



Recibido: 12 de Marzo 2023 / Aceptado: 12 de Mayo 2023 / Publicado: 20 de Mayo 2024
Área: Medicina

CAPÍTULO 8

HEPATITIS B

Moscoso J., Parra M., Latacela M., Moncayo V.
DOI: 10.55204/pmea.80.c171

Juan Diego Moscoso Vintimilla 0000-0003-3801-5569 
juan.moscoso@ucacue.edu.ec

Mateo Isaac Parra Calderón 0000-0002-8752-3722 
mateo.parra@est.ucacue.edu.ec

María Cristina Latacela Bravo 0000-0002-4441-1931 
maria.latacela@est.ucacue.edu.ec

Verónica Cristina Moncayo Suárez 0000-0002-9294-5268 
veronica.moncayo@est.ucacue.edu.ec

Universidad Católica de Cuenca (UCACUE), Unidad Académica de Salud y Bienestar,
Av. de las Américas y Humboldt 010107, Cuenca, Ecuador.

INTRODUCCIÓN:

La hepatitis B es una enfermedad que como su nombre indica tiene como órgano diana el hígado, la misma está provocada por el virus de la hepatitis B (VHB), este es muy contagioso y se transmite por fluidos corporales infectados o mediante contacto con objetos contaminados. Al infectar a la persona puede provocar desde una infección aguda autolimitada hasta formas crónicas que se pueden presentar como: cirrosis, insuficiencia hepática o hepatocarcinoma. (1)

Existen varios tipos de hepatitis B que se clasifican según su duración y gravedad de las manifestaciones clínicas, están son las siguientes: hepatitis B aguda que dura de semanas a meses, hepatitis B crónica misma que persiste por un periodo superior a 6 meses y puede terminar en complicaciones a largo plazo como ya se mencionó previamente, también hay personas con hepatitis B crónica activa en las que el virus se continúa replicando y el paciente tiene fallo hepático progresivo a pesar de no desarrollar sintomatología. (2)

Sin embargo, en este capítulo, hablaremos de su forma aguda. Esta forma de la enfermedad se caracteriza por un inicio repentino de síntomas que pueden incluir fatiga, malestar general, ictericia (coloración amarillenta de la piel y los ojos), dolor abdominal y pérdida de apetito. Aunque la mayoría de las personas con hepatitis B aguda se

recuperan por completo sin tratamiento médico específico, en algunos casos puede provocar complicaciones graves, como insuficiencia hepática aguda, que requieren atención médica urgente (3).

En las siguientes secciones de este capítulo del libro, se explorarán más a fondo los aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de la hepatitis B aguda, así como su impacto en la salud pública y las estrategias de prevención.

Definición:

La hepatitis B es una enfermedad hepática infecciosa causada por el virus de la hepatitis B (VHB). Puede manifestarse como aguda, de curso corto y grave, o crónica, con infección a largo plazo. La transmisión del VHB se produce a través de cuatro vías de propagación: Sanguínea (drogadicto por vía intravenosa, transfusión), transmisión sexual, la perinatal o vertical y la horizontal (4).

Virología y etiología:

El virus de la hepatitis B (VHB) pertenece a la familia de los hepadnaviridae y se caracteriza por su estructura de ADN de doble cadena, posee una composición genómica muy compacta, con 3200 pares de bases dispuestas de forma circular. Su capacidad de persistencia está ligada a su ADN circular covalentemente cerrado (ADNccc), que sirve de molde para la transcripción dentro del núcleo celular infectado. Este proceso genera un ARN pregenómico (ARNpg) encapsulado por la polimerasa del VHB, que, a su vez, se somete a transcripción inversa por la ADN polimerasa del VHB, dando lugar a un ADN circular relajado parcialmente bicatenario (ADNrc). El genoma del VHB contiene cuatro marcos de lectura abiertos superpuestos responsables de la codificación de diversas proteínas víricas, como la proteína del núcleo del VHB (HBc), la proteína de la envoltura, la polimerasa vírica, la transcriptasa inversa y la proteína reguladora HBX, considerada una oncoproteína (5).

Estudios realizados por Peng, et al., indican que la presencia del antígeno e (HBeAg) es indicativa de la actividad de replicación viral y puede ayudar a predecir el pronóstico de la enfermedad. Además, los niveles de ADN-VHB sirven como marcador predictivo para evaluar el riesgo de carcinoma hepatocelular (CHC) y la progresión de la enfermedad. El VHB presenta un rango reducido de huéspedes, infecta principalmente a los hepatocitos, dando lugar tanto a hepatitis aguda como crónica. La infección crónica por VHB puede evolucionar a cirrosis hepática y CHC (5).

Patogenia:

El desarrollo de la infección por VHB implica interacciones entre el virus y el huésped. Los factores del huésped desempeñan un papel importante en la evolución de la infección, mientras que la respuesta inmunitaria influye en gran medida en el daño hepático asociado a la infección crónica. El modelo primario respaldado por pruebas experimentales implica linfocitos T citolíticos que están sensibilizados selectivamente para identificar antígenos del huésped y del VHB localizados en la superficie de las células hepáticas. Los hallazgos de laboratorio proponen que las proteínas de la nucleocápside (como el HBcAg y potencialmente el HBeAg), que se encuentran en cantidades diminutas en la membrana celular, sirven como antígenos víricos diana.

Estos antígenos, junto con los antígenos del huésped, incitan a los linfocitos T citolíticos a destruir los hepatocitos infectados por el VHB. Las discrepancias se han atribuido a variaciones en la intensidad de la respuesta de los linfocitos T citolíticos CD8+, en la concentración de linfocitos TCD4+ específicos del VHB, la atenuación, el agotamiento y depleción de los linfocitos T específicos del virus, las mutaciones que permiten la evasión vírica del control de los linfocitos T y la producción de citocinas antivirales por parte de estos linfocitos. Se propone que estos factores explican las diferencias en los resultados entre los pacientes que se recuperan de una hepatitis aguda y los que evolucionan hacia una hepatitis crónica, así como entre los individuos con formas leves frente a graves de infección aguda por el virus de la hepatitis B (3).

Anatomía patológica:

El daño a las células hepáticas implica la degeneración y necrosis de los hepatocitos, junto con colapso celular, abombamiento y degeneración acidófila, lo que da lugar a la formación de cuerpos apoptóticos conocidos como cuerpos de Councilman. En la infección crónica por VHB, pero no en los casos agudos, se observan hepatocitos agrandados con aspecto de vidrio esmerilado en su citoplasma; estas células contienen HBsAg y pueden identificarse mediante tinción histoquímica con orceína o aldehído fucsina. En los casos de hepatitis vírica no complicada, la red de reticulina permanece intacta (3).

