

CAPÍTULO 1
LA HEPATITIS B
HEPATITIS

POR:

Nancy Isabel Abad Martínez

niabadm@ucacue.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0002-5888-5521>

Docente de la Universidad Católica de Cuenca
Enfermería - Campus Azogues



La Hepatitis B

Hepatitis

Reseña histórica

Las enfermedades hepáticas de etiología viral son causadas por diversos grupos de virus con estructuras genómicas y capacidades de reproducción de muy amplia gama, pero con importante sinergia en sus mecanismos patógenos e inflamatorios sobre la glándula hepática. Las hepatitis víricas están causadas por diversos grupos de virus con genomas y estrategias de replicación muy diferentes, que convergen en su capacidad de generar daño e inflamación del hígado. Las hepatitis víricas causan cerca de un millón de muertes anuales, mientras que el número de infectados para el año 2019 se encontraban en los doscientos noventa y seis millones, cifras comparables a las causadas por el bacilo de Koch y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); pero mientras que las infecciones por estos microorganismos se van reduciendo, las muertes derivadas de hepatitis (cirrosis y hepatocarcinoma) van en aumento (1,2).

Al parecer las hepatitis víricas han acompañado a la especie humana a lo largo de su existencia, pues, Plinio el viejo (23 – 79 a C.) ya describe una de estas manifestaciones clínicas, a la que llamaba “ictericia” (coloración amarillenta de las escleróticas y la piel), nombre derivado de *icterus* (pájaro de color amarillo). Aunque escritos babilónicos y chinos que datan de 3.400 años a C ya lo relatan. También Hipócrates, documentó una epidemia de ictericia en la isla de Thasos en el siglo V a C. La historia documenta también de cierto conocimiento y preceptos respecto a esta enfermedad, como la carta del Papa Zacarías (año 751 DC) a San Bonifacio, arzobispo de Maguncia, recomendándole dar la comunión a las personas ictéricas o con otras “pestes” al final, cuando ya hayan recibido a todas las personas sanas (3,4).

Esta enfermedad, a lo largo de los siglos, ha constituido una plaga para los ejércitos durante sus largas jornadas bélicas, por lo que en la época medieval se la conoce como “ictericia de campaña”, los franceses la llamaron “enfermedad Jauniesse des Camps” (amarillez de los campamentos), para los alemanes fue “Soldatengelbschut” (piel amarilla de los soldados), enfermedad de “Gelbsucht” en Rusia, hepatitis infecciosa en Inglaterra y Estados Unidos de Norte América (3).

El primer reporte de una epidemia por hepatitis, se le atribuye al doctor A. Lürman, en 1885, luego de una campaña de vacunación contra la viruela, realizada entre 1883 – 1884, en Bremen – Alemania, vacuna derivada de linfa humana (3,5). Se produjeron infecciones masivas de ictericia en varios países europeos durante los siglos XVII, XVIII y XIX, agravados por el notorio incremento de habitantes, sobre todo, en las grandes ciudades. Existen registros de hospitales militares británicos entre 1761 y 1763 que reportan epidemias de enfermedades que cursaron con: fiebre – ictericia – vómito – diarrea y dolor abdominal y que fueran atribuidas a “aguas malas” y “comidas copiosas luego de ayunos de campaña”. La historia también recuerda que parte importante del ejército de Napoleón fue diezmada, por este motivo, en su incursión a Egipto en 1798 (3).

Las condiciones generadas por las guerras evidentemente propiciaron el medio adecuado para la progresión de esta enfermedad, la segunda guerra mundial, entre 1942 y 1945, reportó aproximadamente 200 000 casos de “ictericia epidémica” entre las tropas norteamericanas, que sumando a los civiles afectados llegaban a unos cinco millones de afectados (6).

Denominada “ictericia catarral” por los investigadores Bomberg y Virchow, considerando la ictericia como un efecto de la obstrucción mucosa del conducto hepático común, quizá se demoró el esclarecimiento en torno a su etiopatogenia y no fue sino a principios del siglo XX en que se pudo establecer su forma de transmisión. Mccallum, en 1943, reporta altos porcentajes de brotes de “ictericia” en centros de enfermedades

venéreas después de que los pacientes habían sido tratados con medicación parenteral, mediante jeringas y agujas compartidas, no esterilizadas y contaminadas con pequeñas cantidades de sangre infectada. La incidencia de los casos de hepatitis, tendían progresivamente a la disminución en las clínicas en las cuales las jeringas se esterilizaban, mientras que en aquellas en las cuales únicamente se lavaban, la tendencia era hacia el alza, atribuyéndose entonces que la enfermedad era transmitida por la sangre, a través de un agente infeccioso (3,6).

La historia registra que en la Universidad de Yale – EEUU, transmitieron con “éxito” la ictericia, al alimentar con suero filtrado de heces a 12 voluntarios y residentes con discapacidad mental en la escuela Estatal de Willowbrook, State Island, con lo cual Mc Callum, en 1947, distingue la hepatitis A (transmitida por las heces fecales) y la hepatitis B (transmitida por la sangre) (6). Así, se llegó a reconocer dos formas clínicas de hepatitis, una de período corto de incubación y transmitida por vía oral – fecal, hasta entonces conocida como ictericia de campaña, como infecciosa, o tipo A y otra con un período mayor de incubación, transmitida por transfusiones sanguíneas, denominándose hepatitis sérica o tipo B. El microorganismo causante de la hepatitis B fue evidenciado y descrito por Baruch Blumberg en 1965, mientras que en 1975 se evidenció el virus No-A No-B, hoy llamado virus de la hepatitis C (1,3,6).

Conceptualización del virus.

El virus de hepatitis B (VHB) constituye uno de los principales promotores de la infección aguda de la glándula hepática, conocido como hepatitis, sin embargo, su acción patógena puede inducir reacciones inmunitarias progresivas, generando enfermedades crónicas con un alto riesgo de mortalidad, entre ellas la cirrosis y el cáncer hepático. La infección se puede adquirir mediante punciones, tatuajes, lesiones ulcerativas y exposición a fluidos corporales infectados (sangre, saliva, semen, flujo vaginal) por ende, existe una gran propensión a la

transmisión del virus por vía sexual, ya sea por relaciones homosexuales como heterosexuales (2).

El VHB, es un virus ADN, que infecta exclusivamente a los mamíferos. Puede llegar a convertirse en carcinoma hepatocelular mediante su integración al genoma de las células hepáticas. Por sí mismo, el virus no es productor de alteraciones celulares en los hepatocitos, sin embargo, la reacción inmunitaria que genera al desencadenar un proceso inflamatorio en el tejido hepático radica en su fisiopatología (7).

