es el trasplante hepático en agudo, cuando hay disponibilidad del mismo.

Esta forma fulminante de la enfermedad puede presentarse, como primera manifestación del período de estado o como una complicación final de una hepatitis crónica activa y la información científica más reciente hace hincapié en que dicha evolución depende más de la reacción antígeno-anticuerpo y fenómenos de inmunidad celular a nivel de la membrana del hepatocito, por una hiperreactividad inmunológica del huésped, más que de la carga viral de la inoculación o del subgrupo viral.

Hepatitis subaguda

No todos los hepatólogos están de acuerdo en usar este término y algunos prefieren hablar de “hepatitis viral aguda prolongada”, en cuyo caso el paciente continúa con sintomatología muy leve o nula, pero con alteraciones de las pruebas de función hepática por más de 8 semanas del inicio del cuadro clínico. Más del 60% de estos casos pasan a la forma crónica, pues el paciente no logra seroconvertir y persiste con el antígeno de superficie (HBsAg) y el marcador de replicación viral (HBe). Cuando los marcadores virales y las pruebas de función hepática no logran esclarecer si el paciente está en la forma prolongada de la enfermedad o si ya pasó al estado de hepatitis crónica activa, hay que acudir a la biopsia hepática, que contribuye, en parte, a dilucidar el diagnóstico: la presencia de necrosis paracelular y alteraciones de la arquitectura sinusoidal y persistencia de necrosis hepatocitaria, además del infiltrado inflamatorio parenquimatoso y portal, son marcadores de cronicidad.

Hepatitis crónica persistente

Es prácticamente un concepto histológico más que clínico, pues el paciente suele estar totalmente asintomático, pero con alteraciones leves en los niveles de transaminasas (4 a 6 veces lo normal), sin hepatomegalia o muy leve y blanda y la histología hepática solo demuestra diferentes grados de infiltrado inflamatorio portal, sin necrosis paracelular. Todo esto corresponde a manifestaciones no típicas en la serología por hepatitis, como veremos en otro capítulo.

Hepatitis crónica activa

Puede ser la continuación de una hepatitis viral aguda, como ya se describió, pero a veces, es la primera manifestación de la enfermedad, en que el paciente no tuvo suficientes manifestaciones clínicas de la fase aguda y con mucha frecuencia no tiene recuerdo de la vía de inoculación del virus, el cual, subrepticamente, comenzó a replicarse en el hepatocito y pasa el período prodrómico y de estado agudo en forma totalmente asintomática y paulatinamente (raramente en meses, generalmente en años), pasa a la etapa crónica activa.

Con mucha frecuencia, el diagnóstico 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, generalmente muy leves (entre 70 y 200 UI), que inducen al médico a solicitar serología por hepatitis y entonces se encuentran el HBsAg y el HBe 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 500U/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 fosfatasa alcalina y la GGT.

Esta forma crónica puede durar años, tiene características histológicas y de marcadores virales bien establecidos, como serán analizados en otros capítulos y el camino final es la cirrosis hepática y eventualmente, el carcinoma hepatocelular, por las características oncogénicas de estos virus tipo B, 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, angiomas torácicos y síndrome de Silvestrini y Corda (atrofia testicular, ginecomastia, pérdida de la libido y el vello púbico en el hombre; atrofia mamaria, amenorrea, vello facial, y otros en la mujer).

En forma afortunadamente poco frecuente, la primera manifestación de una hepatitis crónica activa es la evolución fulminante final, que se presenta igualmente a una hepatitis fulminante superaguda, pero sobre un hígado previamente dañado por años, por una hepatitis crónica activa.

Lecturas recomendadas

- Tatovich G, Giustina G, Realdi G, Carrocher R, Schalm SW. Long term outcome of hepatitis B antigen-positive patients with compensated cirrhosis treated with interferon alfa. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *Hepatology* 1997;26:1338-1342.
- Mark W. Ruso, Jeffrey T. Wie, Michelle T. Thiny. Digestive and liver diseases. *Statistics* 2004. *Gastroenterology* 2004;26:1448-1453.
- Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;34:1225-1241.
- Khns M, McNamara A, Mason A, Campbel C, Perrillo R. Serum and liver hepatitis B virus DNA in chronic hepatitis B after sustained loss of surface antigen. *Hepatology* 1993;18: 1313-1318.
- J.D. Chen, C.J. Liu, P.H. Lee. Hepatitis B Genotypes correlate with tumor recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma. *Clin Gastr Hepatol* 2004, 2: 64-71.
- Lorient MA, Marcellin P, Walker F, Degott C. Persistence of hepatitis B virus DNA in serum and liver from patients with chronic hepatitis B after loss of HBsAg. *J Hepatology* 1997;27:251-258.

Quantificación del virus de Hepatitis B por la técnica PCR tiempo real

(Quantification of viral hepatitis type B using the real-time PCR technique)

Elizabeth Rojas-Cordero

Resumen: La técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha determinado, en la cuantificación de virus, un avance especial para el manejo de infecciones crónicas por virus, en especial, para HIV, virus de hepatitis B y C. La cuantificación en tiempo real se realiza en el ABI PRISM Sequence Detection System. Se amplifica, específicamente, el fragmento pb del genoma del virus de hepatitis B. Se recomienda el HBV PCR kit para la toma de la muestra., determinándose un protocolo para el almacenamiento de la misma. Es importante saber que el congelar las muestras o el almacenamiento prolongado disminuyen la sensibilidad del método. Se puede almacenar por años si es a una temperatura de -70° C. Tubos con heparina o pacientes heparinizado alteraran la determinación de la muestra. El límite inferior

Laboratorio de Biología Molecular, Hospital San Juan de Dios.

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/9-11
Acta Médica Costarricense, ©2008
Colegio de Médicos y Cirujanos