Epidemiología:

A nivel mundial la hepatitis B afecta a 292 millones de personas según la

organización mundial de la salud, razón por la que es considerada como una problemática de salud importante. Las regiones en las que la carga de infección es mayor son el Pacífico occidental con 116 millones de enfermos y África con 81 millones de personas infectadas, seguido del mediterráneo oriental con 60 millones, Asia sudoriental con 18 millones, Europa con 12 millones y finalmente América con 5 millones de infectados. (6)

Es importante recalcar también que la tercera parte de la población mundial vive en regiones donde la prevalencia de infección por virus de la hepatitis B es muy alta, sumado a esto se conoce que anualmente se producen 4 millones de infecciones agudas de las cuales el 25% evoluciona hasta convertirse en portadores crónicos, finalmente la estadística más trágica es aquella que muestra que en un año mueren un millón de personas por hepatitis crónica activa, o estadios más avanzados a los que puede conllevar la infección por VHB como la cirrosis y el hepatocarcinoma. (6)

En concordancia con lo antes expuesto Hailemichael. et.al en un estudio realizado en Etiopía menciona que sin tratamiento el 15 - 40% de las personas que padecen hepatitis B de tipo crónica van a fallecer debido a insuficiencia hepática, cirrosis o carcinoma hepatocelular (7).

A nivel de Latinoamérica y el Caribe se registraron 10.000 personas que padecen hepatitis B, a nivel de la región amazónica que incluye los países de Brasil, Perú, Colombia y Venezuela, se conoce que el grupo étnico de los indígenas poseen elevadas tasas de infección por el virus en cuestión. (8)

En Ecuador en el año 2020 el ministerio de salud pública reportó 78 casos de hepatitis B distribuidos de la siguiente manera:

Tabla 1.

Prevalencia de casos de hepatitis B por provincia.

Provincia	Casos
Esmeraldas	22
Pichincha	19
Manabí	6
Guayas	5
Morona Santiago	4
Pastaza	4

Santo Domingo de los Tsáchilas	3
Zamora Chinchipe	3
Azuay	2
Bolívar	2
Imbabura	2
Orellana	2
Chimborazo	1
El Oro	1
Napo	1
Cañar	1

Fuente: Ministerio de salud pública. Enfermedades inmunoprevenibles [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/05/ETAS-SE-16_2020.pdf

También es importante detallar la distribución de los casos de hepatitis B según la edad:

Tabla 2.

Distribución de casos de hepatitis B por edad

Edad	Casos
0 a 4 años	1
15 a 19 años	3
20 a 49 años	46
50 a 64 años	17
Mayores de 65 años	10

Fuente: Ministerio de salud pública. Enfermedades inmunoprevenibles [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/05/ETAS-SE-16_2020.pdf

En cuanto a la prevalencia con respecto al sexo no existe diferencia generalmente a nivel mundial, no obstante, en ciertas regiones puede encontrarse una mayor prevalencia de un género u otro. (10)

Sterling R. et. al, presenta un estudio realizado en Norte América y muestra que la presencia de VHB es más frecuente en hombres con 72% y 50% en mujeres, con estado civil solteros 72%, no hispanos blancos o negros 75%. (10)

Luego de mencionar la distribución mundial, regional y local de la hepatitis B, se

van a mencionar aquellos grupos de personas en los que la probabilidad de contagio es mayor conocidos como grupos de riesgo mismos que incluyen: aquellos recién nacidos hijos de madres infectadas, niños en guarderías residentes en zonas endémicas, relaciones sexuales con personas infectadas, trabajadores de la salud que se encuentran expuestas a sangre o fluidos infectados, pacientes como el personal de salud de centros de hemodiálisis, las personas que se inyectan drogas sin cambiar agujas, personas en expuestas a acupuntura o personas que se realizan tatuajes sin esterilización de materiales, personas expuestas a transfusiones sanguíneas sin pruebas previas, personas que no han sido vacunadas y viven en zonas endémicas o viajan a estos lugares, personas homosexuales o heterosexuales que tienen una vida sexual activa e historia de padecer una enfermedad de transmisión sexual. (7)

Según lo mencionado se cita un estudio realizado en la unión europea en el que se incluyeron 31 países con un total de 41.955.969 personas por Trickey et.al en el que se conoce la prevalencia media de hepatitis B en diferentes grupos de riesgo con la siguiente distribución: en la población general 1.3%, en mujeres en estado de gestación 1.1%, en consumidores de drogas por vía parenteral 0.3%, en hombres homosexuales 1.7%, en personas que se inyectan drogas 3.9%, personas privadas de la libertad 2.9% y en migrantes 7%. (11)

Es esencial abordar también la prevalencia de la infección oculta por el virus de la hepatitis B (OBI) para comprender plenamente la situación. Un estudio llevado a cabo en Egipto por Azzam A. et al. se centró en esta cuestión mediante un análisis sistemático con metaanálisis. Se evaluaron un total de 50 estudios que ofrecieron 62 estimaciones de la prevalencia de OBI. Se destacó que la prevalencia más alta de OBI (41%) se observó en pacientes que habían recibido múltiples transfusiones sanguíneas.

Además, se constató una prevalencia significativa de OBI en diversos grupos de pacientes, incluidos aquellos sometidos a hemodiálisis, con infección crónica por hepatitis C, carcinoma hepatocelular (CHC) y cirrosis hepática. Entre los individuos que dieron negativo para HBsAg, pero positivo para anti-HBc, la prevalencia de OBI variaba según el grupo, siendo más elevada en pacientes con CHC.

Asimismo, se identificó que el genotipo D del virus de la hepatitis B predominaba en la mayoría de los casos en la población estudiada. (12)

Coinfección por VHB y VIH:

La coinfección con el virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) está asociada a las vías de transmisión, que incluyen la parenteral, vertical y sexual. Sin embargo, la prevalencia varía entre diferentes grupos de riesgo y regiones geográficas. Según datos, aproximadamente 2.7 millones de personas infectadas con el VIH también están infectadas con el VHB. A nivel mundial, la prevalencia de VHB entre las personas con VIH es del 7.4%. (11)

Ramprakash, Marietjie de Villiers, presentan un estudio realizado en África del sur donde se evidencia que la epidemia del VIH aumenta significativamente el riesgo de transmisión del VHB, teniendo aproximadamente seis veces más probabilidades de desarrollar una infección crónica por VHB en comparación con aquellas que no están infectadas con VIH. (13)

Esta coinfección también acelera la progresión de la enfermedad hepática al aumentar la replicación y reactivación del VHB, lo que puede llevar a complicaciones graves como insuficiencia hepática aguda, fibrosis hepática y cirrosis. Los pacientes que padecen la infección crónica por VHB en conjunto con el VIH también enfrentan un mayor riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular, especialmente a edades más tempranas, y son más susceptibles a los efectos hepatotóxicos de la terapia antirretroviral. Sin el tratamiento antirretroviral, aproximadamente el 40% de los pacientes positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) experimentan una progresión hacia enfermedades hepáticas graves, incluyendo cirrosis, carcinoma hepatocelular y eventual fallo hepático terminal. (13)

Fisiopatología:

El VHB es sumamente infeccioso y la transmisión es a través de mucosas o contacto de heridas en la piel con sangre infectada o demás líquidos corporales tales como semen, fluido vaginal y saliva, por otro lado, la transmisión de este virus ocurre de manera vertical es decir de madre al hijo al nacer conocida como transmisión perinatal, otra forma es mediante vía parenteral, percutánea o por vía sexual. (14)