Varios estudios han podido determinar que el VHB puede llegar a subsistir fuera del hospedero incluso más de 7 días, tiempo en el cual es altamente peligroso debido a que puede causar la infección de más personas no vacunadas. El tiempo aproximado de incubación se considera alrededor de setenta y cinco días, oscilando entre treinta y 180 días. El agente causal de la Hepatitis se puede detectar entre treinta y sesenta días después del contacto, pudiendo persistir y ocasionar infección aguda o crónica (8).

Epidemiología.

La hepatitis B forma parte de las patologías infecciosas más cosmopolitas, se consideran países o regiones de alta endemia cuando existe entre un 8 y 20% de personas que presentan la infección, las regiones de endemia intermedia aquellos que tiene entre el 2 y el 7% de la población infectada y de baja endemia aquellas zonas donde menos del 2% de la población está infectada. En este contexto España se considera territorio de poca endemia, dado que, la proporción de habitantes portadores del HBsAg está por debajo del 2%. Se estima que en el país ibérico anualmente se diagnostican 12000 portadores de hepatitis B, de ellos entre el 5 y 10% tienden a la afección crónica (9).

A nivel mundial, la Organización Mundial de la Salud (OMS), calcula en unos 257 millones los individuos infectados por este virus, considerándose por ello una prevalencia aproximada al 3,5%, mientras

que en poblaciones al occidente del océano Pacífico y del África las cifras alcanzan al 6% de la población adulta; en Europa llega al 1,6%, países del Mediterráneo oriental el 3,3% y Asia sudoriental el 2,0% (10).

La investigación realizada por Pastor y colaboradores, en una población inmigrante de África, Europa del este y Sudáfrica, para determinar la prevalencia de infecciones activas por tuberculosis, hepatitis B, hepatitis C, seropositivos para VIH y Sífilis; determinaron que el 2,5% de los inmigrantes africanos y el 2,1 % de los procedentes del Europa del este, eran portadores del virus de la hepatitis B, mientras que ningún sudafricano era portador del virus (11).

Perú es una zona considerada como de endemia intermedia, con una distribución mayoritaria de casos en las regiones de la selva alta y en algunas regiones de la zona baja, con una tendencia creciente en todo el país en los últimos años, las estadísticas del Ministerio de Salud en el año 2019 indican 995 casos, con una incidencia de 3.06 casos por cada 100.000 habitantes, los grupos etarios más afectados son: entre los 30 – 59 años con el 55,11%, seguido por el grupo entre los 18 – 29 años con el 33,22% (12).

En Brasil, al investigar la prevalencia y seropositividad para hepatitis B y C en mujeres embarazadas; mediante un estudio descriptivo exploratorio realizado con base en los registros hospitalarios; los resultados mostraron el 5,64% de embarazadas con hepatitis B y el 0,09% con hepatitis C; la edad de las embarazadas estuvo entre 20 y 30 años, solteras y con su primer embarazo (13).

En Ecuador (2019), se avisaron 344 pacientes con hepatitis B, de los cuales el 50% corresponden a edades entre los doce y cincuenta y tres años, en tanto que el número de fallecidos por esta patología fue veintinueve. Mientras que hasta la semana epidemiológica cuarenta y uno, del año 2020 los fallecimientos llegaron a 141 casos (debemos recordar que los años 2020 – 2021, el mundo vivió la pandemia de la COVID – 19). En un estudio de seguimiento entre los años 2013 y 2020,

se estableció que entre el 80 y 90% de los afectados por Hepatitis B eran infantes con menos de doce meses de edad, de quienes, entre el 30 y el 50% fueron infectados antes de los seis meses de edad (14).

Sin embargo, los indicadores de mortalidad y morbilidad atribuida al virus de la hepatitis B, en varios países en el mundo, han disminuido, gracias a la introducción de las vacunas, la primera, puesta a disposición en 1980, desarrollada mediante el plasma de portadores crónicos del virus y en 1984 la vacuna producida con tecnología ADN recombinante. Aun así, las cifras de infectados se mantienen altas (15,16). La administración de la vacuna recombinante anti VHB en niños, que se generalizó en el año 2000 y a la que la Organización Mundial de la Salud (OMS) le atribuye también gran participación para disminución de los casos existentes y de nuevos casos de la enfermedad (17).

Tipos de hepatitis

Hepatitis A: Las investigaciones del Dr. Stephen Feinstone y colaboradores, identificaron unas “partículas esféricas de aproximadamente 27 nanómetros, en las heces fecales de pacientes con hepatitis en fase aguda de la infección, deduciendo que tales partículas eran específicas para la enfermedad, considerándose entonces como el agente etiológico; Está dentro del género Hepadnavirus (RNA virus), de la familia Picornavirus carece de envoltura, su ARN es lineal y son excretados con la bilis de las personas infectadas (3,18,19).

Hepatitis B: El virus de la hepatitis B (VHB) fue descubierto por el Dr. Boruch Blumberg, mientras realizaba estudios sobre los polimorfismos del antígeno sanguíneo y las diferencias heredadas en las proteínas sanguíneas, por lo que se hizo acreedor al premio Nobel de Medicina en el año 1976. Previo a ello, ya en 1965, Blumberg dio a conocer la presencia de un antígeno en el plasma de un aborigen australiano que reaccionó inmunológicamente al extracto de suero de pacientes hemofílicos, especulando entonces, que este antígeno está presente en los sueros normales del aborigen, pues éste nunca había

recibido transfusión alguna y se le denominó “antígeno australiano”. Constituye en Hepadnavirus, al igual que el virus de la hepatitis de la marmota, virus de la hepatitis de la ardilla terrera y el virus de la hepatitis de la gallina de Pekín; con cuatro genes (S, C, P y X); se caracteriza por su envoltura lipoproteica (3,19, 20).

En 1968 los investigadores Prince y Okochi, establecieron que el antígeno australiano se encontraba en la mayoría de los pacientes con hepatitis sérica pero no con hepatitis infecciosa. Concluyeron que los sueros que contenían antígenos australianos tenían más probabilidades de causar hepatitis post transfusional (3, 21). En 1970, Dane y col. mediante microscopía electrónica, identificaron “partículas” similares a virus de aproximadamente 42 nanómetros, a las que denominaron “Dane”, en 1971 Almeida y col. establecieron que las “partículas Dane” poseían dos partículas, de superficie y núcleo, revelándose entonces que el antígeno australiano era una proteína de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg), concluyendo que éste no es infeccioso, pero es de gran importancia para la detección de la infección por hepatitis B en donantes. Utilizado también para el desarrollo de la vacuna (3,22).

