



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO

Informe final de investigación previo a la obtención del título de Licenciada en Ciencias de
la Salud en Laboratorio Clínico e Histopatológico

TRABAJO DE TITULACIÓN

Título: Detección del virus de la Hepatitis B mediante técnicas inmunológicas y
moleculares

Autora: Josselin Marina Velín Torres

Tutora: Dra. Liliana M. Araujo Baptista Ph.D.

Riobamba – Ecuador

2021

REVISIÓN DEL TRIBUNAL

Los miembros del tribunal de graduación del proyecto de investigación de título: **Detección del virus de la Hepatitis B mediante técnicas inmunológicas y moleculares**, presentado por Josselin Marina Velín Torres, y dirigido por la Dra. Liliana M. Araujo Baptista Ph.D., una vez escuchada la defensa oral y revisado el informe final del proyecto de investigación con fines de graduación escrito en el cual se ha constatado el cumplimiento de las observaciones realizadas, remite la presente para uso y custodia en la biblioteca de la Facultad de Ciencias de la Salud de la UNACH.

Para constancia de lo expuesto firman:

MgS. Mercedes Balladares
Presidente del Tribunal


.....
Firma

MgS. Yisela Ramos
Miembro del Tribunal


.....
Firma

MgS. Félix Falconi
Miembro del Tribunal


.....
Firma

DECLARACIÓN EXPRESA DE TUTORÍA

Yo, Dra. Liliana M. Araujo Baptista Ph.D. en calidad de tutora en el presente tema titulado “Detección del virus de la Hepatitis B mediante técnicas inmunológicas y moleculares”, propuesto por Josselin Marina Velín Torres, egresada de la carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico de la Facultad de Ciencias de la Salud, declaro que ha sido orientada durante su ejecución, ajustándose a las normas establecidas por la Carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico de la UNACH, y luego de realizar las debidas correcciones razón por la cual autorizo su presentación. Es todo cuanto puedo certificar en honor a la verdad facultando al interesado hacer uso del presente para los trámites correspondientes.

LILIANA
MARGARITA
ARAUJO
BAPTISTA

Firmado digitalmente
por LILIANA
MARGARITA ARAUJO
BAPTISTA
Fecha: 2021.10.19

19:25:36 -03'00'

.....
Dra. Liliana M. Araujo Baptista Ph.D.
Docente tutora de la carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico

AUTORÍA DE LA INVESTIGACIÓN

“La responsabilidad del contenido de este Proyecto de Graduación, corresponde exclusivamente a la autora Josselin Marina Velín Torres y a la directora del proyecto Dra. Liliana M. Araujo Baptista Ph.D.; y el patrimonio intelectual de la misma a la Universidad Nacional de Chimborazo”.



.....
Josselin Marina Velín Torres
C.I. 140102873-1

AGRADECIMIENTO

A la Universidad Nacional de Chimborazo y la carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico, por permitirme ser parte de ella y acogerme; a sus docentes quienes dentro y fuera del aula fueron de gran apoyo intelectual y me brindaron todos sus conocimientos y consejos. A la Dra. Liliana Araujo, por brindarme su tiempo, sus conocimientos, entrega y sobre todo paciencia durante este periodo. Además, agradezco a todos mis amigos, y futuros colegas que me ayudaron de una manera desinteresada, gracias infinitas por toda su ayuda en aquellas materias complicadas, por las risas en los días de estrés, pero sobre todo por su amistad y todas las experiencias vividas que las llevaré siempre como uno de los mejores momentos de mi vida.

Josselin Marina Velín Torres

DEDICATORIA

A Dios por encaminarme y darme la sabiduría suficiente para poder terminar uno de mis más grandes sueños.

A mis Padres, Marina y Neptali en especial a mi papá quien es mi ejemplo a seguir, pero sobre todo por ser un hombre luchador, fuerte y perseverante, por su gran amor, su bondad y sabiduría que fueron un pilar fundamental para mi formación.

A mi Abuelita María Hortensia y a mi hermana Jhosmara Gabriela por darme tanto amor y abrazos interminables que me daban la fuerza suficiente para seguir adelante, que, aunque no podran ver lo que he logrado porque ya no están a mi lado sé que estarán orgullosas de mi.

A mi Esposo y amigo Alejandro, quien nunca ha dejado de apoyarme y darme ánimos, pero sobre todo por tenerme tanta paciencia, estar a mi lado en todo momento y por darme su amor todos los días, lo que me motiva a cumplir todo lo que me proponga.