Posterior al contacto con una persona infectada el VHB ingresa al hepatocito por endocitosis al unirse al polipéptido cotransportador de sodio taurocolato NTCP mediante la región pre-S1 presente en la proteína L que se encuentra en la envoltura del virus, el

VHB penetra en el hepatocito gracias a esta unión y por un mecanismo de fusión de membranas. (15)

Una vez que el virus se encuentra dentro de la célula principal del hígado inicia el proceso de replicación viral, el conjunto completo de ADN conocido como genoma ingresa al núcleo donde se convierte de ADN lineal a ADN circular covalentemente cerrado cccDNA gracias a la presencia de enzimas de reparación del ADN celular presentes en el huésped, el mismo es sumamente estable por lo que sirve como modelo para el desarrollo de 5 ARN mensajero virales ARNm: ARN de pregenómica pgARN, el ARN precore, los ARNm de superficie y el ARNmX. (15)

En la cadena negativa del cccDNA tiene lugar un proceso de transcripción mediado por la ARN polimerasa II celular cuya finalidad es producir mensajeros entre estos el HBcAG, la nucleocápside y proteínas de la polimerasa. (16)

El ARNm pregenómica con las proteínas presentes en el nucleocápside y la polimerasa son encapsulados en el núcleo del virus, el VBH tiene polimerasa y este da lugar a un proceso de transcripción inversa en la que el ARN viral se convierte en ADN de cadena simple que después se unirá a otra cadena para dar lugar a la formación de ADN viral parcialmente de doble cadena. (17)

Aquellas nucleocápsides relacionadas con el ADN viral parcialmente de doble cadena pueden ingresar nuevamente al núcleo del hepatocito y reponer la reserva del cccADN o envolverse para ser secretadas como viriones mediante el retículo endoplasmático. (18)

Posteriormente al brote del retículo endoplásmico, las proteínas presentes en la envoltura son secretadas desde las células como partículas subvirales no infecciosas HBsAg o como viriones infecciosos completos que se conocen como partículas de Dane, esto a través de un mecanismo de excreción mediante las cisternas que están presentes en el retículo endoplásmico, para de esta manera evitar que se rompa la membrana de la células y por consiguiente se elimina la posibilidad de muerte de la misma.

Con lo antes expuesto se entiende que el hepatocito infectado secreta y excreta al mismo tiempo viriones maduros y moléculas individuales de HBeAg, sin provocar daños severos. (18)

Clínica:

La hepatitis B puede cursar de formas muy variadas comprendiendo desde

aquellos cuadros asintomáticos, subclínicos, o los denominados cuadros ictericos que son caracterizados porque el paciente presenta otro tipo de manifestaciones pero no ictericia, se debe aclarar que en cualquier caso los enfermos pueden recuperarse de manera espontánea o evolucionar a una hepatitis crónica, en otras situaciones puede presentarse como hepatitis fulminante cuyas características serán expuestas posteriormente y terminar con la muerte de quien la padece. (19)

Hepatitis Aguda:

El VHB tiene 14 - 45 días aproximadamente como periodo de incubación mismo en el que la sintomatología es nula, seguido a este se presenta un periodo denominado prodrómico que suele preceder en 1 a 2 semanas a la fase icterica en este existen algunas manifestaciones mismas que no son especificadas e incluyen: hiporexia, fotofobia, mialgias, artralgias, náuseas, cefalea, fiebre leve, dolor abdominal, en algunos casos faringitis, tos y alteración del estado general de intensidad leve, posteriormente se presenta un periodo de estado agudo en que los síntomas del periodo anteriormente mencionado se exacerban especialmente la astenia y la anorexia, la fiebre puede aumentar sin embargo esta no suele ser mayor a 38 °C en la mayoría de los casos, siguiente con el curso de la enfermedad se inicia la fase icterica en la que como su nombre indica se caracteriza por la presencia de ictericia y se añade coluria e hipocolia (20).

En cuanto al cuadro clínico más frecuente es aquel que se presenta sin ictericia representado el 70% de los casos de hepatitis aguda, por lo tanto, el porcentaje restante es decir el 30% serán aquellos pacientes que cursen con ictericia (20).

Normalmente en la evolución el estado agudo tiene una duración de 4 a 6 semanas u 8 dependiendo de la literatura y posteriormente las manifestaciones clínicas empiezan a ceder y la función hepática a normalizarse. El 80 al 90% de casos de hepatitis siguen ese curso de la enfermedad evolucionando a la resolución espontánea (20).

Se debe mencionar que un pequeño porcentaje de paciente un 5 a 10% puede cursar con manifestaciones fuera del órgano afectado tales como artralgia, artritis, erupción de la piel, síndrome de Gianotti - Crosti, hematuria o proteinuria, meningoencefalitis, síndrome de Guillain Barré, anemia aplásica, miocarditis, pericarditis, derrames pleurales, pancreatitis aguda, insuficiencia renal aguda (21).

Confirmando la asociación rara que existe entre el síndrome de Guillain Barré (SGB) y la hepatitis B Jiajun W, Sheehan D, presentan un caso de gran gravedad de un

hombre de 34 años quien presentaba la siguiente sintomatología: anorexia, fatiga, ictericia, atrofia muscular en brazos y piernas y falla respiratoria, al paciente se le realizó una prueba de función hepática evaluando las enzimas hepáticas que mostraron anormalidades la misma y también se realizaron estudios de conducción nerviosa donde se evidencio neuropatía axonal motora y sensorial aguda en conjunto con polineuropatía inflamatoria desmielinizante, e analizó también el líquido cefalorraquídeo en el que se encontró presencia de albúmina citológica, llegando al diagnóstico de SGB en relación con hepatitis B, el tratamiento instaurado en el paciente fue ventilación mecánica, inmunoglobulina intravenosa, antivirales, hepatoprotección, y rehabilitación, dejando como enseñanza a los médicos que aquellos pacientes que presenten exacerbación aguda de una hepatitis B crónica con sintomatología neurológica se debe tener alta sospecha de síndrome de Guillain Barré (22).

Hepatitis fulminante:

Esta presentación se conoce como la forma más grave y con peor desencadenante de la enfermedad por el virus de la hepatitis B se presenta en aproximadamente el 4% de los casos, puede considerarse dentro de la categoría de hepatitis aguda con una presentación más rápida en la que después del periodo prodrómico el paciente presenta una encefalopatía hepática como primera manifestación en la que el enfermo cae en coma, y se le suma otra sintomatología como ictericia, y hemorragias debido a una hipoprotrombinemia, más alteraciones en la función hepática en las pruebas de laboratorio, sin embargo, en algunos casos estos valores no son alterados debido a que los hepatocitos mueren de forma rápida y masiva que no hay tiempo para que se alteren y por la misma razón en estos pacientes no se observa replicación del virus de manera temprana. (23)

La hepatitis fulminante como ya se mencionó puede ser un cuadro clínico dentro de la hepatitis aguda, pero también puede ser la presentación inicial de un portador crónico o el estadio final de un paciente con hepatitis B crónica activa. (23)