Hepatitis C: Descubierto en 1988, hecho de gran trascendencia, ya que hasta ese momento no se podía identificar el agente causal de afecciones con cuadros clínicos de hepatitis negativas para los virus A y el B, por lo cual se les denomina hepatitis no A y hepatitis no B, hasta que Michael Houghton logra identificar un genoma viral, usando sueros de chimpancés y humanos con hepatitis no A y no B, que se hibridaban con un RNA monocatenario, constituido por alrededor de 10000 nucleótidos. El RNA era homólogo al genoma de los Flavivirus y que luego fuera identificado como el virus de la hepatitis C (23). En 1989 Alter y col., mediante radioinmunoensayo, determinaron que el virus de la hepatitis C (VHC) es el agente predominante en las hepatitis no A y no B asociada a transfusiones y su detección podría prevenir su transmisión. La implementación de pruebas de ampliación de ácidos nucleicos (NAT) más sensibles para el VHC redujo el riesgo de transmisión por

transfusiones a casi 1 en 2 millones, mientras que la transmisión por transfusiones del virus de la hepatitis B (VHB) oscila entre 1 en 200 000 a 500 000 (3,24).

Hepatitis D: Un nuevo antígeno fue detectado por Rizzetto y col., en 1977 mediante inmunofluorescencia directa en los nucléolos de los hepatocitos y en la sangre de pacientes con hepatitis crónica HBsAg positiva (25), luego se determinó que el antígeno delta no era parte del VHB, sino un virus “defectuoso” separado, que requiere la presencia del VHB para generar infección. Se lo denominó virus de la hepatitis D (VHD) (3,26).

Hepatitis E: En 1980, en el valle de Cachemira se produjo una epidemia identificándose como agente causal al virus de la hepatitis, estableciéndose como la vía de transmisión el agua, asociada a la contaminación con materia fecal. Las pruebas serológicas no identificaron los virus A ni el B, a pesar de las características clínicas apegadas a la hepatitis A. Se la denominó Hepatitis E (VHE). Su infección es autolimitada y su cuadro clínico se caracteriza por: ictericia, malestar general, anorexia, hipocondralgia derecha y hepatomegalia. Se cataloga como un calicivirus y su genoma está estructurado por ARN (3,27)

Hepatitis G: En 1996, se dio a conocer un nuevo miembro de la familia Flaviviridae, al que se le denominó virus de la hepatitis G (VHG), éste se encuentra en el 10 y el 15 % de los pacientes con hepatitis no A, no B; transmitida por vía hemática, los pacientes carecían de evidencia de infección por VHC. El virus muestra alteraciones en la secuencia de nucleótidos de las regiones que codifican las proteínas estructurales y no estructurales. Se ha reportado una distribución cosmopolita y su vía de ingreso al ser humano es hemática (3,27).

Estructura del virus de la hepatitis B

El virus de la hepatitis B (VHB), es un integrante de la familia Hepadnavirus, pues en su estructura contiene ADN (ácido desoxinucleico). Tiene gran afinidad por las células hepáticas, aunque en

ocasiones se han encontrado pequeños fragmentos de ADN viral en otros órganos como páncreas y riñones. El virión completo, denominado “partícula de Dane”, misma que posee un diámetro aproximado de cuarenta y dos nanómetros y está constituida por una envoltura externa y una interna; la externa tiene estructura proteica, sintetizada por el genoma viral y viene a constituir el llamado antígeno de superficie (AgsHB) junto a moléculas lipídicas derivadas del huésped; la interna o central denominada CORE está estructurada por proteínas de la nucleocápside, el genoma viral y un complejo polimerasa (1,28).

El genoma del VHB constituye una cadena circular incompleta de ADN de doble hélice, de aproximadamente 3200 pares de bases, presenta cuatro secuencias que codifican las proteínas de la capa externa, región preS-S del CORE (región pre C-C); de la polimerasa y de las proteínas X. La región preS-S codifica los antígenos de superficie que son tres (S; PreS 1; PreS 2), la más abundante es la proteína S que da lugar al HBsAg; la PreS 1 le confiere afinidad y atracción al hepatocito. La secuencia Pre C-C genera dos proteínas: el antígeno HBeAg que es vertido al torrente sanguíneo y la proteína del Core (HBcAg). En tanto que a la proteína X constituye el elemento imprescindible para la replicación viral, se la considera promotora de algunos oncogenes en las células infectadas, por ende, implicada en la hepatocarcinogénesis (1,28).

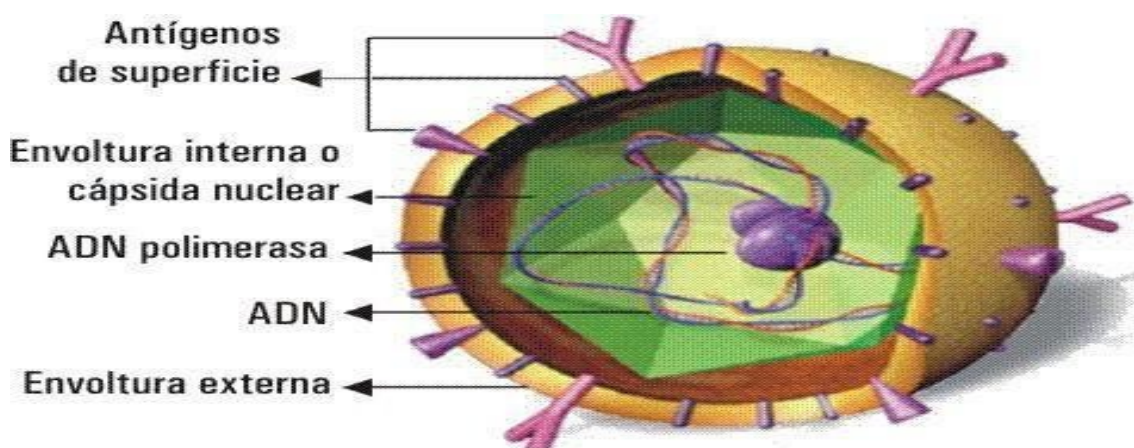


Imagen 1: Estructura del VHB. **Fuente:** Alfonso – Ruiz, O. Hepatitis: Una problemática mundial, 2003. Disponible en: <https://shre.ink/9eW1> (1).

Vías de transmisión del virus de la hepatitis B.

