

Epidemiología e historia natural de la hepatitis B

Víctor Idrovo Cubides, MD,¹ Carmen Yanette Suárez Q., MD,² Patricia Álvarez Quintero, MD.³

EPIDEMIOLOGÍA

1. Prevalencia

- a. Panorama en América y en Colombia: el índice de infección por el VHB en la cuenca amazónica de Brasil y regiones del Perú, Colombia, Venezuela, Haití y República Dominicana es alto (> 8%). El índice de infección actual se considera intermedio (2 a 7%) en Guatemala, Honduras y Cuba, y bajo en el resto de Centroamérica, incluyendo México (< 2%). En América del Sur el número de portadores del VHB aumenta del Sur al Norte. La prevalencia en Argentina, Uruguay, Chile y sur del Brasil varía desde 0,5 hasta 1,1%, mientras que en el centro y noroeste de Brasil se estima entre 1,5 y 3,0%. La cuenca del Amazonas es una zona de alta endemia con una prevalencia del 5 al 15%. La prevalencia del VHB en América Central es baja a moderada (1 al 3%), al igual que el Caribe (1 al 2%). Esta asciende en República Dominicana y Haití, donde alcanza el 4,1% y más. La infección por el VHB varía significativamente en las regiones de América Latina según el estado ocupacional, el nivel socioeconómico, la raza y el origen de la población (urbana o rural).
- b. Prevalencia en Colombia y distribución por departamentos: Colombia está entre los países

con moderada endemia; con una incidencia de hepatitis B en el 2007 fue de 2,6 por 100.000 habitantes, con notificación de 1.122 casos por colectivo y 950 casos por individual.

En el 2008, según las estadísticas, se ha incrementado la incidencia hasta en 3 casos por 100.000 habitantes, 676 casos por colectivo y 726 casos por individual desde el inicio del año hasta la semana 32.

Somos considerados como un país de endemidad intermedia, con prevalencia entre el 2-5% de seroprevalencia de antígeno de superficie; hablaremos de la distribución teniendo en cuenta que existen zonas de prevalencia mayor como la Amazonia y Orinoquia.

La notificación de hepatitis B se inició en el país a mediados de 1996; el comportamiento en el reporte y por ende la incidencia hasta la actualidad han sido influenciados no solo por la cobertura en la vigilancia del evento sino también por la definición y configuración de los casos, ya que estos ingresaban al sistema de vigilancia como probables y confirmados sin ser ajustados y solo hasta el 2005 comenzaron a ingresar a la vigilancia únicamente los confirmados por laboratorio. Desde el año 2007, con el objetivo de contar con una adecuada caracterización de personas y lugares, de los eventos bajo vigilancia se reporta cada caso individual con sus datos especí-

¹ Internista, Hepatólogo Clínico y de Trasplante. Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.

² Internista, Gastroenteróloga y Hepatóloga. Hospital Universitario de San Ignacio. Bogotá, Colombia

³ Gastroenteróloga. Clínica la Carolina. Bogotá, Colombia.

ficos de identificación, pero desafortunadamente algunos departamentos siguen reportando los datos colectivos.

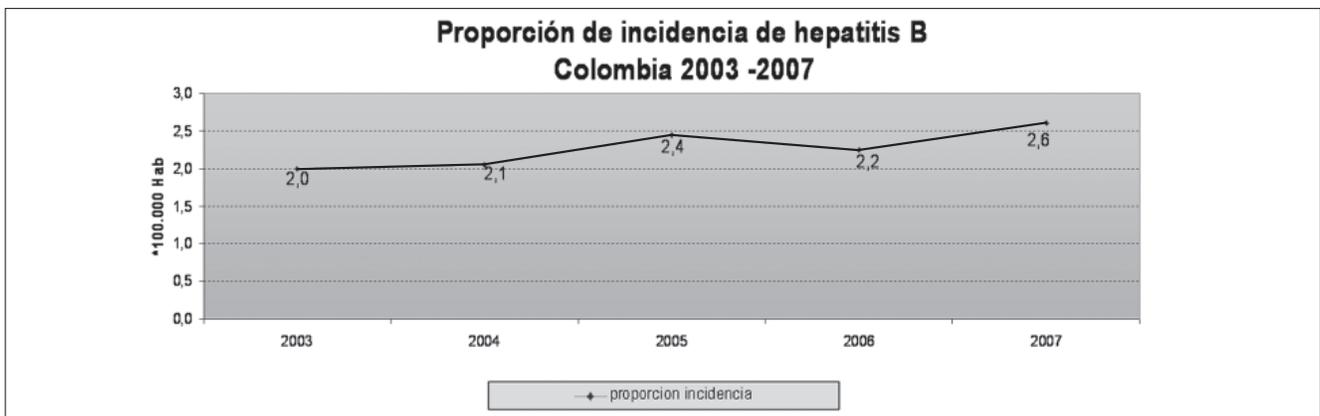
c. Fuente Sivigila: la distribución geográfica hace evidente un patrón ya conocido por estudios seroepidemiológicos, en donde los departamentos de las regiones de la Orinoquia, Centro Oriente y Amazonia son los que presentan la mayor prevalencia.