La literatura científica actual da a conocer que la evolución de la enfermedad es consecuencia de la reacción antígeno - anticuerpo y los procesos de inmunidad celular en la membrana de la célula principal del hígado debido a una respuesta inmunológica excesiva del huésped, en lugar de la cantidad de virus inoculado o del tipo viral específico. (24)

Serología virus hepatitis B:

Para entender la serología hay que entender los componentes del virus, cada uno de ellos nos otorgará un antígeno. Como ya se mencionó el VHB es un ADN-virus el cual contiene una superficie o cápside, la misma nos otorgará un antígeno de superficie o también denominado antígeno S (HBsAg), la presencia de este antígeno nos va a indicar solamente la presencia del virus, mas no se puede determinar si este se encuentra activo o no. Por otro lado, el virus contiene un núcleo, el cual va a otorgar un antígeno Core o C, el mismo que no va a ser valorable debido a que no circula por la sangre, ya que este se encuentra en las células del hígado, en el hepatocito, pero su anticuerpo (anti-HBc) si puede ser detectado. Estructuralmente, al dividir el núcleo, encontramos el ADN del virus, de gran utilidad diagnóstica, muy específica para valorar de que el virus se encuentre ahí (25).

Muchas veces vamos a encontrar al VHB en replicación, que significa esto, aquí el aparato de replicación viral está elaborando proteínas del núcleo, por lo que utiliza una parte del ADN, un codón el cual va a generar otras proteínas, como mencionamos anteriormente las proteínas del núcleo no circulan en la sangre, pero estas proteínas generadas por este codón si lo hacen, al realizar todo este procedimiento antes de los genes que codifican las proteínas verdaderas del núcleo, a estas proteínas se le otorga el nombre de pre núcleo o precore, también denominado antígeno E o precore (HBeAg) que posteriormente también producirá su anticuerpo (Anti-HBe) (26).

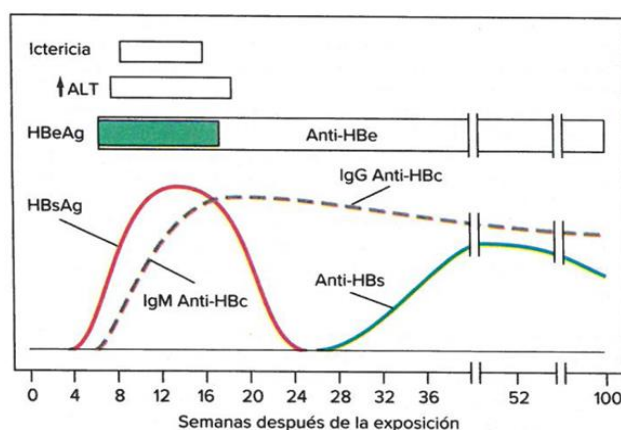


Figura 1. Esquema de las características clínicas y de laboratorio de la hepatitis B aguda. **Fuente:** Harrison. Principios de Medicina Interna [Internet]. 21 ed. Madrid: McGraw Hill; 2022

Ahora, en lo que muchos nos confundimos, ¿que representa cada antígeno en la enfermedad?, pues es más sencillo de lo que parece. El conjunto de estos antígenos o sus anticuerpos nos van a indicar que sucede con el VHB en nuestro cuerpo, por ejemplo, mencionamos que la presencia de HBsAg solamente nos indicaría si el virus está ahí o no, pero si además se encontráramos el anticuerpo generado por el antígeno Core Anti-HBc ya se está hablando de una infección existente, aquí viene una parte muy importante para determinar el tiempo de la infección, se trata de la aparición de inmunoglobulinas, si tenemos la presencia de IgM estamos frente a una infección aguda, mientras que si hay la presencia de IgG, significa que la infección que tenemos presente es más antigua, lo que nos lleva a pensar una infección activa crónica. En la figura 2 se diferencian las diversas respuestas que tienen estos marcadores serológicos para una infección aguda y crónica (25,26).

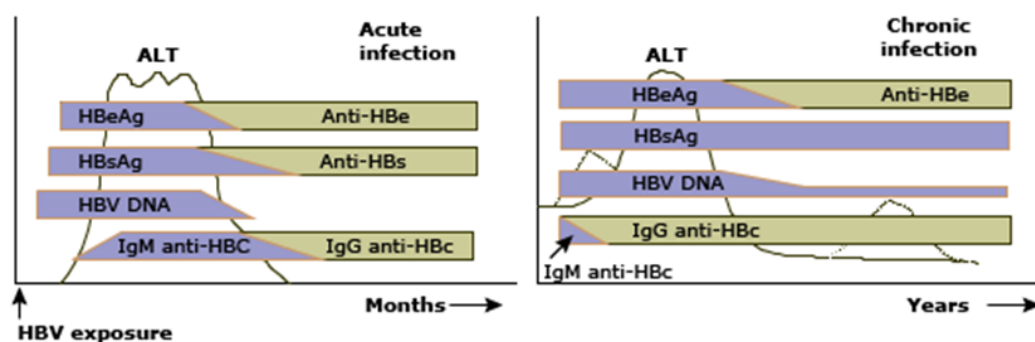


Figura 2. Representación esquemática de las respuestas serológicas a la infección. **Fuente:** Harrison. Principios de Medicina Interna [Internet]. 21 ed. Madrid: McGraw Hill; 2022

En otro escenario, que significa que no encontramos HBsAg, debido a que ya se generó el anticuerpo (Anti-HBs), sumado a la presencia de Anti-HBc, nos da a entender que el paciente verdaderamente tuvo la enfermedad y el sistema inmune del paciente ha terminado con el virus, lo que generó inmunidad natural ante la enfermedad, es decir, se curó. Por otro lado, si solo hay la presencia del Anti-HBs, sin aparición del Anti-HBc nos da a entender que nunca tuvo el virus en el organismo, es decir nunca se enfermó, por lo que adquirió la inmunidad mediante una vacuna (26).

Ahora, ya sabemos que la presencia de HBsAg y Anti-HBc nos da a entender que existe una infección activa, pero si encontramos además la presencia de HBeAg y encuentro ADN significa que el paciente se encuentra en replicación activa, es decir no solo está infectado, sino que el virus se sigue replicando. En otros casos, existe la presencia de ADN positivo, pero no hay evidencia de HBeAg, entonces nos viene la

pregunta cómo es que existe infección activa con ADN replicando si no hay HBeAg. Esto se responde debido a que el codón que representa a este antígeno ha mutado, lo que se le ha denominado cepa mutante en replicación, este hallazgo es de preocupación debido a que se relaciona un riesgo alto de hepatitis fulminante, y tiene un muy mal pronóstico. Todo lo anteriormente explicado se encuentra detallado en la Tabla 1 (25).

Tabla 3.