Josselin Marina Velín Torres

ÍNDICE GENERAL

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	1
Hepatitis B.....	4
Estructura y genoma del virus de la hepatitis B	4
Ciclo de replicación del VHB	4
Período de incubación y manifestaciones clínicas	5
Biomarcadores en el diagnóstico de la infección causada por el VHB.....	5
Tratamiento	12
Prevención.....	13
CAPÍTULO II. METODOLOGÍA	14
Población y muestra	15
Criterios de inclusión	15
Criterios de exclusión.....	16
Variables de estudio	16
Procedimiento de la investigación	16
CAPÍTULO III. DESARROLLO	19
CONCLUSIONES	27
RECOMENDACIÓN	28
BIBLIOGRAFÍA	29

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Interpretación de las pruebas serológicas para la infección por hepatitis B	8
Tabla 2. Marcadores inmunológicos del virus de la hepatitis B en la detección de la infección de la hepatitis B	25
Tabla 3. Pruebas moleculares: detección del ácido desoxirribonucleico (ADN) del virus de la hepatitis B y/o carga viral	26

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Diagrama de flujo para la búsqueda bibliográfica y selección de la información	18
---	----

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Figura que muestra la estructura y genoma del virus de la hepatitis B	36
Anexo 2. Figura que muestra el ciclo de replicación del VHB	37

RESUMEN

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) puede causar hepatitis aguda o crónica con complicaciones a largo plazo. Los marcadores de diagnóstico bien definidos y verificados permiten evaluar la gravedad de la enfermedad, el estado de replicación viral, la estratificación del riesgo del paciente y las decisiones de tratamiento. El propósito de este estudio fue describir la importancia y el alcance de las técnicas inmunológicas y moleculares en la detección del VHB para el diagnóstico de la infección aguda y crónica, enfocado en la interacción entre la replicación del virus y la inmunidad del huésped. La investigación se fundamentó en un proceso de búsqueda minuciosa de documentos científicos publicados en bases de datos digitales que incluyó PubMed, Scopus, Elsevier, Science Direct, Google Scholar, Medline, Springer, Scielo, Web of Science, Redalyc, ProQuest y Britannica Academic, así como datos epidemiológicos notificados por organizaciones oficiales mundiales y nacionales. De 56 artículos leídos detalladamente, considerando los criterios de inclusión, se seleccionaron 12 para su descripción en el desarrollo. La determinación de marcadores serológicos (antígenos del VHB y los anticuerpos contra estos) y la detección del ADN mediante métodos moleculares se utilizan en el diagnóstico diferencial de la infección por VHB, el seguimiento del curso de la infección en los pacientes, el cribado de hemoderivados en busca de infectividad, la evaluación de la inmunidad y la efectividad de la terapia antiviral en pacientes con hepatitis B crónica.

Palabras clave: hepatitis B, diagnóstico, pruebas inmunológicas, antígenos, anticuerpos, pruebas moleculares, infección aguda, infección crónica.

ABSTRACT

The hepatitis B virus (HBV) infection can cause acute or chronic hepatitis with long-term complications. Well-defined and verified diagnostic markers allow assessment of disease severity, viral replication status, patient risk stratification, and treatment decisions. The purpose of this study was to describe the importance and scope of immunological and molecular techniques in the detection of HBV for the diagnosis of acute and chronic infection, focused on the interaction between virus replication and host immunity. The research was based on a meticulous search process of scientific documents published in digital databases: PubMed, Scopus, Elsevier, Science Direct, Google Scholar, Medline, Springer, Scielo, Web of Science, and Redalyc ProQuest and Britannica Academic; As well as epidemiological data reported by the official world and national organizations. Of 56 articles read in detail, 12 were selected for their description in the development considering the inclusion criteria. Determination of serological markers (HBV antigens and antibodies against them) and DNA detection by molecular methods are used in the differential diagnosis of HBV infection, monitoring the course of infection in patients, screening for blood products looking for infectivity, the evaluation of immunity and the effectiveness of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B.

Key words: hepatitis B, diagnosis, immunological tests, antigens, antibodies, molecular tests, infection, chronic infection.



Firmado electrónicamente por:
**BLANCA NARCISA
FUERTES LOPEZ**

Reviewed by:

Dr. Narcisa Fuertes, PhD.