Teniendo en cuenta la prevalencia podemos distribuir el país para el año 2007 en:

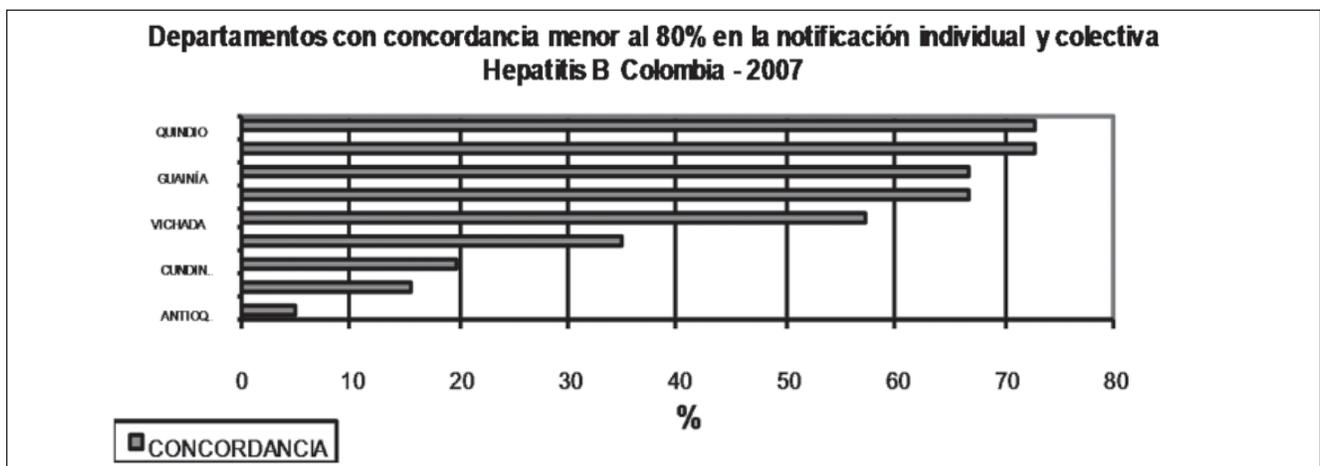
- Departamentos con alta endemia: donde existe una seroprevalencia de portadores de 8-20%: Guaviare, Vaupés, Norte de Santander, Vichada, Tolima, Guainía.

- Departamentos con moderada endemia: prevalencia portadores 2-7%: Huila, Risaralda, Putumayo, Magdalena, Casanare, Santander, Bogotá, Guajira, Cundinamarca, Caldas y Sucre.
- Departamentos con baja endemia, menos de 2% de portadores: Atlántico, Cesar, Quindío, Bolívar, Arauca, Meta, Antioquia, Amazonas, Valle, Boyacá, Nariño, Córdoba, Caquetá y Choco.
- Se aclara que San Andrés no notificó este evento en el 2007 (gráfica 1).

- d. Fuente Sivigila: algunos departamentos anuncian mayor número de casos por la notificación colectiva, en la cual no es posible realizar la caracterización adecuada del caso notificado, presentando porcentajes de concordancia menores al 80% (gráfica 2).



Gráfica 1. Incidencia de hepatitis B.



Gráfica 2. Notificación hepatitis B Colombia, 2007.

2. Estadísticas de 2008

Se informaron 676 casos por notificación colectiva y 726 por individual hasta la semana 32.

La proporción de incidencia de hepatitis B a la fecha de corte es de 3,0 casos por cada 100.000 habitantes.

Teniendo en cuenta la incidencia para 2008, podemos dividir el país teniendo las diferentes áreas de riesgo definidas anteriormente, así:

- Departamentos con alta endemia: la prevalencia de portadores es de 8-20% con antígeno de superficie positivo: Amazonas, Guaviare, Guainía y Tolima.
- Departamentos con moderada endemia: con seroprevalencia de 2-7% de portadores de antígeno de superficie: Huila, Arauca, Norte de Santander, Casanare, Santander, Caldas, Guajira, Bogotá, Vichada, Cesar, Boyacá, Magdalena, Cundinamarca, Antioquia, Meta, Risaralda, Bolívar.
- Departamentos con baja endemia: menor de 2% de seroprevalencia de portadores: Nariño, Chocó, Atlántico, Putumayo, Cauca, Valle, Sucre, Caquetá, Quindío y Córdoba.
- Los departamentos de San Andrés y Vaupés no habían notificado el evento hasta el corte realizado para este informe.