La supervivencia del virus fuera de un huésped se considera que es de un tiempo digno de considerar (siete días), por lo cual, éste se puede transmitir por diversos artículos del hogar tales como: cepillos de dientes, afeitadoras, agujas e incluso juguetes; mismos que al tomar contacto con pequeñas heridas en la piel o mucosas encuentran una importante vía de acceso al torrente sanguíneo. Son importantes vías de transmisión los fluidos corporales tales como: la sangre, saliva, semen, secreciones vaginales; además en pequeños porcentajes el sudor, leche materna, lágrimas y la orina (2,28).

Entre las vías de transmisión más frecuentes tenemos (28):

- **Transmisión sexual:** Considerada la vía de mayor prevalencia en los Estados Unidos de Norte América, abarcando el 50% del total de casos, tanto homosexuales como heterosexuales.
- **Transmisión percutánea:** muy frecuente por el uso de drogas por vía parenteral al compartir jeringas o agujas; sin embargo, no debe dejar de considerar la posibilidad de transmisión por máquinas de afeitar, cepillos de dientes, acupuntura, tatuajes, piercings en condiciones inadecuadas de salubridad.
- **Infecciones nosocomiales:** por manejo inadecuado o accidental de instrumental cortopunzante en las áreas hospitalarias.
- **Transfusión sanguínea:** aunque su frecuencia ha disminuido por las pruebas de detección empleadas, pacientes que requieren transfusiones con mucha continuidad son considerados poblaciones en riesgo, así como pacientes hemofílicos o que padecen talasemia.
- **Trasplantes de órganos:** sin severas normas en el manejo de los donantes de órganos.
- **Hemodiálisis:** conviene también tener muy en cuenta los protocolos en el manejo de las máquinas de hemodiálisis y de los

pacientes que requieren de ella.

Patogenia del virus de la hepatitis B.

El virus de la hepatitis B (VHB) por sí mismo no es citotóxico para las células hepáticas, de allí es que se entiende la existencia de portadores asintomáticos, a pesar de presentar un daño hepático leve o incluso en presencia de una alta replicación vírica y por un prolongado tiempo. Por ello, se consideró, que el daño del tejido hepático se produce como consecuencia de la respuesta inmune del organismo hospedero frente a los antígenos virales (28).

La fisiopatología de las hepatitis víricas depende del agente causal, es decir, de los cinco tipos de virus de la hepatitis: A – B – C – D y E. En cualquiera de los casos, son los hepatocitos las células hospederas y el blanco de la infección, sin dejar de considerar que estas células también pueden ser afectadas por otros antígenos como: virus del Herpes, citomegalovirus humano y el Epstein Barr. También en menor frecuencia por virus del herpes simple, virus de la Varicela – Zoster, virus de la rubéola, Parvovirus humano y adenovirus, mismos que en ocasiones pueden generar cuadros fulminantes (29).

Virus de la hepatitis A y E.- Los VHA y VHE son dos antígenos virales no emparentados filogenéticamente, que son transmitidos por la vía fecal – oral y causan cuadros autolimitados de hepatitis aguda. Tanto los VHA como VHE contienen un genoma de ARN monocatenario lineal, no fragmentado y de sentido positivo (29).

La infección por estos agentes se adquiere por la ingestión de agua o alimentos contaminados o también por contacto con heces fecales de pacientes que cursan la enfermedad. La vía de acceso es fundamentalmente la mucosa gastro – intestinal y por el torrente sanguíneo llegan al lecho hepático, en donde los hepatocitos mediante receptores específicos generan un tropismo, convirtiéndolos en blanco de estos antígenos. Los síntomas de la infección hepática aguda aparecen entre 3 a 4 semanas luego de la infección. No son frecuentes las formas

fulminantes, sin embargo, el VHE en pacientes embarazadas pueden generar un cuadro clínico agudo dramático, con una elevada mortalidad. Estos virus no permanecen en el organismo indefinidamente por lo cual no tienden a la cronicidad (29).

Virus de la hepatitis B.- La introducción de los VHB a las células hepáticas se realiza gracias a la interacción entre las glucoproteínas de superficie y algún receptor celular aún no identificado totalmente, el ingreso se da mediante endocitosis. La replicación celular se da en dos fases, con participación del ARN polimerasa II celular y del ADN polimerasa viral. Inicialmente, el genoma ingresa en el núcleo, donde se da la conversión a un ADN circular covalente cerrado, cuya cadena negativa es transcrita a la ARN polimerasa II celular, dando así origen a numerosos mensajeros que, a su vez, dirigen la síntesis de los grupos proteicos de la envoltura (29).

En la anatomía patológica, suelen evidenciarse en los hepatocitos alteraciones de carácter degenerativo, inflamatorios y fenómenos de regresión celular, difusas en los lobulillos. Los signos de inflamación son más notorios en los espacios porta, como también en las sinusoides y en las zonas necróticas. En las zonas de necrosis, los hepatocitos destruidos son sustituidos por agregados de linfocitos y macrófagos; además, en las sinusoides se evidencia un incremento de la masa celular, generado por la presencia de linfocitos, macrófagos e hipertrofia de las células de Kupffer (19).

Virus de la hepatitis D.- Este virus está dotado de un ARN monocatenario circular y un exclusivo antígeno (HDAg), el genoma del VHD carece de similitud con cualquier otro virus de hospedero animal conocido y únicamente presenta ciertos rasgos de similitud con viroides vegetales, por lo tanto, se cree que éste consiguió adaptarse a la especie humana. Se considera como un virus “defectivo” cuyo proceso patogénico requiere indefectiblemente la presencia del HVB, al cual aporta sus moléculas HBsAG. Así se ha logrado determinar que la infección por el VHD acontece al mismo tiempo de una infección aguda primaria por

VHB, es decir, coinfección, o puede también ocurrir posterior a ella, al ser el hospedero un portador crónico de VHB (29).

Virus de la hepatitis C.- Se lo considera como el único virus en correspondencia al género “Hepacivirus”, dentro de la familia FLAVIVIRIDAE. Su estructura es circular y rodeada una nucleocápside icosaédrica, estructurada por una proteína denominada **antígeno core** del VHC (HCcAg), con una envoltura lipoproteica que contiene dos glucoproteínas, una que estructura la transmembrana (E1) y la otra forma las prominentes espículas (E2). Su genoma constituye una molécula lineal de ARN monocatenario. En el interior del virión la molécula se dispone súper enrollado y plegado en una estructura terciaria compleja (29).

