

Hepatitis B: diagnóstico y seguimiento mediante el laboratorio clínico

Hepatitis B: clinical laboratory diagnosis and follow-up

Ricardo Iván Álvarez-Carrasco¹

Álvarez-Carrasco RI. Hepatitis B: diagnóstico y seguimiento mediante el laboratorio clínico. Rev Soc Peru Med Interna. 2023;36(4): 196 - 203. <https://doi.org/10.36393/spmi.v36i4.797>

RESUMEN

El objetivo de este artículo es hacer una revisión general de los exámenes bioquímicos, hematológicos y los marcadores serológicos y moleculares útiles en el diagnóstico y seguimiento de la hepatitis B, con particular énfasis en la interpretación y el adecuado correlato clínico patológico.

Palabras clave: Hepatitis B. Antígenos de la hepatitis B. Anticuerpos contra la hepatitis B. (DeCS-BIREME)

ABSTRACT

The aim of this article is to make a general review of the biochemical, hematological tests and the serological and molecular markers useful in the diagnosis and follow-up of hepatitis B, with particular emphasis on the interpretation and the appropriate clinicopathological correlation.

Keywords: Hepatitis B. Hepatitis B antigens. Hepatitis B antibodies. (MeSH-NLM)

INTRODUCCIÓN

La hepatitis viral es una infección cuyos agentes etiológicos son virus hepatotropos primarios que ocasionan necrosis celular e inflamación hepática, y el cuadro clínico y las lesiones histológicas son semejantes, aunque tienen diferentes mecanismos de transmisión, períodos de incubación y prognosis.

El virus de la hepatitis B (VHB) produce una de las variantes de la enfermedad, pertenece a la familia de los Hepadnaviridae,¹ y es cien veces más infeccioso que el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).² Es el único virus hepatotrópico cuyo genoma es el ácido desoxirribonucleico (ADN),¹ de doble cadena, contiene el gen S que codifica al antígeno de superficie (HBsAg), el gen C a los antígenos core (HBcAg) y e (HBeAg), el gen P a la polimerasa viral

y el gen X que regula replicación viral y la transcripción del genoma,³ tiene una tasa de mutación de $1,4-3,2 \times 10^5$ sustituciones/nucleótido/año, cien veces mayor que otros virus ADN, circulando como una mezcla de variantes genéticas, una cuasiespecie que evoluciona durante la infección.⁴ Posee una envoltura donde está el antígeno de superficie y en su interior la nucleocápside conteniendo el HBcAg, el ADN del genoma, la polimerasa y el precursor del ARN; el virus completo -partícula Dane-, tiene una forma esférica⁵ y su tamaño varía entre 42 a 47 nm.³

Se transmite por exposición parenteral o percutánea, vertical y sexual, esta última es menos frecuente⁶; la sangre es el vehículo más importante, otros fluidos también pueden transmitirlo -semen y contenido vaginal-,¹ permanece viable más de una semana en sangre desecada en cualquier superficie.² Es un problema de salud pública global,⁷ existen zonas endémicas de alta prevalencia en el sudeste asiático y regiones del África y Sudamérica. Se han identificado diez genotipos -de la A hasta la J-, siendo el genotipo C el que tiene mayor riesgo de hepatocarcinoma,⁸ distribuidos geográfica y étnicamente,⁹; así, el F se halla en Sud y Centro América y el H en la segunda de las mencionadas.⁹

¹ Médico patólogo clínico. Unidad de Inmunología, Instituto Nacional Materno Perinatal, Lima, Perú.
<https://orcid.org/0000-0002-0987-6717>

El período de incubación es variable, entre 4 a 25 semanas,⁷ el curso natural está determinado por la interacción entre la replicación del virus y la respuesta inmune,² puede progresar a la infección aguda autolimitada, la insuficiencia hepatocítica fulminante, el estado de portador del virus inactivo y la hepatitis crónica que puede progresar a cirrosis y carcinoma hepatocelular.¹⁰ Se replica en el hígado, pero carece de un mecanismo citopático, el daño histológico y la intensidad de las manifestaciones clínicas dependen de dicha respuesta inmune.^{8,10}

En la infección aguda la mayoría de adultos tienen un curso asintomático, sólo el 20 a 35% presentan fiebre, fatiga, anorexia, náuseas, orina colúrica y/o ictericia, más del 95% tiene una enfermedad autolimitada que les confiere inmunidad durante toda la vida,¹¹ e independiente de la presencia o ausencia de signos y síntomas hay una intensa replicación viral.¹²

La evolución crónica no se puede clasificar sólo con base a la clínica, requiere de estudios auxiliares seriados,¹³ se caracteriza por la persistencia de signos y síntomas por más de 6 meses y la positividad de ciertos marcadores serológicos,¹¹ está ligada a la edad de la infección, el estado inmune, el uso de inmunosupresores y otros factores como el consumo de alcohol.^{3,7} Si la infección sucede al nacimiento la probabilidad de ser portador crónico es de 90%, entre 1 a 4 años es de 30 a 50% y en la adultez entre 5 a 10%,² al menos el 50% de los casos crónicos adquirió la infección en la etapa perinatal o la primera infancia, especialmente en países donde el VHB es endémico.¹⁴

El daño hepático es leve entre el 24%-42%, evoluciona a hepatitis crónica moderada o grave en el 44-63%, cursa a la cirrosis entre el 10-24%;¹⁵ menos del 2% provocará falla hepática fulminante; la enfermedad tiene una dinámica fluctuante, caracterizada por períodos replicativos y no replicativos,¹⁵ identificándose cuatro fases que no se presentan necesariamente en una determinada secuencia:¹⁶