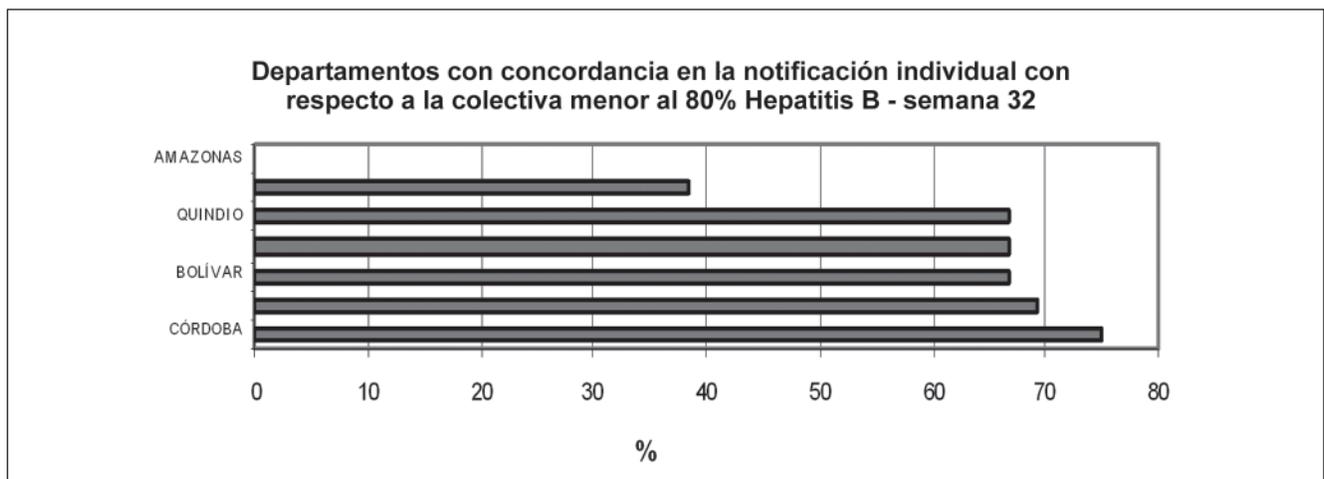
- Algunos departamentos comunican menor número de casos por la notificación individual, presentando porcentajes de concordancia de este tipo con respecto a la colectiva menores al 80%, siendo crítica la situación en los departamentos de: Amazonas, Cundinamarca, Quindío, Chocó, Bolívar, Valle y Córdoba (gráfica 3).

3. Riesgo estimativo de hepatocarcinoma y muerte por hepatitis B y D

El riesgo de desarrollar hepatocarcinoma posterior al diagnóstico de hepatitis B es de aproximadamente 0,5-1% por año. En general, se sabe que en los portadores del virus el riesgo es de 0,2% por año, y en los pacientes cirróticos con hepatitis B, el riesgo de HCC varía entre 0,5 y 4 por año; por esto deben ser sometidos a tamización con ecografía hepatobiliar y alfafetoproteína. En las zonas de alta endemicidad este control debería ser mayor.

4. Impacto de la vacunación en Colombia

Desde 1991, la Organización Mundial de la Salud OMS recomendó la incorporación de vacunas para HVB en los programas de inmunización. En Colombia, ya en 1995 se tenía una cobertura en vacunación de 71% y en el año 2007 esta cober-



Gráfica 3.

tura se amplió al 93% de los niños en el primer año de vida: recién nacido, dos meses y 4 meses. Desafortunadamente no se han incorporado a los adolescentes en el Sistema Nacional de Salud.

MECANISMOS DE TRANSMISIÓN DE LA HEPATITIS B

Transmisión vertical

Hace referencia a la transmisión de la madre al hijo cuando la madre es portadora crónica del virus, así como cuando se infecta en el tercer trimestre del embarazo o inmediatamente posterior al parto. La probabilidad de contagio aumenta en más del 70% si la madre es HBeAg positiva, y la probabilidad de que el recién nacido se convierta en portador crónico es mayor del 90% si no se realiza alguna intervención en el momento del nacimiento.