ENGLISH PROFESSOR

Cc: 1002091161

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

La hepatitis es un término general que significa inflamación del hígado y puede ser causada por varios virus o por agentes no infecciosos (radiaciones ionizantes, productos químicos y procesos autoinmunes). La hepatitis viral causada por el virus de la hepatitis B (VHB) se transmite principalmente por vía parenteral o por el contacto directo con sangre u otros fluidos corporales, sobre todo semen, secreciones vaginales y saliva, por lo cual, la transmisión se ha asociado con el contacto sexual, transfusiones de sangre, uso compartido de agujas y jeringas por parte de usuarios de drogas intravenosas, tatuajes y lesiones ocupacionales por pinchazo de aguja; también puede ocurrir por vía perinatal, de la madre infectada al bebé^{1,2}.

El VHB se descubrió hace más de 50 años y es una de las infecciones más comunes e importantes en los seres humanos. El daño hepático inmunomediado en los individuos infectados puede conducir al desarrollo de cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular (CHC). En las últimas dos décadas, se ha avanzado significativamente en el campo de la investigación básica y clínica del VHB, que va desde las características biológicas del virus, la inmunopatogénesis y los modelos animales hasta el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas y nuevos fármacos contra este virus³.

El antígeno de superficie del VHB (HBsAg) es el marcador más importante en el diagnóstico de la infección. Se ha desarrollado una variedad de métodos de detección cualitativa de HBsAg, desde el ensayo por inmunoelectroforesis en la década de 1960 hasta el inmunoabsorbente ligado a enzimas en la década de 1980, y los de detección cuantitativa se introdujeron en la década de 1990. Los ensayos cuantitativos totalmente automatizados y de alto rendimiento solo han estado disponibles recientemente. La cuantificación de este antígeno en suero no solo es una prueba útil en la práctica clínica para definir las condiciones inmunológicas específicas de portador del VHB, sino también es un marcador de predicción de la respuesta virológica a la terapia antiviral y el pronóstico a largo plazo^{4,5}.

Además del HBsAg, otros marcadores del VHB de uso común incluyen anticuerpos frente al antígeno de superficie (anti-HBs), antígeno e del VHB (HBeAg) y anticuerpos frente al antígeno e del VHB (anti-HBe) así como anticuerpos frente al antígeno core del VHB (anti-HBc). La detección de ácido nucleico del VHB que determina el ADN también se ha

sometido a un proceso que va desde pruebas cualitativas hasta cuantitativas. El método de cuantificación de ADN más utilizado es el de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real, cuyo nivel refleja la replicación del virus y permite evaluar el efecto de la terapia antiviral¹.

La hepatitis B es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, y sigue siendo la infección viral crónica más común. La Organización Mundial de la Salud (OMS) informa que 2 mil millones de personas se han infectado con el VHB en todo el mundo. En 2015, se estimaba que 257 millones de personas o el 3,5% de la población, vivían con infección crónica por VHB. Aproximadamente 887 000 personas mueren cada año a causa de cirrosis hepática o carcinoma hepatocelular, relacionada con este virus. En 2016, 27 millones de personas (10,5% de todas las personas que se estima que tienen hepatitis B) sabían que tenían esta infección, y 4,5 millones (16,7%) de los individuos diagnosticados estaban en tratamiento⁶.

La prevalencia de la hepatitis B es más alta en la región del Pacífico Occidental y la región de África según menciona la OMS, con tasas de infección en adultos del 6,2% y 6,1%, respectivamente. En el Mediterráneo Oriental, el Sudeste asiático y Europa, se estima que la tasa de infección de la población general es del 3,3%, 2,0% y 1,6%, respectivamente. En América, el 0,7% de la población está infectada⁶.

La vacuna contra la hepatitis B es el principal pilar de la prevención de esta enfermedad, por lo cual la OMS recomienda administrarla a todos los lactantes lo antes posible tras el parto, de ser posible durante las primeras 24 horas de vida, y completar la pauta vacunal con una segunda o tercera dosis separadas por al menos cuatro semanas. En 2019, la proporción de menores de cinco años con infección crónica por el VHB descendió a un poco menos del 1%⁶.

Ecuador mostró una disminución de casos de hepatitis B en los últimos cuatro años, sin embargo, para los especialistas las cifras pueden ser más elevadas, ya que muchos no son diagnosticados. Desde el año 2017 hasta el año 2020 se han reportado un total de 1582 casos, siendo Esmeraldas la provincia con el mayor número de casos en el país (un total de 42 casos en el 2020). En el 2020 se confirmaron 11 casos en la provincia de Chimborazo⁷.