Fase de inmunotolerancia, en que el avance de la enfermedad es mínimo pero puede ser altamente contagioso,¹⁷ corresponde al período de incubación en el adulto; en los perinatos puede durar décadas, muchos de los cuales ingresan a la fase inmunoactiva en la adultez, positivizando crónicamente el HBeAg y elevando la alanina aminotransferasa (ALT).¹⁵

Fase inmunoactiva a la que se ingresa por causas no determinadas, luego de un tiempo variable, se caracteriza por el aumento de la respuesta inmune contra los hepatocitos infectados; corresponde a la etapa aguda de la enfermedad.¹⁵

Fase de control inmunitario en que se negativiza el HBeAg y aparece su anticuerpo (anti-HBe); se asocia a la reversión bioquímica, la negatividad del ADN del VHB (ADN-VHB) y la desaparición de las lesiones hepáticas.¹⁷ Cuando la enfermedad se autolimita corresponde a la convalecencia, si evoluciona a la cronicidad equivale al portador inactivo de HBsAg que puede permanecer así toda la vida, aunque también hay casos de reactivación espontánea;¹⁵ así, la infección crónica puede tener tres cursos evolutivos:⁴

Con HBeAg positivo, es ocasionado por una cepa salvaje del VHB, presenta concentraciones séricas elevadas de ADN-VHB.

Con HBeAg negativo y presencia o ausencia de anti-HBe, se debe a virus mutantes en la región del precore o en el promotor del core, las concentraciones séricas de ADN-VHB suelen ser más bajas y fluctuantes.

Portador inactivo con HBeAg negativo y la presencia de anti-HBe, valores séricos de ADN-VHB menores a 2,000 U/ml (menos de 10⁴ copias/ml), alanina aminotransferasa (ALT) normal y biopsia hepática con actividad necroinflamatoria nula o carente de significado.

Fase de reactivación, en la que se reinicia la replicación viral, que es debida a mutaciones con HBsAg defectuoso, caracterizado por anti-HBe positivo, niveles fluctuantes de ADN-VHB y de ALT, existe un alto riesgo de fibrosis hepática severa.¹⁷

La hepatitis B oculta (OBI) es una subcategoría que presenta ADN-VHB menor de 200 UI/mL (10³ copias genoma/mL), ausencia de HBsAg, en la mayoría de los casos presencia del anticuerpo anti core (Anti-HBc) y a veces del anticuerpo anti antígeno de superficie (Anti-HBs); hay una marcada inhibición de la replicación viral y la expresión de genes del VHB.^{7,18} La OBI tiene un impacto epidemiológico sobre el riesgo de transmisión del VHB y el desarrollo de hepatopatías terminales, ya que su diagnóstico usualmente es un evento casual al tamizar unidades de sangre o por la alteración de los niveles de ALT sin una etiología esclarecida.^{7,18}

Exámenes de laboratorio para el diagnóstico y seguimiento de la hepatitis B

La semiología compatible con la hepatitis viral, que no siempre está íntegramente presente, no es patognomónica pero sí característica,¹⁹ el diagnóstico etiológico y el seguimiento de la evolución tienen como base la correcta interpretación de ciertos exámenes de laboratorio.

PRUEBAS BIOQUÍMICAS

Algunas miden la alteración de funciones fisiológicas específicas -bilirrubinas, albúmina y proteinograma-, y otras el daño tisular -alanina amino transferasa (ALT), aspartato amino transferasa (AST), lactato deshidrogenasa (LDH), gamma glutamil transferasa (GGT) y fosfatasa alcalina (FA); su interpretación debe ser conjunta, según patrones previamente establecidos.²⁰

En las hepatitis agudas ocurre un notable aumento de las aminotransferasas hepáticas, que se inicia durante la última fase del período de incubación, continúan aumentando en la fase pre icterica y alcanzan su pico en el estadio temprano de la fase icterica, en que pueden alcanzar hasta ocho veces el valor normal,⁵ sólo comparable con la necrosis hepática inducida por drogas o toxinas y el choque circulatorio,²¹ con las que se debe hacer el diagnóstico diferencial, no existiendo necesariamente una correlación entre la intensidad de la elevación y la gravedad de la enfermedad.²² Cuando la fase aguda se autolimita, retornan a la normalidad ocho semanas después del inicio de la enfermedad.²¹

El aumento de la bilirrubina total y sus fracciones no es



patognomónico de ningún tipo de hepatitis viral,²¹ suele hacerlo moderadamente en la fase aguda, excepto en las formas anictéricas o colestásicas,²² siendo directamente proporcional al grado de lesión de los hepatocitos y la prolongación del curso clínico.²¹ La hepatitis crónica activa puede presentar ictericia prolongada, episodios intermitentes o estar ausente, por lo general estos episodios se asocian con elevaciones significativas de las aminotransferasas hepáticas.⁵

El urobilinógeno normalmente se halla en pequeñas cantidades en la orina –menos de 1 mg/dL-,²³ en la hepatitis B su incremento suele ser precoz y es un indicador sensible de daño hepatocelular,²¹ incluso antes de las manifestaciones clínicas.²³ Existen falsos negativos cuando se administran antibióticos orales que disminuyen el número de bacterias que degradan la bilirrubina en el intestino, en la suspensión de la coleoyesis en el hígado, a consecuencia de una hepatitis viral severa, hepatotoxicidad grave u obstrucción de las vías biliares y por errores de laboratorio; pueden suceder falsos positivos en la orina con pH alcalino, que aumenta la depuración de urobilinógeno y aumenta el urocromo en dicha secreción.²³