Transmisión horizontal

- a. Sexual: se lleva a cabo cuando se establece contacto directo de piel o mucosas con semen o secreciones vaginales, siendo tres veces más contagioso cuando el hombre es quien está infectado. El riesgo de contagio lo determinan los comportamientos sexuales como son el número de parejas, el uso de condón, la vía sexual (el coito anal se asocia con mayor posibilidad de infección), los patrones socioconductuales y las políticas y medidas de salud en la población. La tasa de transmisión, así como para otras enfermedades de transmisión sexual, está dada por la tasa promedio de exposición de las personas susceptibles y el tiempo promedio en que las personas permanezcan con dicha infección con la posibilidad de perpetuarla.
- b. Intrafamiliar: es la que se realiza de los portadores crónicos hacia los convivientes por vía no sexual y posiblemente se lleva a cabo a través de pequeñas cantidades de secreciones del tipo de la saliva o sangre que se ponen en contacto con soluciones de continuidad en piel o mucosas y puede llevarse a cabo por contacto directo o al compartir

utensilios, especialmente de aseo, como cepillos de dientes o máquinas de afeitarse.

- c. Percutánea: es la relacionada con la exposición intravascular, intramuscular, subcutánea o intradérmica con líquidos o secreciones corporales y se observa en aquellos grupos que comparten agujas o jeringas, en accidentes por el personal de salud con instrumentos contaminados, así como en la reutilización de agujas o equipos de tatuajes, acupuntura, etc.
- d. Otras vías: el reporte de la presencia de infección en chimpancés con el virus B por plasma humano, previamente desecado y almacenado durante 1 semana a 25°C y 42% de humedad relativa, y el hecho de encontrar el virus en superficies sin un antecedente claro de transmisión, sugirió que la resistencia del virus era muy alta y se recomendó inicialmente manejar con esterilización todo el instrumental de laboratorio que estuviese en contacto con el virus B. Sin embargo, se ha demostrado que la resistencia no es tan alta y que medios físicos o químicos pueden ser igualmente efectivos para inactivar el virus. Estas medidas de uso común en laboratorios y entidades médicas no se pueden practicar de rutina en convivientes de personas infectadas con el virus pues esta puede ser una posibilidad de transmisión.

IMPORTANCIA Y RELACIÓN DEL MODO DE TRANSMISIÓN CON LA PREVALENCIA DE LA HEPATITIS B

- a. Zona de alta prevalencia: Orinoquia y Amazonia. En estas regiones la mayor parte de la población adquiere el virus por transmisión vertical o durante la infancia, es decir que debe hacerse mayor hincapié en las políticas de salud que tienen que ver con el control prenatal, con la vacunación y con el manejo del recién nacido.
- b. Zonas de baja prevalencia: Región andina y grandes ciudades. En estas regiones, la mayor parte de la población adquiere la infección por vía sexual, o al compartir objetos contaminados, así como por accidentes ocupacionales, y al contrario que

en las zonas de alta prevalencia la transmisión vertical o en niños es poco frecuente.

HISTORIA NATURAL DEL VIRUS B Y FASES DE LA HEPATITIS B CRÓNICA

Historia natural de la hepatitis B

La historia natural del virus de la hepatitis B demuestra que cuando se presenta una infección aguda, menos del 2% evoluciona a falla hepática fulminante. La mejoría de hepatitis aguda en adultos es de 90 a 95%, y solo un 5-10% desarrolla infección crónica. En niños en la temprana infancia, hasta un 50% desarrolla cronicidad, y hasta un 90% de recién nacidos de madres infectadas puede evolucionar a cronicidad si no se hacen las medidas preventivas adecuadas en el momento de nacer.

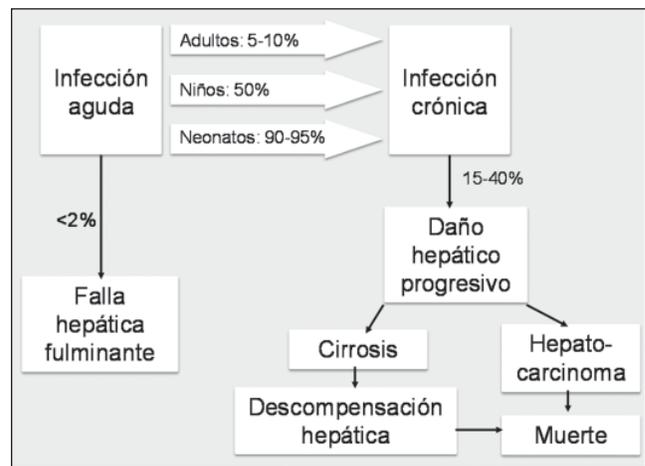
La hepatitis crónica se define por la persistencia de la infección superior a 6 meses y puede evolucionar a daño hepático progresivo hasta en 15 a 40% de casos, con desarrollo de cirrosis e insuficiencia hepática y/o hepatocarcinoma que finalmente llevarán a la muerte, a menos que, en estas instancias, sean llevados a trasplante en forma oportuna.