La absorción del virus se da gracias a la glicoproteína E2 y a los receptores específicos del hepatocito, denominado CD81. Ya en el citoplasma, el ARN viral es traducido por los ribosomas en una poliproteína. La ARN polimerasa es el componente fundamental para la replicación del genoma, misma que se produce por la presencia de un ARN intermediario de sentido negativo, que hace la función de molde en la generación de copias del genoma. Esta replicación es neutralizada por los componentes humorales de los anticuerpos y la acción citotóxica de los linfocitos T (lo que acontece también en las otras infecciones hepáticas víricas A, E, B Y D). En ocasiones, el virus se esconde en determinadas células, frenando las acciones del genoma (entra en latencia) hasta entrar nuevamente en el hepatocito y desencadenar un nuevo proceso replicativo e infección (29).

El virus de la hepatitis B es un virus hepatotrópico único que puede causar enfermedad hepática aguda y crónica, el mecanismo fisiopatológico de la lesión hepática no es citopático directo, sino que se debe a la respuesta inmunitaria celular a las células hepáticas infectadas.

Hepatitis aguda.

La supervivencia del VHB en el medio ambiente, fuera de un hospedero, es de aproximadamente siete días, tiempo en el cual, se dan las condiciones para ingresar en el organismo de una persona no vacunada, luego de un período de incubación de aproximadamente setenta y cinco días (puede variar entre treinta y 180 días), el virus puede ser detectado mediante pruebas entre los treinta a sesenta días, mediante marcadores serológicos (HBsAg, HBcAg, anti HBc, IgM). Puede generar un cuadro infeccioso agudo o puede persistir en el sujeto por tiempo indefinido, generando una infección crónica (1,2).

Cuadro clínico

Durante la primera y segunda semana de la infección, los pródromos, caracterizados por: náusea, vómito, anorexia, astenia; pueden preceder a una fase inactiva y luego persistir en un posible cuadro agudo. En la fase temprana, la infección es asintomática en el 65 % de personas infectadas; no obstante, existen pacientes que debutan con un cuadro agudo que puede extenderse por varias semanas, haciéndose evidente una pigmentación amarillenta (ictericia) en la piel y mucosas (escleróticas, mucosa sublingual), hiperpigmentación de la orina (coluria), dolor abdominal referido al hipocondrio derecho, sumado a síntomas inespecíficos como: decaimiento general (astenia), falta de apetito (anorexia), náuseas, vómito, fiebre, fotofobia, cefalea. Vale indicar que el 70% de individuos no desarrolla ictericia. Tanto la forma icterica, como la anictérica derivan en un proceso autolimitado, con resolución espontánea en aproximadamente el 95% de los casos, mientras que solo el 1% puede presentar un cuadro inflamatorio con insuficiencia hepática aguda fulminante (2,30).

Como hemos mencionado, el VHB puede llevar a la cronicidad, produciendo fibrosis hepática (cirrosis) como también hepatocarcinoma. La cronicidad depende de la edad a la que se produce la infección; los niños infectados antes de los seis años de edad constituyen la población de mayor riesgo. Los lactantes y niños menores de un año son

susceptibles de cronicidad en un 80% al 90% y del 30 % al 50% antes de los seis años.

En los adultos, el porcentaje de infecciones que tornan a la cronicidad es menor al 5%, de ellos entre el 20% al 30% desarrollan cirrosis o cáncer hepático (2). Se reporta también que en un 5% a 10% se pueden presentar manifestaciones extrahepáticas similares a la enfermedad del suero con artritis, alteraciones renales con hematuria, proteinuria y erupción cutánea; en algunos casos se aparece una vasculitis tipo poliarteritis nodosa. En la infección aguda grave, con afectación de las funciones hepáticas, se hace notorio las alteraciones en la coagulación con notoria hiperbilirrubinemia, con impregnación del pigmento en el tejido nervioso que conlleva un rápido y progresivo deterioro de las funciones mentales, lo que se denomina encefalopatía hepática, trastornos hemorrágicos, hipoglucemia, insuficiencia renal y en ciertos casos afectaciones articulares, en este caso la mortalidad llega a un 80%, siendo el trasplante hepático una medida de conservar la vida (1).

Hepatitis crónica y cirrosis hepática

El VHB es considerado como un virus altamente contagioso, de hecho, aproximadamente la tercera parte de la humanidad ha tenido contacto con él, de los cuales, cerca de 240 millones se consideran como portadores crónicos, siendo por ello la primera causa para la hepatitis crónica, la cirrosis y el carcinoma hepatocelular (CHC), responsables de aproximadamente 780 000 muertes anuales, que lo cataloga como un problema de salud pública mundial. El riesgo de CHC en quienes padecen hepatitis crónica, se considera cercano al 40%, siendo ésta la complicación más grave y mortal. En zonas endémicas se ha establecido que la mortalidad puede llegar al 60% (31). Está dada por la actividad necro inflamatoria y la fibrosis hepática y además otras lesiones como: la esteatosis y depósitos férricos. Los cambios afectan los espacios porta como también a los lobulillos hepáticos y la región peri portal. Los hepatocitos degeneración eosinofilia y esteatosis. Su diagnóstico requiere

de biopsia (32).

El curso natural de la enfermedad dependerá del estado inmunológico del infectado, A mayor respuesta inmunológica, se presenta mayor inflamación hepática y la inflamación aguda será clínicamente más evidente, lo que lleva a mayor riesgo de daño e insuficiencia hepática, pues la actividad inmunitaria lleva a la destrucción masiva de las células hepáticas infectadas; pero al mismo tiempo, otorga mayor posibilidad de limitación y control de la infección y reparación del tejido hepático. Mientras que, si la respuesta inmune es deficiente, se hacen menos evidentes las manifestaciones clínicas, pues la inflamación y necrosis de los hepatocitos es menor, por lo cual aumenta la posibilidad de persistencia del virus tendiendo la infección a la cronicidad. Con base en la interacción virus – hospedador, la infección crónica puede desarrollar las siguientes fases: inmuno tolerancia, inmunorreactividad, portador inactivo y resolución; estas son variables en su duración, no necesariamente secuenciales y pueden o no presentarse en los infectados (31).

La hepatitis crónica se define por la persistencia de la infección superior a 6 meses y puede evolucionar a daño hepático progresivo hasta en 15 a 40% de casos con desarrollo de cirrosis, insuficiencia hepática y hepatocarcinoma que pueden llevar a la muerte, a menos que, en estas instancias puedan ser beneficiarios de un trasplante hepático oportuno (1).