Pruebas diagnósticas para determinar la fase de infección aguda o crónica por el virus de la hepatitis B

Diagnóstico	HbsAg	anti-HBs	anti-HBc	HBeAg	anti-HBe	ADN de VHB
Hepatitis aguda	+	-	IgM	+	-	+
Periodo ventana	-	-	IgM	±	±	+
Recuperación	-	+	IgG	-	±	-
Vacunación	-	+	-	-	-	-
Hepatitis crónica HBeAG -	+	-	IgG	+	-	+
Hepatitis crónica HBeAG +	+	-	IgG	-	+	±

Modificado de: Sabatine MS. Medicina de Bolsillo. 7.a ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2021

Diagnóstico:

Para realizar un correcto diagnóstico, las pruebas que se realizan para la detección de los marcadores serológicos del VHB son fundamentales, además que también nos ayudan para la selección del manejo a seguir y su posterior seguimiento. Como se expresa en la tabla 1, en el caso de la hepatitis B aguda, se basa fundamentalmente en la detección del HBsAg y anti-HBc IgM. Además, en las fases iniciales puede ser detectado HBeAg y el ADN el virus. Su recuperación se entendería por la desaparición del ADN, la seroconversión de HBeAg a anti-HBe y la conversión del HBsAg a anti-HBs. Como se mencionó anteriormente, en el periodo de ventana el único marcador de la infección aguda por VHB es la IgM anti-HBc (27).

Por otro lado, podemos diferenciar la infección previa por VHB la cual es característica la presencia de anti-HBs y también anti-HBc IgG. La misma que se diferencia de la inmunidad otorgada mediante la vacunación de VHB, que indicará únicamente la presencia de anti-Hbs (27).

En cuanto al diagnóstico de la hepatitis B crónica, se caracteriza principalmente por la presencia del HBsAg por más de seis meses, además se deben tener en cuenta

detecciones adicionales que evidencien la replicación del virus, como HBeAg, ADN del VHB y ALT en el suero, y con ello determinar si es candidato o no a terapia antiviral. Es por esta razón que este tipo de pacientes deben ser monitorizados periódicamente, debido a que durante la infección son variables los niveles del ADN del virus y la ALT (19).

A modo de repaso, describimos un caso clínico de un hombre de 57 años acude al médico para una revisión anual. No tiene molestias. Se le diagnosticó hepatitis B hace 13 años. La exploración física no muestra anomalías. Los estudios de laboratorio muestran un aspartato aminotransferasa de 19 U/l, una alanina aminotransferasa de 17 U/l. Se detecta su ADN de hepatitis B, pero la carga indica una probabilidad muy baja de infecciosidad. ¿Cuál de los siguientes conjuntos de hallazgos serológicos es más probable encontrar en este paciente?

	HbsAg	Anti-HBs	HBeAg	Anti-HBe	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG
a)	+	-	-	+	-	+
b)	-	-	-	-	+	-
c)	+	-	+	-	+	-
d)	-	+	-	-	-	-
e)	+	-	+	-	-	+
f)	-	+	-	+	-	+

Al mencionar en el caso que se detectó ADN del VHB aseguramos que el paciente está infectado, por lo que el HbsAg debería estar positivo. También nos menciona que existe una baja carga de infecciosidad, por lo que el HBeAg se reflejaría que el paciente no tiene una replicación activa, es decir negativo. Lo que explicaría también que la baja tasa de infecciosidad se debe a la existencia del anticuerpo, Anti-HBe positivo. Además, agregamos su antecedente de una infección por VHB hace 13 años, por lo que debería ser positivo Anti-HBc IgG. La combinación de HbsAg positivo, anti-HBe positivo, anti-HBc IgG positivo y anticuerpos anti-HBs negativos indica una infección crónica por hepatitis B y una infecciosidad baja, por lo tanto, la respuesta es la opción **a**).

Diagnóstico diferencial:

Dentro de la mala interpretación o errores en los resultados de los laboratorios, el diagnóstico diferencial de la hepatitis B aguda, se incluye a las exacerbaciones que puedan darse en la hepatitis crónica, una reactivación de la hepatitis B crónica, que exista alguna sobreinfección con algún otro tipo de virus de la hepatitis (A, C, D o E), además también obtener toda la información y antecedentes de medicamentos, ya que muchos de estos fármacos y anestésicos pueden provocar hepatitis aguda o colestasis. Además, hay

que tener en cuenta la hepatitis alcohólica, aunque además de los antecedentes de consumo, las aminotransferasas no suelen estar tan elevadas (3,21).

Por otro lado, diversas patologías de origen viral comparten características clínicas con la infección por VHB, lo que puede ocasionar un aumento de las aminotransferasas, y en otros casos la bilirrubina, dichas patologías pueden ser la mononucleosis infecciosa, o aquellas que son causadas por el citomegalovirus, toxoplasmosis, herpes simple, entre otras. Por lo que las pruebas serológicas negativas, así como también la determinación de anticuerpos heterófilos nos ayudarían en el diagnóstico diferencial. Dado que la hepatitis aguda suele acompañarse de síntomas como dolor en el cuadrante superior derecho, náusea, fiebre, ictericia, entre otras, suele ser confundida muy frecuentemente con colecistitis aguda, colangitis o coledocolitiasis (3,21).

Tamizaje:

El tamizaje del VHB está avalado y respaldado por diversas entidades, entre ellas la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas, la Organización Mundial de la Salud, entre otras. Por un lado, aunque no exista algún riesgo conocido de infección por VHB, se sugiere el cribado de esta infección a todas las personas mayores de los 18 años, por lo menos una vez en la vida, a no ser que la persona haya completado la serie de vacunas contra el VHB y se evidencie la inmunidad. Toda paciente que esté cursando un embarazo se deberá realizar el cribado de preferencia en el primer trimestre

Se recomienda realizar este tipo de cribados debido a que en el año 2023 se han registrado bajas tasas de vacunación en la población adulta, además de las preocupaciones de convivir con infecciones no detectadas y la prevalencia existente de infección por VHB. Se realizó un estudio por los Centros de Control y la Prevención de enfermedades (CDC), esta revisión sistemática, evidenció que la prevalencia media de la hepatitis B en la población general de EEUU fue del 0,4%. Para los pacientes que sí presentan diversos factores de riesgo presentados en la tabla 2 es indispensable realizar el cribado, en estos individuos la prevalencia de tener una infección crónica por VHB ronda entre el 1-12% (28).

Tabla 4.

Grupos con mayor riesgo de contraer el virus de la hepatitis B

Individuos en riesgo de contraer el VHB debido a la transmisión vertical
• Personas nacidas en regiones con tasas de prevalencia del VHB altas ($\geq 8\%$) o intermedias ($\geq 2\%$) • Bebés nacidos de personas embarazadas con HBsAg positivo • Personas nacidas en los EE. UU. no vacunadas cuando eran bebés cuyos padres nacieron en regiones con alta endemicidad del VHB ($\geq 8\%$)
Individuos en riesgo debido a transmisión horizontal
• Contactos domésticos de personas HBsAg positivas • Compartir agujas o tener contactos sexuales con personas HBsAg positivas • Personas que alguna vez se han inyectado drogas. • Individuos con múltiples parejas sexuales y/o antecedentes de infecciones de transmisión sexual • Hombres que tienen sexo con hombres • Reclusos de centros correccionales u otros entornos de detención • Personas con infección por VIH • Individuos con infección por VHC actual o pasada • Individuos con enfermedad renal terminal en diálisis renal de mantenimiento
Otros
• Individuos con niveles elevados de alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa de origen desconocido • Personas que solicitan la prueba del VHB

Fuente: Connors et al. Screening and Testing for Hepatitis B Virus Infection: CDC Recommendations - United States, 2023.