Hepatocarcinoma: en la infección crónica, el genoma del virus B se incorpora al hepatocito y puede causar mutaciones que dan origen a células hepáticas aberrantes que evolucionarán hacia el desarrollo de hepatocarcinoma. El VHB es considerado el segundo carcinógeno después del cigarrillo y es el responsable de la mayoría de hepatocarcinomas en África y Oriente, mientras el VHC lo es en el mundo occidental. No necesariamente tiene que haber cirrosis como ocurre con el virus C, y puede desarrollarse incluso en portadores inactivos del virus B.

Cirrosis: la otra complicación de la infección crónica, la cirrosis, puede progresar a insuficiencia hepática e hipertensión portal, llegando a cumplir criterios para trasplante hepático. Los resultados iniciales de trasplante en VHB eran muy malos debido a la recurrencia con hepatitis severa fibrosante colestásica que llevaba a la muerte temprana o a retrasplante. Por un tiempo, estos pacientes no fueron considerados

candidatos a trasplante por muchos centros. Con el uso de globulina específica para hepatitis B (HBIG), desde la fase anhepática y por tiempo indefinido posttrasplante, manteniendo niveles adecuados de anticuerpos antisuperficie (AntiHBs) se logró mejorar la sobrevida a niveles similares de los trasplantados por otras causas. La adquisición de la inmunoprofilaxis con HBIG está disponible, pero a un costo muy alto.

En la gráfica 4 se describe detalladamente la historia natural de las personas infectadas por el virus de la hepatitis B.



Gráfica 4. Historia natural de la infección por hepatitis B.

Fases de la hepatitis B crónica

La interacción del virus B con el sistema inmune del huésped humano permite identificar diversas fases de la infección que pueden tener implicaciones distintas en cuanto a pronóstico y tratamiento. Estas se presentan solamente en la infección crónica.

- Fase inmunotolerante:** se caracteriza por ausencia de actividad bioquímica (aminotransferasas son normales) en presencia de replicación activa con antígeno "e" del virus B (HBeAg) presente y DNA del virus (HBV DNA) detectado en el suero. La biopsia hepática en esta fase es normal y no muestra actividad inflamatoria. Se presenta después de la transmisión vertical del virus, y se observa en las primeras dos décadas de la vida.

Generalmente no se observa cuando la infección se adquiere más tarde. En la fase inmunotolerante no hay depuración espontánea del virus.

- b. Fase inmunorreactiva: también llamada fase de inmunoaclaramiento o fase activa, se caracteriza por exacerbación clínica y bioquímica de la hepatitis crónica, con elevación de aminotransferasas y disminución, pero aún niveles elevados de HBV-DNA. La biopsia hepática se presenta con actividad necroinflamatoria indicando destrucción mediada inmunológicamente de los hepatocitos infectados. Hay presencia de HBeAg por persistencia de replicación viral y se denomina hepatitis B HBeAg positivo, y con el tiempo puede haber seroconversión con desaparición de este antígeno y aparición de su anticuerpo (AntiHBe) mostrando el paso a un estado no replicativo. Esta seroconversión puede verse afectada según el genotipo presente, y es así como los pacientes asiáticos con genotipo C seroconvierten más tardíamente que aquellos con genotipo B, conllevando a un periodo de infección activa más largo y con mayor riesgo de daño progresivo hepatocelular y fibrosis.
- c. Fase no replicativa: en esta fase nuevamente desaparecen los síntomas y las manifestaciones clínicas de enfermedad hepática, y los individuos infectados se convierten en “portadores inactivos”. Los niveles de HBV-DNA son bajos, las aminotransferasas se normalizan, y ya se ha establecido la seroconversión de HBeAg a AntiHBe. Esta fase se denominó erróneamente fase de “portador sano”, pero cayó en desuso debido a que algunos de estos pacientes presentan periodos de exacerbación clínica de la hepatitis, y el riesgo de hepatocarcinoma está latente, aun en ausencia de cirrosis.
- d. Fase de reactivación: esta fase se presenta después de un periodo de tiempo de permanecer en estado de “portador inactivo”, y se caracteriza por una nueva elevación de niveles de HBV-DNA posterior a una mutación en el genoma del virus a nivel de la región o del promotor del core (ver descripción del virus). No se producirá HBeAg porque estas

mutaciones interfieren en la transcripción de este antígeno. Los pacientes en esta fase se denominan con la clasificación hepatitis B HBeAg negativo y suelen cursar con mayor riesgo de progresión de la enfermedad a cirrosis y tienen más resistencia a los tratamientos disponibles.