Aunque las infecciones por VHB entre el personal médico se han reducido considerablemente debido a las campañas de vacunación y prevención que se realizan,

todavía existen casos de transmisión de este virus en los hospitales, siendo la forma más común de contagio a través del contacto directo con fluidos corporales infectados o por pinchazos con agujas⁸. La vacunación incompleta del personal médico, la falta de medidas preventivas básicas y la eliminación inadecuada de agujas y otros desechos son las principales causas de infección⁶.

La incidencia de infección con el VHB en adultos con un sistema inmunológico fortalecido que manifiestan hepatitis aguda es inferior al 1%, y rara vez progresan a enfermedades crónicas. Los pacientes con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o inmunosuprimidos por otras razones tienen un mayor riesgo de enfermedad crónica⁹.

Las investigaciones y los informes consultados señalan una elevada prevalencia e incidencia de la hepatitis B a nivel mundial, lo cual constituye un problema de salud pública que merece la atención de los profesionales de la salud. La probabilidad de complicaciones graves que pueden padecer los individuos depende en gran medida de un diagnóstico clínico certero y temprano. Con el avance tecnológico ha aumentado la disponibilidad de pruebas de laboratorio basadas en técnicas inmunológicas y moleculares, con elevada especificidad y/o sensibilidad, las cuales contribuyen significativamente en el diagnóstico al proporcionar resultados confiables.

Los antecedentes mencionados y la información científica publicada recientemente sobre hepatitis B han conducido al planteamiento de las siguientes preguntas: ¿Cuáles son las pruebas inmunológicas (de cribado o confirmatorias) y moleculares usualmente empleadas en la detección del virus de la hepatitis B? ¿Puede pronosticarse la infección aguda y crónica de hepatitis B mediante biomarcadores inmunológicos y moleculares específicos?

Por las interrogantes planteadas el objetivo de esta investigación es describir la importancia y el alcance de las técnicas inmunológicas y moleculares en la detección del virus de la hepatitis B (VHB) para el diagnóstico de la infección aguda y crónica.

El estudio del mecanismo de patogenicidad del virus de la hepatitis B, la respuesta inmune que se desencadena en el huésped frente a este virus y los biomarcadores inmunológicos y moleculares que permiten detectar la presencia del patógeno, constituyen el punto de partida para la ejecución de este proyecto. Aunado a esto, se analizarán los marcadores bioquímicos, cuyos resultados también deben ser vigilados durante el avance de la infección y el seguimiento del tratamiento.

Hepatitis B

La hepatitis B puede ser altamente mortal, y actualmente es considerada un gran problema sanitario a nivel mundial¹⁰. Es causada por la infección de VHB, puede manifestarse en forma aguda o desarrollar un cuadro crónico que conduce a una hepatopatía crónica; aumentando la mortalidad por el desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular¹¹. El virus de la hepatitis B es uno de los más graves y frecuentes¹².

Estructura y genoma del virus de la hepatitis B

El VHB es un miembro típico de la familia Hepadnaviridae, es una partícula que posee una capa externa, una nucleocápside interna y un ADN de doble cadena parcial de 3,2 kb, también conocido como ADN circular relajado (ADN-cr) vinculado a la ADN polimerasa en su interior. El genoma de este virus contiene cuatro marcos de lectura abiertos superpuestos: dominios preS1/S2/S, precore/core, polimerasa y X, que codifican siete proteínas virales¹³ (anexo 1)¹⁴.

Ciclo de replicación del VHB

Los viriones de la hepatitis B entran en los hepatocitos mediante la unión al receptor polipéptido co-transporte de taurocolato de sodio (NTCP) y potenciales co-receptores específicos de hepatocitos en la superficie celular. La envoltura del VHB se fusiona con la membrana del hepatocito y el virión es endocitado, liberando el ADN viral circular parcialmente de doble cadena, la envoltura viral se desacopla y se pierde, y el ADN es rodeado en una vesícula en el citoplasma. La nucleocápside viral que contiene el ADN genómico en forma de ADNcr se transporta al núcleo donde la ADN polimerasa viral sintetiza ADN totalmente bicatenario, que se convierte en ADN circular covalente cerrado (ADNccc)¹⁵.