PRONÓSTICO:

La mayoría de los pacientes con infección aguda por VHB tiene un pronóstico muy favorable, se estima que el 95% a 99% de los pacientes se recuperan de manera completa. Sin embargo, hay ciertas características clínicas y de laboratorio que darían indicios de un pronóstico un poco más complicado y una evolución prolongada. Por ejemplo, aquellos pacientes de la tercera edad que presentan enfermedades subyacentes graves pueden tener una evolución menos favorable y además son más propensos a padecer una hepatitis grave. Por otro lado, cuando un paciente con hepatitis B se acompaña de síntomas como ascitis, edema periférico o signos de encefalopatía de origen hepático, nos sugieren un mal pronóstico para el paciente (3,25).

Se ha relacionado un mal pronóstico a aquellos pacientes que presentan prolongación del PT, bajos niveles de albúmina sérica, hipoglucemia y/o niveles altos de bilirrubina, ya que todos estos hacen referencia a una afectación hepatocelular muy grave y van a necesitar de ingreso hospitalario de manera urgente. Si bien la mortalidad de la

hepatitis B es mínima, esta abarca el 0.1% pero aumenta cuando se trata de pacientes de tercera edad o aquellos que posean patologías adyacentes que debiliten al enfermo (3,25).

Tratamiento de la hepatitis b aguda:

Para pacientes que presentan una infección aguda, alrededor del 99% con cuadro clínico evidente se recupera por completo, no se recomienda administrar terapia antiviral, por lo tanto, el tratamiento es fundamentalmente de apoyo. Se ha demostrado que la posibilidad de insuficiencia hepática por VHB aguda es menos del 1%, además que en pacientes adultos no inmunizados la probabilidad de progresar a una infección crónica es menor al 5%. En casos de pacientes con infección aguda con pronóstico no tan favorable (inmunocomprometidos, sobreinfección VHC y VHD, edad avanzada) no se ha demostrado que el tratamiento antiviral sea efectivo, debido a que escasos estudios han detallado sus beneficios en la hepatitis aguda (21).

Para aquellos pacientes con hepatitis B aguda que requieren tratamiento, es aceptado el uso de tenofovir (TDF) o entecavir (ETV) administradas como monoterapia, este se suspende cuando se confirme la desaparición del HBsAg. Por otro lado, también se ha mencionado el uso de lamivudina o telbivudina, debido a que el periodo de tratamiento es corto, sin embargo, se prefiere la primera opción dado que se puede confundir esta entidad aguda con exacerbaciones de hepatitis B crónica (29,30).

Tabla 5.

Tratamientos utilizados en la terapia de la Hepatitis B

	Peg-IFN alfa 2 a	Entecavir	Tenofovir disoproxil	Tenofovir alafenamida
Dosis	180 ug /sem	0,5 mg/día en naive y 1 mg/día en previamente tratados.	300 mg/día	25 mg/día
Vía	Subcutánea	Oral	Oral	Oral
Embarazo	No	No	Si (B)	Si (B)
Duración tto				
HBeAg (+)	48 sems	Mínimo 2 años. Criterios para su suspensión: HBeAg +: 6 meses después de seroconversión HBeAg HBeAg -: hasta seroconversión HBsAg El tratamiento puede ser indefinido.		
HBeAg (-)	48 sems			

Modificado de: Zapata et al. Orientación técnica: manejo y tratamiento de la infección por virus de la hepatitis B (VHB) Chile, 3 Edición. 2021

Indicaciones de tratamiento antiviral:

Para la aplicación del tratamiento antiviral, esta decisión se basa fundamentalmente en la presencia o no de cirrosis, el nivel en el que se encuentre ALT y el nivel de ADN del VHB. No obstante, se han agregado ciertas indicaciones más para personas que presentan enfermedades concurrentes, tal es el caso del embarazo y las neoplasias malignas. Para aquellos pacientes los cuales no se han considerado aptos para el tratamiento en ese momento y aquellos que decidan aplazar el mismo deberán ser monitorizado con diversas pruebas, bioquímicas hepáticas, ADN del virus, HBeAg entre otras, con el objetivo de identificar si existe una activación o replicación del virus con el tiempo (27,31).

Deben iniciar terapia antiviral aquellos pacientes que padecen una enfermedad hepática que sea potencialmente mortal secundario al VHB, es decir, aquellos pacientes con insuficiencia hepática aguda como VHB aguda fulminante o alguna exacerbación grave en paciente con infección crónica, también recibirán tratamiento los pacientes con cirrosis descompensada y que presenten ADN del VHB detectable por PCR, posteriormente evaluar la posibilidad de trasplante de hígado (31,32).

De igual manera, los pacientes que presenten cirrosis compensada y los niveles de ADN del virus se encuentren mayores a 2000UI deberán ser sometidos a tratamiento antiviral, independientemente de los niveles de ALT o el estado de HBeAg. Se debe considerar también a aquellos pacientes que presenten ADN inferiores a las 2000UI, ya que estudios recientes han demostrado que este tipo de pacientes con cirrosis, tienen gran riesgo de desarrollo carcinoma hepatocelular a diferencia de aquellos que tienen niveles indetectables de ADN.

El tratamiento para pacientes que no padecen de cirrosis, pero sean HBeAg positivos, se iniciará cuando los niveles de ADN de VHB sea mayor a 20000 UI y los niveles de ALT se encuentren elevados 2 veces más que su límite normal (Considerando que para varones suele ser de 35 U/L y 25 U/L para las damas. Se mantendrán en observación aquellos pacientes que mantengan los niveles de ALT inferiores a lo anteriormente mencionado, otorgando el tratamiento solamente si estos niveles aumentan. Existen excepciones de dicha regla, como pacientes que no logren eliminar el HBeAg, que tengan brotes ictericos, pacientes con manifestaciones extrahepáticas, entre otras. Para aquellos que presenten una infección crónica HBeAg negativa el tratamiento puede

administrarse apenas se haya realizado el diagnóstico, con el ALT elevado más de dos veces su límite normal y el ADN viral mayor a 2000 UI (31).

Las indicaciones para la terapia antiviral en pacientes que se encuentran en periodo de gestación son idénticas para aquella que no lo está, con elección adecuada de antivirales no obstante, se considera a las mujeres con cargas virales elevadas, se inicie la terapia a finales del segundo o a inicios del tercer trimestre, con el objetivo de evitar la transmisión a su hijo (31).

Profilaxis:

La primera vacuna para la hepatitis B surgió en el año 1982, esta se formó en base de partículas esféricas no infecciosas de HBsAg, las cuales fueron extraídas de pacientes portadores sanos de HBsAg. La mejor estrategia para prevenir la infección por VHB es la vacunación antes de su exposición. En muchos países se recomienda la vacunación de tipo universal para los bebés recién nacidos, en EEUU además se propone que la vacunación también sea aplicada en adultos que no superen los 60 años, así como también a los grupos de personas que se encuentran expuestas y en riesgo de infección al virus de la hepatitis B (31,33).