La gráfica 5 resume las diferentes fases de la hepatitis B crónica.

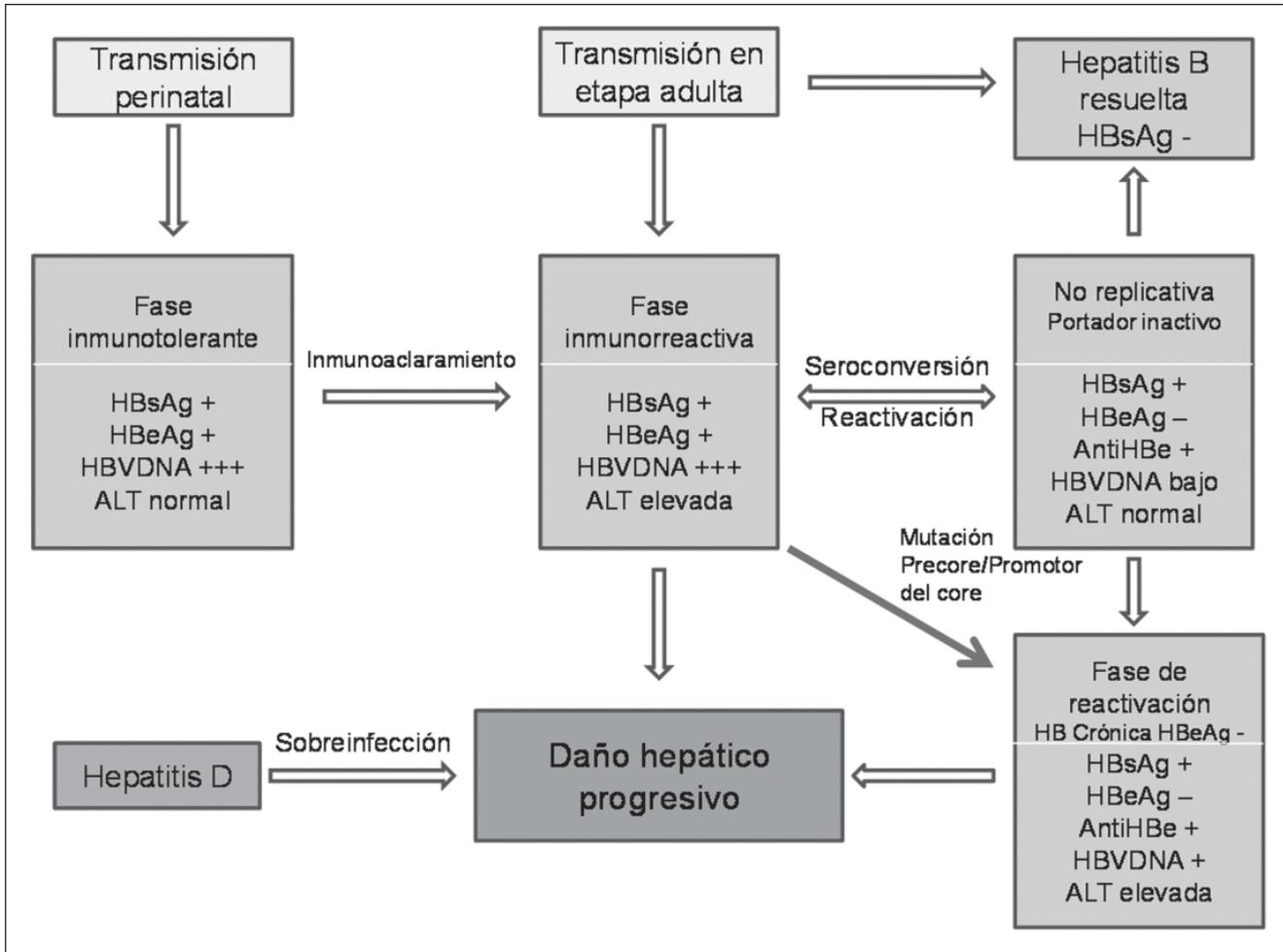
Asociación con el virus D

El virus o “viroide” D sólo puede infectar al ser humano en presencia del virus B. Se manifiesta como coinfección aguda con mayor riesgo de desarrollo de falla hepática fulminante, o como sobreinfección en un portador crónico del virus B, haciendo que el riesgo de descompensación hepática se acelere. Por lo tanto, el diagnóstico se debe sospechar en un paciente con hepatitis B que esté presentando un curso más agresivo de la enfermedad. En la sección de casos especiales, se profundizará sobre este tema.