La infección crónica por el VHB está muy bien documentada como causa de cirrosis hepática y hepatocarcinoma, no obstante, no se deben dejar de considerar manifestaciones extrahepáticas que se hacen presentes en aproximadamente el 10% al 20% de los pacientes, que, si bien, a priori no tienen una vinculación directa con la infección por el VHB, inciden significativamente en la morbilidad y mortalidad. Entre ellas tenemos: poliarteritis nodosa, enfermedad del suero *-like*, crioglobulinemia mixta esencial, la nefropatía, afectaciones dermatológicas y también las neurológicas; estas alteraciones se

producen por la presencia de autoanticuerpos circulantes, con formaciones de depósitos de inmunocomplejos inducidos por la formación local de antígenos virales (33).

Fibrosis y cirrosis

Pueden ser el resultado de lesiones repetitivas o consecuencia de una afectación crónica activa, así también pueden deberse a esteatosis hepática no alcohólica, lesiones biliares crónicas o, a trastornos vasculares congestivos. Se muestran con degeneración hidrópica, esteatosis y necrosis; se pueden evidenciar además hiperplasia de células estrelladas y fibrosis (32). Las manifestaciones clínicas de la cirrosis denotan: la aparición de la ictericia, arañas vasculares (angiomas aracniformes sobre todo en tórax y abdomen; artritis en todos sus grados, hipertrofia de parótidas y edemas en los miembros inferiores; así también, la encefalopatía hepática o hemorragias digestivas altas (por rotura de varices esofágicas). También se les puede llegar a adicionar las manifestaciones clínicas como la trombocitopenia, leucopenia, prolongación del tiempo de protrombina, aumento de la bilirrubina total y en alguna ocasión se presenta disfunción renal severa con alteraciones en el equilibrio ácido básico (1).

Hepatocarcinomas: Constituyen entre el 80% y el 90% de los tumores hepáticos primarios malignos. A nivel mundial representan la sexta neoplasia más frecuente y de ellas, la cuarta causa de mortalidad. Se han podido identificar tres formas de presentación: nodular, masivo y difuso; pero también, considerando su forma de crecimiento se los clasifica en: expansivo, cuando poseen una pseudocápsula reticulínica que le permite distinguirse del parénquima hepático no afecto y al crecer se observan pequeños nódulos satélites; el infiltrativo, es infrecuente y sin márgenes que lo definan; y, el multifocal, que se muestra con múltiples nódulos neoplásicos de similares características, diseminados en todo el parénquima (34).

Pruebas de laboratorio específicas según el tipo de virus.

Los resultados de los exámenes de laboratorio pueden ser muy inespecíficos y confusos, por lo que se recomienda buscar la presencia de antígenos y anticuerpos específicos para determinar un diagnóstico y son los siguientes (26):

- **Virus de la hepatitis A:** El diagnóstico se realiza mediante la detección en el suero del anticuerpo de tipo IgM contra este antígeno (anti – VHA – IgM) por medio de radioinmunoensayo (RIE) o inmunoensayo enzimático (ELISA), este anticuerpo se puede evidenciar en la fase aguda y permanece en el suero durante 4 a 6 meses e incluso hasta un año; al disminuir la carga del anti-VHA-IgM, paulatinamente tiende a incrementar el anticuerpo IgG el mismo que persistirá toda la vida del paciente.
- **Virus de la hepatitis B:** El AgsVB es el marcador que más tempranamente se hace presente en los pacientes con cuadro clínico agudo por el virus de la hepatitis B, coexistiendo con los síntomas, también se evidencia el anticuerpo de tipo IgM, con los cuales se realiza el diagnóstico de Hepatitis aguda B; éstos permanecen durante aproximadamente 4 a 5 meses el antígeno, mientras que el anticuerpo durante 2 a 4 meses. El 90% de las infecciones agudas se resuelven en los adultos; si luego de 6 meses se detecta el antígeno (AgsVB) en combinación con el anticuerpo (Anticore total) independientemente de si se encuentra el paciente sintomático o asintomático, éste se considera un portador crónico.
- **Virus de la hepatitis C:** La prueba de ELISA de primera generación detecta anticuerpos contra las proteínas estructurales (NS4) cuya positividad puede evidenciarse en tres meses y a veces hasta 1 año después del cuadro agudo. ELISA de segunda generación detecta anticuerpos contra la proteína C22-3 del core recombinante y C200, éste detecta del 10 al 20% más que ELISA de primera generación y puede observarse en las 4 primeras semanas de la

infección. Se confirma el diagnóstico con RIBA (Ensayo de inmunotransferencia Recombinante) de primera generación y de segunda generación (Inmunoblot). En la cronicidad se utiliza el RIBA de segunda generación. Se espera que ELISA de tercera generación pueda mejorar la especificidad en el diagnóstico.

- **Virus de la hepatitis D:** El antígeno del VHD se encuentra en los hepatocitos durante las cuatro primeras semanas y en el suero por un tiempo menor. El antígeno del VHD se evidencia en el suero en fase preclínica por lo que puede no ser detectado. La presencia del antígeno (virus D) es proporcional al daño y evidencia una necrosis severa del tejido glandular hepático. El anticuerpo IgM contra el VHD puede detectarse aproximadamente durante un mes.
- **Virus de la hepatitis E:** Mediante ELISA, con antígenos recombinantes de VHE, se han identificado los anticuerpos IgG – IgM (anti – VHE – IgM) (Ami– VHE – IgG 918).

Pruebas de función hepática (35):

Considerando la amplia gama de funciones que lleva a cabo la glándula hepática, tales como: síntesis y destrucción de glúcidos, lípidos y proteínas; excreción de productos de deshecho metabólico a través de la bilis, regulación de la respuesta inmunitaria e intervenir en los factores de coagulación de la sangre, las “pruebas de función hepática” consisten en la medición en la sangre de la concentración de bilirrubina y la actividad de ciertas enzimas: Alanina Transaminasa (ALT), llamada también Transaminasa Glutamo Pirúvica (TGP); Aspartato Transaminasa (AST), también conocida como Transaminasa Glutámico oxalo acética (TGO); Fosfatasa Alcalina (ALP); Gamma Glutamil Transferasa (GGT); Bilirrubinas; Albúmina y Proteínas totales; Tiempo de protrombina; Lactato deshidrogenasa (LD) entre algunas; valores elevados de ellas revelan lesión hepática, aunque siempre es necesario cotejar los valores con la clínica del paciente, pues éstos pueden elevarse en procesos no hepáticos.