Tabla 6. Grupos destinatarios de la vacunación contra el virus de la hepatitis B

Bebés (nacimiento a 1 año)	- La serie de vacunación debe iniciarse lo antes posible después del nacimiento, preferiblemente dentro de las 12 horas. - Para los bebés nacidos de madres con HBsAg positivo, la HBIG debe administrarse al mismo tiempo que la dosis al nacer de la vacuna contra el VHB
Personas no vacunadas (1 a 60 años) independientemente del riesgo	Se recomienda la vacunación de recuperación para personas menores de 60 años que no fueron vacunadas contra el VHB o cuyo estado de vacunación contra el VHB se desconoce.
Personas no vacunadas ≥60 años que tienen mayor riesgo de contraer el VHB: - Enfermedad crónica del hígado - Infección por VIH - Infección por VHC - Riesgo percutáneo o mucoso de exposición al VHB (drogadictos) - Riesgo sexual de VHB - Viajes planificados a países con prevalencia endémica alta - Personas privadas de libertad - Personas en diálisis	Entre las personas que tienen un mayor riesgo de contraer el VHB, se justifican las pruebas serológicas post vacunación (anti-HB) para ciertos grupos.

Fuente: Dekker SE, Green EW, Ahn J. Treatment and Prevention of Acute Hepatitis B Virus. 2021.

Para aquellos que ya han tenido contacto con el VHB se debe tener en cuenta

como profilaxis especialmente a aquellos pacientes que tengan gran probabilidad de transmitir el virus, como las exposiciones percutáneas como un pinchazo con aguja de algún infectado, mordedura, secreciones, entre otras características de un paciente que sea HBsAg positivo o desconocido. La aplicación de una profilaxis a este tipo de pacientes, ya sea la vacuna contra la hepatitis B o la inmunoglobulina de hepatitis B (HBIG) ha demostrado que reduce su replicación del VHB entre un 70% a 90%, tras una exposición a un paciente con infección crónica cuando estas se mandan en las 12 a 24 horas posteriores a su exposición (33).

En cuanto a la transmisión materno infantil, para poder reducir la misma, el neonato deberá recibir inmunización tanto activa como pasiva, lo que quiere decir que se le otorgará la vacuna contra la hepatitis B e inmunoglobulina (HBIG) de preferencia que se lo haga en las primeras 12 horas de su nacimiento. Para la madre, también se ha demostrado que se reduce el riesgo de infección si se recibe terapia antiviral. Aquellos pacientes que sean HBsAg positivo deberán utilizar preservativos durante la relación sexual con el objetivo de reducir el riesgo de transmisión sexual del VHB, para la o las parejas sexuales de aquel paciente que posea una infección crónica por VHB deberán ser sometidas a diversas pruebas para su detección, además se recomienda estrictamente la vacunación (19,33).

Existen un gran número de infecciones por hepatitis B adquirida de manera percutánea, en la mayoría se asocia al consumo de drogas o incluso en los jóvenes realizando tatuajes y piercings, por lo que es fundamental en este caso, educar al personal que realice este tipo de procedimiento y a los pacientes sobre el uso adecuado de agujas y equipos estériles. En el caso de los que consumen drogas, deben someterse a un cribado y posteriormente vacunarse contra el VHB si no están inmunizados, además de tratar el trastorno por consumo de sustancias. Existe un pequeño número este grupo, se trata del personal de salud, ellos deberán estar inmunizados contra el VHB, además deberán recibir capacitaciones para reducir en su mayoría el riesgo de exposición a este virus y otros patógenos (27).

Desde que se integró la promoción de la vacuna contra el virus de la hepatitis B, como las recomendaciones mundiales hasta los programas nacionales a favor de la misma se ha demostrado una reducción sustancial de casos de infecciones por VHB, especialmente en países endémicos. Yuan et al. (34) Realizó un estudio al personal de

salud en China, con el fin de identificar el estado de vacunación contra el VHB, lo que demostró que el esquema completo de vacunación en el personal de salud es preocupantemente bajo, en donde demuestra que no en todos los lugares las campañas de educación y prevención son eficaces, incluso en trabajadores de la salud. Por otro lado, Khan et al (35). evaluó el esquema de vacunación en niños de 12-59 meses en su estudio realizado en la India, dando como resultado que el 45% de los estudiados no se encontraban vacunados, mencionando que existe estrecha relación con características socioeconómicas y demográficas, la situación económica del hogar y la región a la que pertenecen.

Sterling et al (10), en EEUU realizó un estudio en donde comparó los datos demográficos, características clínicas y factores de riesgo de pacientes con hepatitis b aguda, misma que demostró la teoría, el grupo más frecuente eran hombres, solteros, exposición sexual y/o abuso de drogas. Estos resultados concuerdan con el plan de profilaxis, lo que sugiere implementar una estrategia y campaña potencial para la vacunación, especialmente en los grupos susceptibles, es decir aquellos que tienen exposición sexual o usan drogas inyectables. Además menciona que solamente el 36% de los pacientes con infección aguda eliminaron el HBsAg al sexto mes, cuestionando la teoría.