Predictores para progresión del daño hepático por hepatitis B

Como factores predictores para la progresión de la infección crónica por virus de la hepatitis B se han identificado algunos que tienen un impacto muy importante en la evolución de la enfermedad, específicamente hacia el desarrollo de cirrosis descompensada o hepatocarcinoma. Se pueden dividir como factores no relacionados directamente al virus, y factores propios del virus.

- a. Factores no relacionados directamente al virus: estudios epidemiológicos han demostrado que existe un mayor riesgo de hepatocarcinoma en individuos con hepatitis B que consumen cigarrillo o alcohol. También se aumenta el riesgo en personas con el virus de la hepatitis B que tienen contacto con aflatoxinas. La coinfección con otros virus hepatotrofos aumenta el riesgo de progresión de la enfermedad. Ya se comentó el riesgo de mayor progresión a cirrosis descompensada.



Gráfica 5. Fases de la hepatitis B crónica.

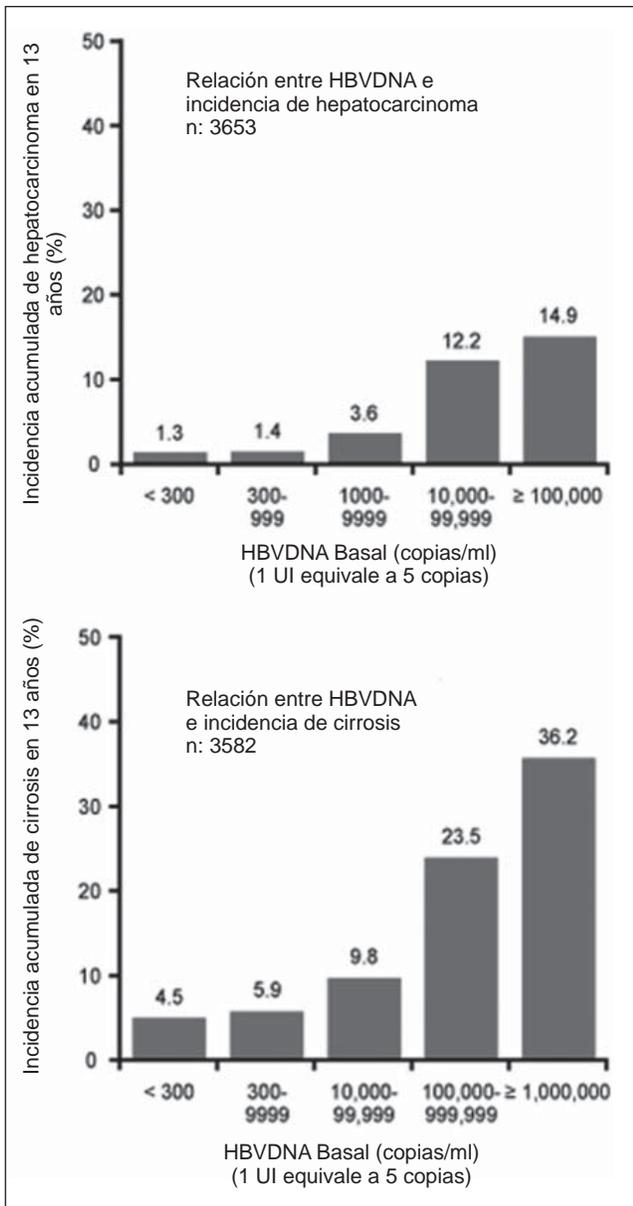
sada cuando hay coinfección con el virus D de la hepatitis. Cuando hay coinfección con el virus de la hepatitis C también se aumenta el riesgo de hepatocarcinoma. Adicionalmente, otros virus como el de inmunodeficiencia humana (VIH) aceleran la progresión de daño hepático en individuos con hepatitis B. Poblaciones de raza negra, de origen asiático o inmunodeprimidos tienen una progresión más rápida de la enfermedad, y se ha considerado que individuos infectados con hepatitis B y con síndrome metabólico también pueden tener un curso más rápido y agresivo de la enfermedad hepática.

- b. Factores propios del virus de hepatitis B: la presencia de HBeAg implica replicación viral activa y mayor actividad necroinflamatoria. El riesgo

de desarrollo de hepatocarcinoma aumenta casi siete veces que en aquellos infectados por virus B sin presencia de HBeAg. No obstante, también se ha identificado un riesgo mayor de progresión a cirrosis descompensada en pacientes con hepatitis B crónica HBeAg negativo (mutaciones precore o promotor del core).

Estudios recientes han demostrado la estrecha relación entre el nivel de viremia y el riesgo de progresión a hepatocarcinoma o cirrosis descompensada en individuos con hepatitis B crónica.

A continuación se presentan dos gráficas de estudios epidemiológicos grandes que confirman esta estrecha relación (gráficas 6 y 7).