La LDH es una enzima intracelular que tiene cinco isómeros contenidos en el hígado, músculo cardíaco, riñón, eritrocitos y otros tejidos, que le resta especificidad como indicador de daño hepático, puede ser útil en combinación con otras pruebas que evalúan dicho órgano.²⁰

La FA y GGT son indicadores de colestasis,²⁰ la primera se halla en el hígado, canales hepáticos, hueso, riñón, intestino y placenta,²⁴ cada uno contiene un isómero diferente que se puede separar mediante electroforesis, siendo un importante indicador de disfunción biliar.²⁰ La GGT es el marcador más sensible de enfermedad hepatobiliar,²⁵ aumenta en la fase aguda, alcanza su máximo nivel dos a tres semanas después de su inicio, puede persistir elevada durante seis semanas,²¹ su medición concomitante con la FA permite establecer el origen del daño, ya que la GGT proviene casi exclusivamente del hígado y no se produce en el hueso, el aumento de ambos se asocia a patología del tracto biliar²⁰ y/o daño hepatocelular.²⁵

La albúmina sérica suele ser normal en la fase aguda, su reducción por debajo de 3g/dl puede hacernos sospechar de cronicidad, donde ocurre una disminución progresiva de su síntesis,²¹ siendo uno de los principales factores pronósticos de la cirrosis.²⁰ El proteinograma no presenta alteraciones, debido a la larga vida biológica de las proteínas, sino cuando exista una hepatopatía crónica.²²

PRUEBAS HEMATOLÓGICAS

El recuento de leucocitos es normal o levemente disminuido, puede observarse una linfocitosis leve,²² el recuento plaquetario en general es normal.⁵ El tiempo de protrombina depende de los factores de la coagulación I, II, V, VI y X, todos ellos producidos en el hígado, por lo que es una prueba muy útil para determinar la severidad de la enfermedad hepática,²⁰ en la fase aguda autolimitada no sufre alteraciones significativas.²²

En el trasplante hepático, como tratamiento de elección de las enfermedades hepáticas crónicas descompensadas, se emplea el MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) para determinar el orden de prelación de los pacientes, siendo un índice pronóstico de mortalidad fácilmente reproducible, basado en tres variables: bilirrubina, creatinina sérica y cociente internacional normalizado del tiempo de protrombina (INR); su implementación ha disminuido la mortalidad en lista de espera sin afectar la supervivencia postrasplante.²⁶ Posteriormente se introdujo el MELD Na, para tomar en cuenta el riesgo de la hiponatremia significativa.

MARCADORES SEROLÓGICOS

Comprende tres antígenos HBsAg, HBeAg y HBcAg, este último no se detecta por técnicas convencionales,²⁷ y tres anticuerpos específicos contra cada antígeno. El inmunoensayo enzimático (EIA), quimioluminiscente (CLIA) y de enzimas quimioluminiscentes (CLEIA) son los métodos más sensibles y específicos para detectarlos –excepto el HBcAg-,^{7,27} las normas nacionales establecen como ensayo de tamizaje la prueba rápida de HBsAg,^{28,29} usualmente por el método de inmunoensayo de cromatografía, que permite la detección masiva en entornos comunitarios y mejora la prevención de la transmisión vertical.^{7,30}

Cada etapa clínica presenta un perfil específico, que corresponde a una fase evolutiva concreta, desde la década de 1980 se han descrito patrones de difícil interpretación, debido a factores dependientes del paciente –alteración de la respuesta inmune que origina formas evolutivas clínicas no habituales- o del virus –mutaciones virales que causan un comportamiento anormal como la ausencia de un antígeno o su permanencia a pesar de la aparición del anticuerpo correspondiente-.⁹

Antígeno de superficie (HBsAg)

Es el primero que aparece después de la infección, es diagnóstico de la etapa aguda,^{31,32} suele preceder al cuadro clínico,⁵ es detectable a partir de la cuarta semana de infección²⁷ y puede perdurar hasta 6 meses cuando no se tiende a la cronicidad.³² La alta sensibilidad de los ensayos, la mayor parte con un límite inferior de 0,2 ng/ml tanto en la conformación salvaje de epítomos como en la de sus principales variantes,³³ hacen improbable los falsos negativos.⁴

Disminuye gradualmente desde 5 log IU/ml en la fase de replicación alta hasta 2 log IU/ml en la no replicativa,³¹ constituye la primera evidencia del cese de la replicación viral y la resolución de la infección, sobre todo si se asocia a la aparición del Anti-HBs.⁵ Su persistencia por más de 6 meses indica evolución crónica,¹¹ más aún cuando concomitantemente perdura el Anti-HBc Ig G o total, en estos casos usualmente se produce un progresivo daño hepático necroinflamatorio de diverso grado.