A comparación de otros países latinoamericanos, Ecuador no es considerado un país endémico de VHB, no obstante, el Ministerio de Salud Pública (MSP) estableció que a pesar de que la tasa nacional se encuentre inferior al 8%, se menciona que hay personas que tienen hepatitis, pero han convivido sin diagnóstico porque no han recibido atención médica oportuna. Además, también hace referencia a la población estudiantil, Villacreses et al. (36) evaluó a 183 estudiantes que cursen carreras pertenecientes al área de salud, en donde demostró que el grado de inmunidad hacia el VHB fue del 80,2%, lo que demuestra todavía una brecha susceptible a infecciones por VHB. Villacreses et al. menciona que el 75% de los estudiantes se encuentran vacunados, pero únicamente el 14% de estudiantes vacunados han completado el esquema de tres dosis, haciendo que pacientes que no cumplieron con las fechas adecuadas, vuelvan a reiniciar el esquema de vacunación. Lo que demuestra que todavía existen deficiencias en las campañas y promociones de vacunación contra VHB.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Pol S. Hepatitis viral en atención primaria. EMC - Tratado Med. 1 de junio de 2023;27(2):1-12.
2. Restrepo-Gutiérrez JC. Monitorización de la hepatitis B con biomarcadores convencionales y emergentes. Hepatología. 2 de mayo de 2023;4(2):101-2.
3. Jules L D. Hepatitis viral aguda. En: Harrison Principios de Medicina Interna. 21.^a ed. McGraw-Hill; 2023.
4. Cruz LJ do N, Barile KA dos santos, Amaral CE de M. Correlation of serological and molecular markers in the screening for hepatitis B virus in blood bank in northern Brazil. Hematol Transfus Cell Ther. 11 de diciembre de 2023;45:428-34.
5. Peng TW, Ma QF, Li J, Wang X, Zhang CH, Ma J, et al. HBV promotes its replication by up-regulating RAD51C gene expression. Sci Rep. 31 de enero de 2024;14(1):2607.
6. Hepatitis B [Internet]. [citado 22 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
7. Desalegn H, Orlien SMS, Abera H, Mamo E, Grude S, Hommersand K, et al. Five-year results of a treatment program for chronic hepatitis B in Ethiopia. BMC Med. 29 de septiembre de 2023;21(1):373.
8. Tigua JJC, Tóala MMG, Zambrano XAG. Hepatitis infecciosa en niños y adolescentes en América Latina. Rev Científica Higía Salud [Internet]. 28 de diciembre de 2022 [citado 28 de febrero de 2024];7(2). Disponible en: <https://revistas.itsup.edu.ec/index.php/Higia/article/view/728>
9. Ministerio de salud pública. Enfermedades inmunoprevenibles [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/05/ETAS-SE-16_2020.pdf
10. Sterling RK, Wahed AS, Cioherty G, Hoofnagle JH, Lee WM. Acute Hepatitis B Virus Infection in North American Adults. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. julio de 2023;21(7):1881-1892.e4.
11. Trickey A, Bivegete S, Duffell E, McNaughton AL, Nerlander L, Walker JG, et al. Estimating hepatitis B virus prevalence among key population groups for European Union and European Economic Area countries and the United Kingdom: a modelling study. BMC Infect Dis. 10 de julio de 2023;23(1):457.
12. Azzam A, Khaled H, El-kayal ES, Gad FA, Omar S. Prevalence of occult hepatitis B virus infection in Egypt: a systematic review with meta-analysis. J Egypt Public Health Assoc. 26 de julio de 2023;98(1):13.
13. Kaswa R, Villiers M de. Prevalence of hepatitis-B virus co-infection among people living with HIV in Mthatha region of South Africa. Afr Health Sci. 6 de abril de 2023;23(1):149-56.
14. Watanabe T, Inoue T, Tanaka Y. Hepatitis B Core-Related Antigen and New Therapies for Hepatitis B - PMC. Microorganismos [Internet]. octubre de 2021 [citado 22 de febrero de 2024];9(10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8537336/>
15. Saraceni C, Birk J. A Review of Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus Immunopathogenesis. J Clin Transl Hepatol. 28 de junio de 2021;9(3):409-18.
16. Rizzo GEM, Cabibbo G, Craxì A. Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma.

- Viruses. mayo de 2022;14(5):986.
17. Nada Fahad M ALSultan ADAA Nader Awad Alanazi , Fatimah Hussain Altarouti , Abdulsalam Jawwad Al Hassan , Abdulrahman salah Almas , Sarah Abdulaziz Nagadi , Manal Mahmood Alsalmi , Basil Abdalruhman Alfarrarh , Nameer Mohammed A Alshinqeeti , Razaz Matok Gassas. Hepatitis type b pathophysiology and management. indo Am J Pharm Sci. 21 de enero de 2019;06(01):1521-5.
 18. Pattyn J, Hendrickx G, Vorsters A, Van Damme P. Hepatitis B Vaccines. J Infect Dis. 1 de octubre de 2021;224(Supplement_4):S343-51.
 19. Wilkins T, Sams R, Carpenter M. Hepatitis B: Screening, Prevention, Diagnosis, and Treatment. Am Fam Physician. 1 de marzo de 2019;99(5):314-23.
 20. Rojas-Peláez Y, Reyes-Arias YM, Reyes-Escobar AD, Smith-López E, Trujillo-Pérez YL, Carmenates-Álvarez BM, et al. Comportamiento y manejo actual de la infección por virus de la hepatitis B. Rev Arch Méd Camagüey [Internet]. 2022 [citado 22 de febrero de 2024];26. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1025-02552022000100045&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 21. Guvenir M, Arikan A. Hepatitis B Virus: From Diagnosis to Treatment. Pol J Microbiol. 1 de diciembre de 2020;69(4):391-9.
 22. Wei J, Duan S. Severe Guillain-Barré syndrome associated with chronic hepatitis B. Medicine (Baltimore). 3 de diciembre de 2021;100(48):e27989.
 23. Tripathi N, Mousa OY. Hepatitis B. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 22 de febrero de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555945/>
 24. Jeng WJ, Papatheodoridis GV, Lok ASF. Hepatitis B. The Lancet. 25 de marzo de 2023;401(10381):1039-52.
 25. Sabatine MS. Medicina de Bolsillo. 7.^a ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2021. 288 p.
 26. CDC. Interpretation of Hepatitis B Serologic Test Results [Internet]. 2023 [citado 27 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/interpretationOfHepBSerologicResults.htm>
 27. Nguyen MH, Wong G, Gane E, Kao JH, Dusheiko G. Hepatitis B Virus: Advances in Prevention, Diagnosis, and Therapy. Clin Microbiol Rev. 26 de febrero de 2020;33(2):e00046-19.
 28. Connors EE, Panagiotakopoulos L, Hofmeister MG, Spradling PR, Hagan LM, Harris AM, et al. Screening and Testing for Hepatitis B Virus Infection: CDC Recommendations - United States, 2023. MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep. 10 de marzo de 2023;72(1):1-25.
 29. Yardeni D, Chang KM, Ghany MG. Current Best Practice in Hepatitis B Management and Understanding Long-term Prospects for Cure. Gastroenterology. 1 de enero de 2023;164(1):42-60.e6.
 30. Zapata R, Mezzano G, Soza A, Gómez F, Izquierdo G, Zamora F, et al. Orientación técnica: manejo y tratamiento de la infección por virus de la hepatitis B (VHB) Chile, 3 Edición. 2021. Rev Gastroenterol Latinoam [Internet]. 2022 [citado 29 de febrero de 2024];32(2). Disponible en: <https://gastrolat.org/gastrolat2021002-02/>
 31. Dekker SE, Green EW, Ahn J. Treatment and Prevention of Acute Hepatitis B Virus. Clin

- Liver Dis. 1 de noviembre de 2021;25(4):711-24.
32. Vergara M. Diagnóstico y tratamiento de la hepatitis B. ¿Qué pueden aportar las instituciones penitenciarias? *Rev Esp Sanid Penit.* diciembre de 2021;23(3):119-27.
 33. CDC. Hepatitis B Vaccination [Internet]. 2022 [citado 27 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hepb/index.html>
 34. Yuan HX, Su JR, Zhang QY, Zhao Y, Yu YH, Lou JL. Characterization of the Clinical Features in HBV-Related Acute-on-Chronic Liver Failure. *Altern Ther Health Med.* febrero de 2022;28(2):65-9.
 35. Khan J, Shil A, Mohanty SK. Hepatitis B vaccination coverage across India: exploring the spatial heterogeneity and contextual determinants. *BMC Public Health.* 12 de septiembre de 2019;19(1):1263.
 36. Villacreses-Córdova BR, Fernández-Nieto MI, Merchán-Ponce HM, Valero-Cedeño N. Conocimientos, actitudes y prácticas en estudiantes del área de la salud en una universidad ecuatoriana y su asociación al perfil serológico para Hepatitis B por inmunización. *Dominio Las Cienc.* 12 de noviembre de 2019;5(1):792-817.