Reacción en cadena de la Polimerasa (PCR): El diagnóstico

basado en la PCR constituye una herramienta rápida y confiable en la identificación de genotipos y cuantificar el material genético del VHC y VHB en sangre.

Diagnóstico por imágenes: Se pueden considerar las tomografías, la Resonancia Magnética y la Ecografía, como elementos valiosos para detectar alteraciones del parénquima hepático, presencia de tumores o cirrosis.

Biopsia hepática: De gran utilidad en los casos en los cuales no exista claridad para un diagnóstico concluyente, aunque existe una discrepancia sobre la movilización de tejidos con células diferenciadas.

Tratamiento

No existe un tratamiento específico para las hepatitis A y E, mientras que la hepatitis B benigna no requiere tratamiento, sin embargo, en los casos graves puede requerirse la administración de lamivudina 100 mg/día, para evitar la progresión a una necrosis masiva. En la hepatitis C, está recomendado el uso del interferón durante seis meses (19). La hospitalización de estos pacientes es necesaria en pocas ocasiones. Generalmente se recomienda (19):

- Reposo en cama durante la fase de astenia y malestar general.
- La alimentación depende de cada paciente en base a su estado y tolerancia. En la fase aguda suelen ser bien tolerados los jugos azucarados y las bebidas gaseosas.
- Abstinencia de alcohol por lo menos durante seis meses.
- En caso de insomnio, se puede considerar el uso de hipnóticos de eliminación rápida, del tipo fenobarbital.
- En caso de persistencia de náuseas y vómito, pueden considerarse los antieméticos del tipo ortopramidas. Así también laxantes suaves en caso de estreñimiento (supositorios de glicerina o enemas de agua caliente).

Profilaxis (19).

Las medidas preventivas contra las hepatitis víricas van encaminadas a interrumpir la cadena de transmisión de la infección y la aplicación de métodos de inmunoprofilaxis, ya sean pasivos o activos.

En la hepatitis A, de transmisión fecal – oral, las medidas higiénicas son fundamentales. El control de los suministros de agua; cuidado en la preparación de los alimentos y vacunación de quienes manipulan los alimentos en bares y restaurantes.

En las hepatitis B y C, está indicado no compartir utensilios de aseo personal. Además, considerando la presencia del virus en la saliva y el semen, abstenerse de relaciones que permitan la transmisión; evitar el contacto con prendas con sangre (desinfectarlas inmediata y enérgicamente). Selección muy cuidadosa de donantes de sangre.

Inmunizaciones Pasivas (14,16):

- Gammaglobulinas con anticuerpos protectores contra el antígeno, tienen una duración de algunas semanas.
- Inmunoglobulina sérica, para personas susceptibles; se debe considerar su rápida administración a personas que han estado en contacto con pacientes diagnosticados de hepatitis A.
- En casos de personas inoculadas accidentalmente vía parenteral (personal de salud y RNs de madres con HBsAg), se recomienda el uso de gammaglobulinas extraídas del plasma de personas con títulos elevados de Anti HBs (gammaglobulina antihepatitis B).

Inmunización activa (14,16):

Consisten en el uso de vacunas. Al momento se cuentan con vacunas para las hepatitis A y B.

- Las vacunas para la hepatitis B son elaboradas mediante ingeniería genética y están incluidas en los programas

nacionales de vacunación infantil.

- Las vacunas para la hepatitis A, son elaboradas con virus inactivados (“muertos”), ésta vacuna es de uso universal para niños y personas que viajan a zonas consideradas endémicas, así también para homosexuales, hemofílicos, personal que atiende en guarderías infantiles, trabajadores en aguas residuales, etc.
- Las vacunas para la hepatitis E, ya existen, pero aún no están disponibles en el mercado.

Referencias Bibliográficas:

1. Toro - Montoya AI, Restrepo - Gutiérrez JC. Hepatitis B, Clínica y laboratorio. Medicina & laboratorio. 2011; 17(78). <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/360>
2. OMS. Organización Mundial de la Salud. [Online].; 2020 [cited 2022 marzo 07. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
3. Wong D, Mihn M, Boyer J, Jain D. HISTORICAL PATH OG DICOVERY OF VIRAL HEPATITIS. Harvard Medical Student. 2015 septiembre. <https://www.hmsreview.org/issue/2016/9/historical-path-viral-hepatitis>
4. Gastaminza - Landart P. De la hepatitis No - A, No - B hacia la eliminación del virus de la hepatitis C. Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia. 2020; 86(4): p. 291 - 298. https://analesranf.com/articulo/8604_07/
5. Calmet - Bruhn F. Hepatitis viral. Revista Diagnóstico. 2007 enero - marzo; 46(1). <http://www.fihu.org.pe/revista/numeros/2007/ene-mar/editorial.html>.
6. Zuckerman A. Los tres tipos de hepatitis vírica humana. Boletín de la oficina sanitaria Panamericana; pp. 16 - 38; 1980 julio; 89(1). <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/16084/v89n1p16.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
7. Vergara M. Diagnóstico y Tratamiento de la hepatitis B: ¿Qué aportes pueden hacer las cárceles? Revista española Sánido. Penitencia. 2021 septiembre/diciembre; 23(3): p. 119 - 127. https://scielo.isciii.es/pdf/sanipe/v23n3/es_2013-6463-sanipe-23-03-119.pdf
8. Álvarez L, Brahm J. Infección por virus de la hepatitis B: Características epidemiológicas. Gastroenterología Latinoamericana. 2007; 18(4): p. 359 - 363. <https://gastrolat.org/DOI/PDF/10.0716/gastrolat2007n400003.pdf>
9. Asociación Española de Pediatría (AEP). HEPATITIS B.; 2017 [cited 2022 marzo 11. Available from: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/hepatitisB.pdf>.
10. Rodríguez M, Buti M, Estevan R, Lens S, Prieto M, Suarez E, et al. Documento de consenso de la Asociación Española para el estudio del Hígado. Sobre tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B. Gastroenterología y Hepatología. 2020 noviembre; 43(9). <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-documento-consenso-asociacion-espanola-el-S0210570520301588>
11. Ramos J, Pastor C, Cáscas E, Royo G, Gutiérrez F, Masia M. Examen de salud en una población inmigrante: prevalencia de infección tuberculosa latente, hepatitis B, hepatitis C, infección por VIH y sífilis. Revista Enfermedades infecciosas y microbiología. 2003; 21(10): p. 540 - 542.