Los portadores inactivos del HBsAg, antes denominados portadores sanos, presentan una injuria hepática poco relevante, siendo sus criterios diagnósticos: HBsAg

positivo, HBeAg negativo, Anti-HBe positivo, ADN-VHB menor a 10^5 copias x ml, aminotransferasas hepáticas elevadas persistente o intermitentemente, y biopsia hepática sin inflamación significativa (score menor o igual de 4).³⁴ Mutaciones del HBsAg -principalmente la G145R del determinante "a"- se asocian con infecciones que no pueden ser detectadas por ciertos reactivos comerciales o presentan perfiles serológicos anómalos.³⁵ Otras mutaciones del HBsAg pueden ocasionar casos de falsos OBI, ya que no es identificado por los anticuerpos de ciertos ensayos de ELISA, pero presentan una carga viral superior a 200 UI/mL (10^4 - 10^5 copias genoma/mL).¹⁸

La coexistencia del HBsAg y Anti-HBs puede ocurrir en la hepatitis crónica activa, hepatocarcinoma, infecciones crónicas persistentes, reactivaciones del VHB en inmunodeprimidos con marcadores previos de inmunidad a la infección y en portadores inactivos con prácticas de riesgo, como el uso de drogas parenterales.⁴ Otro patrón anómalo es la serorreversión del HBsAg en inmunodeprimidos con marcadores previos de inmunidad y posterior reducción o negatividad del título de anti-HBs, la mayoría de los casos se ha descrito en portadores de enfermedades hematológicas (especialmente linfomas y trasplantados de progenitores hematopoyéticos) y tumores sólidos.⁴

Anticuerpo contra el antígeno de superficie (Anti-HBs)

Cuando la infección aguda se autolimita, el HBsAg se negativiza y aparece el Anti-HBs,⁹ ello sucede 2 o 3 meses después de la infección, siendo el último marcador en hacerse positivo,¹⁹ persiste por un tiempo prolongado,³¹ incluso puede aumentar hasta 6 a 12 meses después de la desaparición del HBsAg.⁵ Su presencia indica inmunidad a la infección por el VHB.^{7,36}

La vacuna contra el VHB, elaborada con una porción del HBsAg, provoca la aparición de estos anticuerpos,³² su inmunogenicidad depende de la edad en que se administró y la inmunocompetencia del individuo vacunado,³⁷ los adolescentes y adultos jóvenes son los de mejor respuesta³⁸; y, los mayores de 40 años, los inmunodeprimidos -trasplantados o infectados por VIH-, y los pacientes en hemodiálisis pueden tener respuestas no adecuadas.³⁹

Un título superior o igual 10 mUI/mL indica inmunidad frente al VHB, sea por la resolución de la infección natural o por la vacunación,⁴⁰ siendo posible diferenciar ambos casos por la presencia o ausencia de los anticuerpos contra el HBcAg.³² Entre el 5 a 12% de las personas que resuelven favorablemente la infección aguda no producen anti-HBs,⁵ en los portadores crónicos es indetectable,³² se ha demostrado la protección del anti-HBs ante la reinfección por el mismo subtipo, y se describen segundas infecciones por subtipos diferentes.⁵

Para interpretar la positividad aislada del Anti-HBs en individuos no vacunados, es necesario conocer la historia clínica y completar el estudio con los marcadores HBsAg y anti-HBc (total o IgG), el estudio del ADN-VHB puede ser opcional, en la mayoría de los casos se debe a reactividades inespecíficas producidas por una IgM capaz de unirse al

HBsAg, también por la pérdida del Anti-HBc en infectados de forma natural (0,1-0,5%) y una respuesta inmunitaria incompleta frente a la infección producida por una cepa de VHB con alguna mutación en el gen S que modifica la antigenicidad y disminuye la inmunogenicidad del HBsAg.⁴

Antígeno core (HBcAg)

Es un antígeno intracelular,⁹ no detectable en el suero⁴¹ y sólo se puede identificar en el tejido hepático mediante técnicas de inmunohistoquímica.⁴¹

Anticuerpo contra el antígeno core (anti-HBc)

Es el primer anticuerpo que se hace positivo, entre 1 a 5 semanas después de la aparición de HBsAg,⁴² antes del inicio clínico de la enfermedad o en forma simultánea,⁵ está dirigido contra los epítomos del antígeno core y su hallazgo significa contacto previo o actual.^{7,9} Persiste 6 meses cuando la infección no tiende a la cronicidad,³² pero en algunos casos puede hacerlo hasta 5 a 6 años.⁵

La presencia del anticuerpo del tipo IgM revela una infección aguda y predomina en los primeros cuatro a seis meses,³⁵ aunque puede persistir entre 12 a 18 meses.⁹ El anticuerpo IgG indica que la infección es más antigua, ya que aparece después de los cuatro primeros meses y puede permanecer positivo por mucho tiempo, incluso después que se ha resuelto la enfermedad.⁴² Cuando se reactiva una infección crónica es posible detectar anticuerpos IgM contra el HBcAg,³⁵ el anti-HBc también protege contra la infección en pacientes que no tienen anti-HBs.⁵

Se ha descrito un patrón en que el Anti-HBc permanece negativo, en presencia de HBsAg positivo, que puede deberse a la reactividad inespecífica en ciertas pruebas de detección del HBsAg, contaminación de la muestra con pequeñas cantidades de suero de un portador, vacunación contra el VHB en los 21 días previos a la toma de muestra, estadio muy precoz de la infección aguda por VHB, inmunotolerancia extrema a la infección por una cepa salvaje de VHB que determina la ausencia de respuesta inmunitaria humoral, infección crónica de VHB con mutación en el gen X e infección por la variante VHB tipo 2 (VHB2).⁴

Hay casos en que se detecta la positividad aislada del anti-HBc, en ausencia de HBsAg y anti-HBs, para su adecuada interpretación es necesario conocer la historia clínica y completar el estudio con los marcadores HBeAg, anti-HBe y ADN-VHB, siendo las probables causas: reacciones inespecíficas inherentes a los componentes del suero problema, problemas en la detección del HBsAg y/o anti-HBs por la variabilidad de la sensibilidad de los ensayos comerciales, coinfección con el virus de la hepatitis C (VHC), respuesta inmunitaria incompleta frente a una infección previa por el VHB, y resolución de la infección por VHB con pérdida del resto de los marcadores.⁴