Gráficas 6 y 7.

a. Niveles de aminotransferasas y progresión de hepatitis B: la elevación de aminotransferasas ha sido un indicador de mayor actividad necroinflamatoria en hepatitis crónica por virus B. La persistencia de esta actividad lleva a un mayor riesgo de desarrollo de fibrosis progresiva y finalmente evoluciona a cirrosis. Sin embargo, una proporción (aproximadamente 12%) de pacientes con aminotransferasas persistentemente normales (al menos dos controles en seis meses), pueden tener

fibrosis importante (estadio 2 ó más de Metavir). Esto es más frecuente en aquellos individuos con viremia del virus B elevada. Este concepto es importante tenerlo en cuenta, ya que tradicionalmente los pacientes con hepatitis B crónica y aminotransferasas normales no se incluyen para tratamiento, y algunos de ellos se pueden beneficiar de la evaluación mediante biopsia hepática o marcadores no invasivos de fibrosis para tomar una decisión terapéutica.

b. Genotipos: solo recientemente se viene identificando la importancia de los genotipos del virus B en la historia natural de la enfermedad, y muy seguramente en la predicción de respuesta al tratamiento. Se ha evidenciado una mayor progresión a cirrosis en individuos con genotipo C comparado con genotipo B, muy probablemente asociado a un retardo mayor en la depuración del HBeAg en genotipo C. En Asia también se ha identificado un mayor riesgo de progresión a hepatocarcinoma en los infectados con genotipo C.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Alter M. Epidemiology and Prevention of Hepatitis B. Seminar in Liver Disease, 2003; 23: 39.
2. Bond W, Favero M. Inactivation of Hepatitis B virus by Intermediate-to-High-Level Disinfectant Chemicals. Journal of Clinical Microbiology 1983; 18: 535.
3. CDC. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. MMWR 2006; 55(RR-11): 71. Sivigila.
4. Chen CJ, Iloeje UH, Yang HI. Long-Term Outcomes in Hepatitis B: The REVEAL-HBV Study. Clinics in Liver Disease 2007; 11: 797.
5. Chen G, Lin W, Shen F, et al. Past HBV Viral Load as Predictor of Mortality and Morbidity from HCC and Chronic Liver Disease in a Prospective Study. American Journal of Gastroenterology 2006; 101: 1797.
6. Chen CJ, Yang HI, Su J. Risk of Hepatocellular Carcinoma across a Biological Gradient of Serum HBVDNA Level. JAMA 2006; 295: 65.
7. Davis LG. Horizontal transmission of hepatitis B virus. Lancet 1989; 1(8643): 889-893.

8. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. *Journal of Hepatology* 2003; 39: S3.
9. Góngora R, Patarroyo M. Informe Anual ITS. Colombia. Informe epidemiológico Nacional. Ministerio de Protección Social. INA G 2005; 10: 53-55.
10. Hepatitis vírica B. En Benenson AS. Manual para el control de las enfermedades transmisibles. Washington: OPS, 1997. p. 234.
11. Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al. Predicting Cirrhosis Risk based on the level of circulating HBV Viral Load. *Gastroenterology* 2006; 130: 678.
12. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B Genotypes Correlate with Clinical Outcomes in Patients with Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology* 2000; 118: 554.
13. Kosiel MJ. Inmunología de la hepatitis viral. *AJM* 1996; 100: 98.
14. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepatitis* 2004; 11: 97.
15. Liaw YF, Leung N, Guan R, et al. Asian-Pacific Consensus Statement on the Management of Chronic Hepatitis B. *Liver International* 2005; 25: 472.
16. Lok ASF, McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines: Chronic Hepatitis B. www.aasld.org, 2003.
17. Lok ASF, McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines: Chronic Hepatitis B, Update of Recommendations. *Hepatology* 2004; 39: 857.
18. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507.
19. Martin P. Epidemiology and Natural History of HBV Infection. Clinical Care options in Hepatitis. www.clinicalcareoptions.com/Hepatitis, 2007.
20. Martínez M, De La Hoz F. Seroprevalencia de la infección por virus de la hepatitis B en niños de la Amazonia colombiana. *Biomédica* 1991; 11: 1.
21. Sistema de vigilancia en salud pública. Boletín epidemiológico semanal, semana 49 del 2002. Ministerio Nacional de Salud. Dirección General de Salud Pública 2002.
22. Tregnaghi M, Ceballos A, Martin A. Manual de vacunas en Latinoamérica. 2 Ed. Dooneelley Moore 2005. p. 133.
23. Yim HJ, Lok ASF. Natural History of Chronic Hepatitis B Infection: What we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006; 43: S173.