- <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=305014>
12. MINSA-PERÚ. [ASCII].; 2020 [cited 2022 marzo 11]. Available from: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/sala/2020/SE24/hepatitisb.pdf>.
 13. Maia de Oliveira-Barros M, Oliveira KR, Salermo-Soares R. Hepatitis b y c en mujeres embarazadas atendidas a un programa prenatal en un hospital universitario de rio de janeiro, Brasil: estudio retrospectivo de tamizaje de seroprevalencia. Arq. Gastroenterología. 2018 julio - septiembre; 55(3): p. 267 - 273. <https://www.scielo.br/j/ag/a/hbnBjKFhFN5Js4Vx9Zgz9Bj/?lang=en>
 14. M.S.P-ECUADOR. Enfermedades inmunoprevenibles SE 1 a SE 51. Ecuador 2022. Gaceta Epidemiológica. Quito: Dirección Nacional de Vigilancia epidemiológica., Subsecretaría Nacional de Vigilancia de la Salud Pública.; 2022. <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2022/02/GACETA-DE-INMUNOPREVENIBLES-SE-1.pdf>
 15. Montalvo Villalba María Caridad, Rodríguez Lay Licel, López Hernández Dayesi, Bello Corredor Marité, Marreno Sánchez Bárbara, Sánchez Álvarez María. Prevalence of Hepatitis B virus markers in Cuban blood donors. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 2020 enero -marzo; 36(1). <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1076/1036>
 16. Vildozola - G H. Vacunación contra la hepatitis B: veinte años después. Revista Gastroenterología del Perú. 2007 enero - marzo; 27(1). http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292007000100008
 17. OMS. Sitio web mundial de la OMS. [Online].; 2017 [cited 2022 mayo 07]. Available from: <https://www.who.int/es/news/item/21-04-2017-new-hepatitis-data-highlight-need-for-urgent-global-response#>.
 18. Feinstone S-M, Kapikian A-Z, Purcel R-H. Hepatitis A, Detección por microscopía electrónica de un antígeno similar a un virus asociado a una enfermedad aguda. CIENCIA. 1973;(182): p. 1026 - 1028. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4356028/>
 19. Mur E, Buti - Ferret M. Hepatitis Vírica Aguda. In Rozman C, editor. FARRERAS - ROZMAN Medicina Interna. Barcelona - España: ELSEVIER; 2020. p. 291 - 297. https://www.academia.edu/54172983/Farreras_Rozman_Medicina_Interna_19a_Edicion
 20. Blumberg B, Atler H-J, Visnich S. Antígeno "nuevo" en sueros leucémicos. JAMA. 1965; 191: p. 541 - 546. <https://eprints.ucm.es/53487/1/5312159179.pdf>
 21. Okochi, K; Murakis, S. Observaciones sobre el antígeno australiano en

- japoneses. Vox Song. 1968; 15: p. 374 - 385.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8362521/>
22. Guevara L, Peñaloza F, Páez O, Chinchilla E; Marcadores serológicos; Revista colombiana de gastroenterología; 2009 marzo; Vol. 24 (1).
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572009000500004
23. García - Valdecasas J, Bernal MC, García F, Cerezo S; Virus de la hepatitis C: Estado actual, Avances y problemas en el diagnóstico, transmisión en hemodiálisis; Revista de Nefrología. 1996; Vol. 16 (2).
<https://www.revistanefrologia.com/index.php?p=revista&tipo=pdf-simple&pii=X0211699596008436&r=100>
24. Rivero Jiménez René A. Transmisión de infecciones virales por la transfusión de sangre. Rev. Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2006 ago. [citado 2023 Jul 04]; 22(2). Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892006000200002&lng=es
25. Botelho - Souza L-F, Alves - Vasconcelos M, de Oliveira Dos Santos A, Villalobos J, Souza - Viera D. Hepatitis delta: aspectos virológicos y clínicos. Virology Journal. 2017; 14: 177. Disponible en:
https://smiba.org.ar/curso_medico_especialista/lecturas_2022/Hepatitis%20delta-%20aspectos%20virologicos%20y%20clinicos..pdf
26. Rizzeto, M. Hepatitis D: treinta años después. Journal of Hepatology. 2009; 50: p. 1043 - 1050. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19285743/>
27. Rodríguez Acosta C. Actualización sobre hepatitis viral: etiología, patogenia, diagnóstico microbiológico y prevención. Revista Cubana de Medicina General Integral. 2000 noviembre-diciembre;16(6). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252000000600009
28. Moreno D, Alegre F, García - González N. Virología, epidemiología y mecanismos de transmisión del VHB. Anales del Sistema Sanitario de Navarra. 2004; 27(2): 7-16. https://www.researchgate.net/publication/28077601_Virologia_epidemiologia_y_mecanismos_de_transmision_del_VHB
29. Echevarría - Mayo JM. Etiología y Patogenia de las hepatitis víricas. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2006 enero; 24(1). <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-etilogia-patogenia-hepatitis-viricas-13083375>
30. González - Huevo MS, Peña - Arellano GA. Interpretación de las pruebas de

- funcionamiento hepático y panel viral. In G LEC, G NF, H. JLP, editors. PRIMERA HEPATOTRILOGÍA. México: Arqutónica; 2021. p. 19 - 27. <https://hepatologia.org.mx/wp-content/uploads/2022/11/Libro-Primera-Hepatotrilogia.pdf>
31. Gallo S, Carballo C, Mateo O, Muñoz O. Tratamiento actual y nuevas terapias contra la infección crónica por el virus de la hepatitis B. Revista Colombiana de Gastroenterología. 2017 junio; 32(2). http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572017000200131
32. Lens - García S, Fornis B. Hepatitis Vírica Crónica. In Rozman C, editor. FARRERAS - ROZMAN Medicina Interna. Barcelona - España: Elsevier; 2020. p. 291 - 303. https://www.academia.edu/54172983/Farreras_Rozman_Medicina_Interna_19a_Edicion
33. Penagos L, Calle L, Santos O. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis B. Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, endoscopia digestiva, coloproctología y Hepatología. 2016 febrero; 31(3): p. 283 - 287. http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-99572016000300012&script=sci_arttext&tlng=en
34. Bruix - Tundo J, Forner - González A. Tumores de hígado. In Rozman C, editor. FARRERAS - ROZMAN Medicina Interna. Barcelona: Elsevier; 2022. p. 342 - 349. https://www.academia.edu/54172983/Farreras_Rozman_Medicina_Interna_19a_Edicion
35. Ullah N, Zhang C. Prevalencia serológica del virus de la hepatitis B (VHB) en el distrito de Mardan, Khyber Pakhtunkhwa, Pakistán. Brazilian Journal of Biology. 2022; 82. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/e/biblio-1285592>