Antígeno e (HBeAg)

Aparece durante la etapa de replicación viral;^{7,42} cuando la infección se adquirió perinatalmente habrá una larga fase de inmunotolerancia en la que el HBeAg es positivo, los niveles ADN-VHB están elevados (10^7 - 10^9 copias/ml) y la



lesión histológica hepática está ausente o es leve, y tras un período de 10 a 30 años muchos de estos pacientes pasarán a la fase de inmunoadaptación.⁴³

Si la infección se adquirió en la adolescencia o adultez, en pocos meses se presentará la fase inmunoadaptada caracterizada por valores elevados de ALT, ADN-VHB entre 10^5 - 10^{10} copias/ml y la biopsia muestra evidencia de injuria.⁴³ Se asocia a la replicación viral activa, que también puede ser medida por la cantidad de ADN-VHB en el suero o por la expresión hepática de HBcAg. En las formas crónicas, el HBeAg puede estar presente o ausente:

Con HBeAg positivo, también denominada “variante salvaje del VHB”, se define además por la presencia de HBsAg y ausencia de Anti-HBe, el ADN-VHB tiene niveles altos (mayor de 10^6 copias x mL), usualmente ocurre en los primeros años de infección.⁴⁴

Con HBeAg negativo, ocurre cuando hay mutaciones del core promoter o del precore, presenta además HBsAg y Anti-HBe positivos y bajo nivel de ADN-VHB (menor de 10^6 copias x mL), suele suceder en fases avanzadas de la infección crónica⁴⁴ y tiene peor pronóstico.⁹

Anticuerpo contra el antígeno e (anti-HBe)

Aparece durante la infección aguda, generalmente cuando se hace negativo el HBeAg y antes de la desaparición del HBsAg, pudiendo permanecer positivo entre 1 a 2 años,⁵ indica un buen pronóstico, disminución de la infectividad y la replicación viral, excepto en las mutaciones del VHB antes descritas, donde su aparición no supone mejoría clínica e histológica.⁹

Es importante interrelacionar cada marcador serológico con las etapas clínicas y evolutivas de la enfermedad (Tabla 1), siendo un instrumento eficaz para el adecuado seguimiento y correcta elección de la terapéutica.

MARCADORES MOLECULARES

Permite detectar el ADN-VHB en suero o plasma, siendo la manera directa y más segura de medir la replicación viral, infección activa e infectividad, útiles para indicar y monitorizar el manejo terapéutico y definir la prognosis.^{45,46} La medición cuantitativa del ADN-VHB circulante se denomina carga viral (CV), que determina el número de copias por mL,⁴⁶ inicialmente se utilizó la hibridación

molecular basada en la amplificación de la señal, cuyos límites de detección oscilaban entre 10-100 copias/ml,^{47,48} y actualmente el estándar de oro es la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-TR)⁴⁹ que detecta viremias en muestras negativas con técnicas de hibridación.⁴⁵

La CV se detecta desde el primer mes de la exposición, alcanza su pico alrededor de los tres meses con valores superiores a 10^8 copias/mL, luego decrece en las infecciones crónicas y desaparece cuanto esta se autolimita.³⁶ La variabilidad del genoma del VHB era un factor que podía influenciar en la cuantificación, en particular del genotipo F, que no se ponderaba adecuadamente con ciertos ensayos, pero con la PCR-TR este fenómeno dejó de ser un problema,⁴⁷ contribuyendo incluso al diagnóstico de la OBI, ya que puede detectar menos de 10 copias/mL de ADN-HBV.¹⁸

La OMS estandarizó las diversas pruebas comerciales, estableciendo un patrón universal para la cuantificación de la carga viral que denominó Unidad Internacional de ADN-VHB (UI),⁸ que corresponde aproximadamente a 5.4 genomas-equivalentes, ello permite comparar los datos de diferentes laboratorios y obliga a cada prueba a la respectiva conversión.⁵⁰ El factor de conversión es $1\text{UI} = 3.41$ copias y el intervalo lineal de la PCR-TR es de 10 a 1 billón UI/ml.⁴⁶ El umbral del nivel de ADN-VHB asociado con enfermedad hepática progresiva se desconoce, los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (National Institutes of Health) han considerado arbitrariamente como respuesta virológica sin significación clínica la detección mediante la hibridación de menos de 10^5 copias/mL (2×10^4 UI/mL).⁵⁰ Con la técnica de PCR-TR se observó que algunos pacientes con esos valores pueden tener riesgo de progresión de la enfermedad, aunque en menor proporción que aquellos con niveles superiores.⁵⁰ Cuando se tiende a la cronicidad, transcurridos más de 6 meses del inicio de la infección, los valores del ADN-VHB en suero suelen ser mayores a 20,000 U/ml (más de 10^5 copias/mL).⁴

Se han descrito casos con ADN-VHB detectable en ausencia de HBsAg, si ese patrón se encuentra en una fase que no sea el período de ventana de la infección aguda, la situación clínica podría definirse como una OBI, cuya frecuencia de presentación depende de la sensibilidad de la prueba

Tabla 1. Etapas clínicas y evolutivas de la hepatitis B y su correspondencia con cada marcador serológico.

Etapas clínicas y evolutivas	HBsAg	anti HBs	IgG anti-HBc	IgM anti-HBc	HBeAg	anti HBe
Período de incubación	+	-	-	-	+ / -	-
Fase aguda	+	-	+	+	+	-
Fase aguda negativa para HBsAg	-	-	+	+	+	-
Portador sano de HBsAg	+	-	+++	+ / -	-	+
Forma crónica	+	-	+++	+ / -	+	-
Vacunación reciente	-	++	-	-	-	-

Fuente: el autor.

utilizada para detectar ambos marcadores y la prevalencia de la infección en la población estudiada, siendo su principal causa la infección aguda o crónica por una cepa mutante en el gen S del VHB (mutante de escape).⁴

Los cambios endocrinos e inmunitarios inducidos por el embarazo provocan la elevación de los niveles de ADN-VHB y la normalización de las pruebas hepáticas entre el primer, segundo y tercer trimestre de embarazo asociada con infección crónica por VHB.⁵¹ La expansión del volumen plasmático durante el embarazo y la dilución del suero,^{52,53} especialmente durante el tercer trimestre, podrían afectar significativamente los niveles séricos de ADN-VHB.⁵⁴

La CV alta en las gestantes parece aumentar el riesgo de infección persistente en el lactante,¹⁵ se ha determinado que los niveles maternos de ADN-VHB durante el tercer trimestre se asocian con la transmisión perinatal del VHB, así como con el fracaso de la inmunoprofilaxis pasiva-activa.⁵⁴ La heterogeneidad genómica del VHB no desempeña un papel importante en el resultado clínico de la infección perinatal.^{55,56}

La presencia de ADN-VHB en la sangre del cordón umbilical se asocia significativamente con el parto prematuro espontáneo en embarazadas infectadas por el VHB, que tienen HBeAg negativo.⁵⁴ Las gestantes con CV igual o mayor a 10,000 copias/mL durante el período perinatal tienen una mayor probabilidad de presentar ADN-

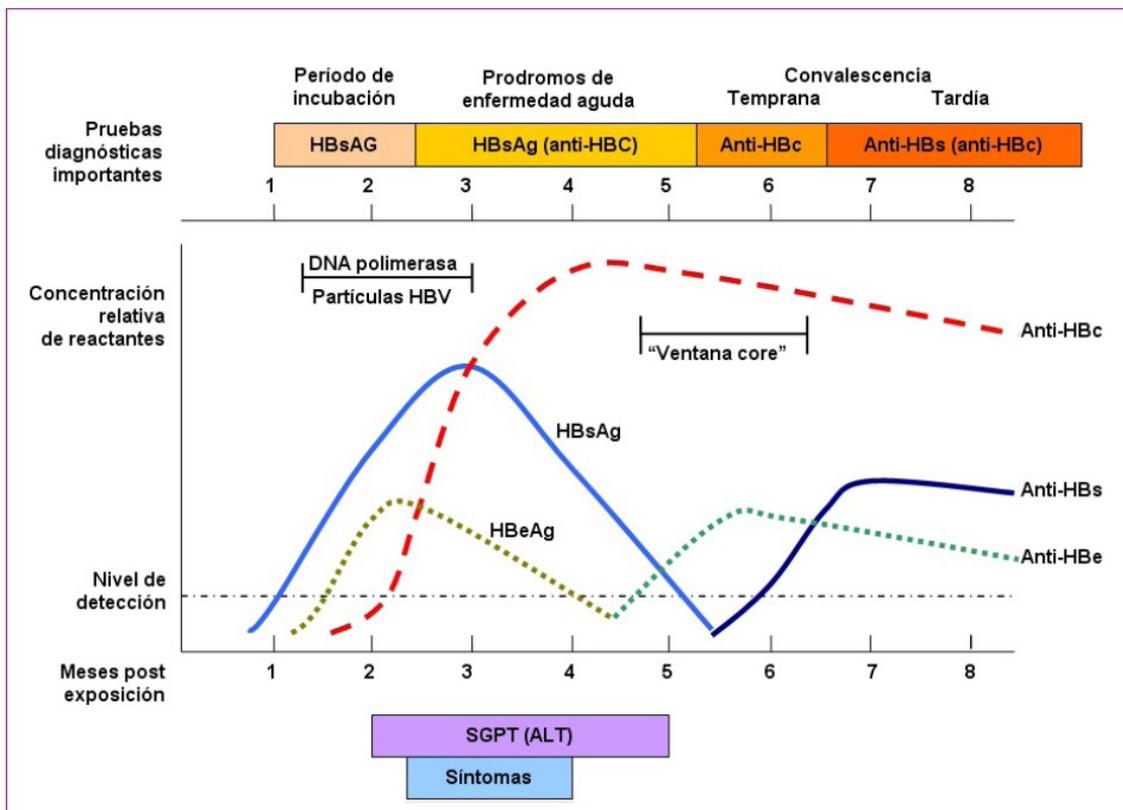
VHB en la sangre del cordón umbilical.⁵⁴

Es razonable evaluar a todas las embarazadas con infección crónica por VHB para determinar los niveles de ADN-VHB al principio del tercer trimestre, a fin de tomar decisiones terapéuticas.⁵⁴ La transmisión perinatal de la infección por VHB y/o el fracaso de la inmunoprofilaxis activa representan un evento extremadamente raro en los neonatos de madres crónicamente infectadas y que presentan HBeAg negativo, incluso en aquellos con ADN-VHB detectable en la sangre del cordón umbilical.⁵⁴ Es probable que los niveles relativamente bajos de ADN-VHB, que se observan en mujeres infectadas crónicamente y tienen HBeAg negativo, pueden proteger a los neonatos de la infección.⁵⁴

La interpretación aislada de cada ensayo de laboratorio descrito, constituye sólo un acercamiento parcial a la situación de cada paciente, por ello es fundamental que durante la evolución de la enfermedad los analicemos integralmente (Figura 1).

COLOFÓN

La presente revisión pretende exponer los principales exámenes de laboratorio que se emplean actualmente en el diagnóstico y seguimiento de la hepatitis B, con el fin que el médico general o especialista los interprete y correlacione adecuadamente y así pueda tomar las decisiones correctas en cada caso.



Fuente: Firman G. URL disponible en: <https://medicalcriteria.com/web/es/gashav/>

Figura 1. Correlación entre el cuadro clínico de la hepatitis B y los principales exámenes de laboratorio (ALT, marcadores serológicos y moleculares).



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Duarte G, Pezzuto P, et al. Protocolo Brasileño para las Infecciones de Transmisión Sexual 2020: hepatitis virales. *Epidemiol Serv Saude Brasília*. 2020;30 (Esp.1): e2020834. doi: 10.1590/S1679-4974202100016.espl
- Cabezas C. Hepatitis virales B y delta: Epidemiología y bases para su control. Instituto Nacional de Salud. Lima: Gráfica Técnica S.R.L.; 2008. p. 8,9,11,25.
- Lee J, Kim H. Current laboratory tests for the diagnosis of hepatitis B virus infection. *The International Journal of Clinical Practice*. 2021;75(12):e14812. doi: <https://doi.org/10.1111/ijcp.14812>
- Pondé R. Perfiles serológicos atípicos en la infección por el virus de la hepatitis B. *Revista europea de microbiología clínica y enfermedades infecciosas*. 2013;32:461-76.
- Philips C, Ahamed R, Abduljaleel J et al. Critical Updates on Chronic Hepatitis B Virus Infection in 2021. *Cureus*. 2021;13(10):e19152. doi: 10.7759/cureus.19152
- Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial del sector de la salud contra las hepatitis víricas 2016-2021. Hacia el fin de las hepatitis víricas. Ginebra: WHO Document Production Services. 2016. p. 13.
- Güvenir M, Arıkan A. Hepatitis B Virus: From Diagnosis to Treatment. *Polish Journal of Microbiology*. 2020;69(4):391-9. doi: <https://doi.org/10.33073/pjm-2020-044>.
- Coffin C, Zhou K, Terrault N. New and Old Biomarkers for Diagnosis and Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Gastroenterology*. 2019;156:355-68. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.037>
- Blásquez A. Caracterización molecular de virus de la hepatitis B resistentes. Tesis doctoral. Salamanca, España: Universidad de Salamanca. 2015. p. 25,32,33,35.
- Terrault N et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-99.
- Guevara L, Peñalzo F, Pérez O, Chinchilla E. Diagnóstico de la hepatitis B. *Rev Col Gastroenterol*. 2009; Suplemento 24(1):13-20.
- Silva R. Hepatite B: um estudo revisão de literatura. *Revista Remecs*. 2021;6(11):30-8. doi: 10.24281/rremecs2021.6.11.30-38.
- Coffin C. Gaps in Hepatitis B Evaluation and Treatment. *Gastroenterology & Hepatology*. 2022;18(9):534-7.
- Liao H, Li L, Zheng W et al. Characteristics of HBV Novel Serum Markers across Distinct Phases in Treatment-Naïve Chronic HBV- Infected Patients. *Hindawi*. 2022;4133283. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/4133283>
- Queiroz T, Gomes-Gouveia M et al. Hepatitis B virus genotypes and subgenotypes and the natural history and epidemiology of hepatitis B. *Annals of Hepatology*. 2022;27:100574. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2021.100574>
- Odenwald M. Viral hepatitis: Past, present, and future. *World J Gastroenterol*. 2022;28(14):1405-29. doi: <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v28.i14.1405>
- Hepatitis B. Versión 02. Organización Mundial de la Salud. 2015. Disponible en: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefndmkaj/https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/hepatitis-b-spanish-2015.pdf>. Consultada: 02 Agosto 2023. p. 12.
- Lalana A, Ortiz O et al. Revisión de la infección oculta por el virus de la hepatitis B. *Adv Lab Med*. 2022;3(4):331-41. doi: <https://doi.org/10.1515/almed-2022-0065>
- Alonso R, Aguilera A, Córdoba J, Fuertes A. Diagnóstico microbiológico de las hepatitis virales. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(9):e53-e62.
- Fernández Daza E, Fernández Juan E, Moreno I, Moreno M. Aproximación al diagnóstico de enfermedades hepáticas por el laboratorio clínico. *Medicina & Laboratorio*. 2008;14(11-12):533-46.
- Thapa B, Walia A. Liver Function Tests and their Interpretation. *Indian Journal of Pediatrics*. 2007;74(7):663-71.
- Kwong S, Meyerson C et al. Acute hepatitis and acute liver failure: pathological diagnosis and differential diagnosis. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2019;36(6):404-14. doi: <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2019.07.005>
- Campuzano G, Arbeláez M. El Uroanálisis: Un gran aliado del médico. *Revista Urología Colombiana*. 2007;XVI(1):67-92.
- Dufour D, Lott J, Nolte F, Gretch D. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. Performance characteristics of laboratory test. *Clin Chem*. 2000;46:2027-49.
- García W. ¿Cómo evaluar la elevación de las enzimas hepáticas en personas aparentemente sanas? Su importancia para el médico general. *Rev Gastroenterol Peru*. 2013;33(3):262-4.
- Colmenaro J, Castro-Narro G, Navasa M. Utilidad del MELD (Model for End-stage Liver Disease) para asignar prioridades en el trasplante hepático. *Gastroenterología y Hepatología*. 2010;33(4):330-6.
- Jaramillo M, García M, Restrepo J. La serología en hepatitis virales. *Iatreia*. 2011;24(1):76-86.
- Norma Técnica de Salud N° 146-MINSA/2018/DGIESP para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la Hepatitis B en el Perú. Lima (Perú): Ministerio de Salud; 2018. p. 23.
- Norma Técnica de Salud N° 159-MINSA/2019/DGIESP para la prevención de la transmisión materno infantil del VIH, sífilis y hepatitis B. Primera edición. Lima (Perú): Ministerio de Salud; 2020. p. 48.
- Xiao Y, Thompson A, Howell J. Point-of-Care Tests for Hepatitis B: An Overview. *Cells*. 2020; 9: 2233. doi: 10.3390/cells9102233
- Yano Y. Molecular and Clinical Characteristics of Hepatitis B Surface Antigen. *Journal of Hepatitis*. 2015;1(16):1-3.
- Song J, Kim D. Diagnosis of hepatitis B. *Ann Transl Med*. 2016;4(18):338. doi: 10.21037/atm.2016.09.11
- Alonso R, Aguilera A, Córdoba J, Fuertes A. Diagnóstico microbiológico de las hepatitis virales. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(9):e53-e62.
- Cabezas C. Situación y control de la hepatitis B y Delta en el Perú. *Acta Med Per*. 2008;25(2): 96-112.
- Zhang Z, Shi B et al. Quantitative serum HBV markers in predicting phases of natural history of chronic HBV infection. *J Virol Methods*. 2021;296:114226. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2021.114226>
- Melo L, Medina H, Ribeiro J, Souza C, et al. Update on hepatitis B and C virus diagnosis. *World Journal of Virology*. 2014;4(4):323-342.
- Koff RS. Hepatitis A, hepatitis B, and combination hepatitis vaccines for immunoprophylaxis. An Update. *Digest Dis Sciences*. 2002;47:1183-94.
- Mohanty P, Jena P, Patnaik L. Vaccination against Hepatitis B: A Scoping Review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2020;21(12):3453-9. doi: 10.31557/APJCP.2020.21.12.3453
- Bruguera M, Sánchez J. Epidemiología de la hepatitis B en España. *Med Clin (Barc)*. 1990;95:470-5.
- Staci C, Silvestri C, Voller F. Hepatitis B vaccination and immunotherapies: an update. *Clin Exp Vaccine Res*. 2020;9:1-7. doi: <https://doi.org/10.7774/cevr.2020.9.1.1>
- Muñoz G. Diagnóstico serológico y virológico de la Hepatitis B y C: aspectos prácticos. *Gastr Latinoam*. 2006; 17: 249-52.
- European Association for the Study of the Liver. 2017. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017; 67:370-98. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.09.013>
- Simón M. Historia natural. En: Consenso para el tratamiento de las hepatitis B y C. *Gastroenterol Hepatol*. 2006; 29(supl 2):7-10.
- Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hepatitis crónica por el virus de la hepatitis b. *Rev Gastroenterol Perú*. 2011; 31(2):151-168.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2012; 57:167-185.
- Spearman et al. Hepatitis B in sub-Saharan Africa: Strategies to achieve the 2030 elimination targets. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:900-9.
- Rodríguez M, Buti M et al. Documento de consenso de la Asociación Española para el Estudio del Hígado sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (2020). *Gastroenterología y Hepatología*. 2020;43(9):559-87. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gastro.2020.07.005>

- gastrohep.2020.03.011
60. Zeuzem S. Assays for measuring HBV DNA and their clinical applications. *Indenis*. Novartis 2005:1-21.
 61. Liu C, Chang L et al. Real-time PCR assays for hepatitis B virus DNA quantification may require two different targets. *Virology Journal*. 2017;14:94. doi:10.1186/s12985-017-0759-8
 62. Beltrán O, Rosas M, Garzón M. Hepatitis B. Diagnóstico y manejo. *Rev Col Gastroenterol*. 2005;20(2):12-33.
 63. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: Guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy. Ginebra (Suiza): Organización Mundial de la Salud. 2020. p. 20-23.
 64. Guarino M, Cossiga V, Morisco F. The interpretation of liver function test in pregnancy. *Best practice and research in clinical gastroenterology*. 2020;44-45:101667. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2020.101667>
 65. Sasamori Y, Tanaka A, Ayabe T. Liver disease in pregnancy. *Hepatology Research*. 2020;50(9):1015-23. doi: <https://doi.org/10.1111/hepr.13540>
 66. Nguyen M, Wong G et al. Hepatitis B virus: advances in prevention, diagnosis and therapy. *Clinical Microbiology Reviews*. 2020; 33:e00046-19. doi: <https://doi.org/10.1128/cmr.00046-19>
 67. Chung E, Enquobahrie D. Perinatal Hepatitis B Prevention: Eliminating Disease and Disparity. 2021; *Pediatrics*. 2021;147(3):e2020037549. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-037549>
 68. Araujo N, Teles S, Spitz N. Comprehensive Analysis of Clinically Significant Hepatitis B Virus Mutations in Relation to Genotype, Subgenotype and Geographic Region. *Front Microbiol*. 2020; 11:616023. doi: 10.3389/fmicb.2020.616023
- CORRESPONDENCIA:**
Ricardo Iván Álvarez-Carrasco,
ralvarezcarrasco@yahoo.com
- Fecha de recepción: 09-11-2023.
Fecha de aceptación: 23-11-2023.
- Conflicto de interés: ninguno, según el autor.
Financiamiento: por el autor.
- Contribución del autor: RIAC declara haber concebido la idea de la revisión, haber buscado la bibliografía pertinente y haber redactado el texto hasta la versión final.