El ADNccc es entonces transcrito en los ARNm pregenómicos y subgenómicos por la ARN polimerasa II del huésped. El ARN pregenómico es la plantilla para la traducción de la ADN polimerasa y las proteínas core, además de ser la plantilla para la transcripción reversa. La ADN polimerasa se une a la señal de empaquetado del ARN pregenómico y ambos se incorporan a partículas de core inmaduras. La transcripción inversa del ARNm pregenómico se produce en estas partículas de core inmaduras. Después de la síntesis del ADN de la

cadena (-), seguido por el ADN de la cadena (+), la nucleocápside que contiene ADN circular parcialmente de doble cadena, madura (síntesis de ADN)¹⁵.

Al principio de la infección, algunas nucleocápsides maduras se reciclan en el núcleo, acumulando una reserva de alrededor de treinta moléculas de ADNccc en cada hepatocito infectado. Las nucleocápsides maduras, que contienen ADN circular parcialmente de doble cadena, son envueltas por HBsAg para formar viriones completos (ensamblaje), que luego se liberan de los hepatocitos infectados (Anexo 2). Dado que no existe una línea celular que sea susceptible al virus de la hepatitis B, es difícil estudiar el mecanismo del virus que infecta las células del hígado¹⁵.

El gen C codifica dos productos principales del gen: el HBcAg (p21c), que forma la nucleocápside, y una proteína del precore de 22-kDa (p22cr), que da lugar al HBeAg (p17e) y se secreta de los hepatocitos. Las partículas no infecciosas (partículas vacías), compuestas por HBsAg, p22cr y HBeAg, también se producen como una trampa para el sistema inmunológico del huésped, para proteger las partículas infecciosas¹⁵.

Período de incubación y manifestaciones clínicas

El período de incubación del VHB es variable, de 45 a 180 días, lo que puede dificultar la determinación de dónde y cuándo ocurrió la transmisión. El HBsAg puede detectarse en la sangre desde los 30 a 60 días después de la exposición¹⁶. La infección por VHB puede causar hepatitis viral aguda y sus manifestaciones clínicas son similares a las de la infección por VHA, que incluyen fiebre, malestar, dolor abdominal, náuseas, vómitos y síntomas similares a los de la gripe. Menos del 10% de los niños pequeños presentan infecciones agudas y la ictericia es poco común, sin embargo, en adultos y niños mayores aparecen la infección es aguda en aproximadamente el 50% de los infectados¹⁷.

Biomarcadores en el diagnóstico de la infección causada por el VHB

. ADN viral

Una de las herramientas moleculares que se utilizan para estudiar la infección por VHB es la detección cuantitativa del ADN del VHB o de la carga viral. La carga viral es esencial para definir la presencia de replicación del VHB en pacientes con características serológicas compatibles con infección crónica, investigar la presencia de infección oculta por VHB

(HBsAg negativo) y monitorear la respuesta a la terapia antiviral y la definición de respuesta virológica. Las mujeres embarazadas HBsAg positivas deben ser estudiadas para establecer una terapia antiviral. Esto ayudará a eliminar la transmisión de la hepatitis B de madre a hijo. La detección y cuantificación del ADN del VHB mediante ensayos de PCR se puede utilizar para confirmar el diagnóstico, decidir cuándo tratar y para el control del tratamiento y el seguimiento después del tratamiento¹⁸.

El kit SUMASIGNAL VHB (un paso) propuesto por el Centro de Inmunoensayo (CIE) es un método basado en la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR). El método se evaluó internamente en el ICD, estableciendo así un sistema de RT-PCR simple, rápido, específico, preciso y exacto para la detección cuantitativa del ADN del VHB en suero y plasma, que puede utilizarse para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades¹⁹.

- Antígeno de superficie del VHB (HBsAg)

El HBsAg, antígeno de superficie o antígeno australiano, la expresión ORF S del gen S se sintetiza en el citoplasma de las células hepáticas mediante la traducción de varios ARNm que van desde 2,1 Kb a 2,4 Kb. Una molécula de proteína con una estructura tridimensional compleja. Este antígeno está presente en el citoplasma de la membrana del retículo endoplásmico, y según la cantidad de preS1 o preS2 contenida en el antígeno, se libera de allí en forma de un gran número de agregados esféricos o filamentosos y se excreta en gran cantidad. en la sangre¹⁶.

El análisis cuantitativo de HBsAg-HQ se basa en la determinación informada anteriormente, utilizando un inmunoensayo enzimático de quimioluminiscencia automático (LUMIPULSE G1200; Fujirebio Inc.)²⁰. Para cuantificar el HBsAg en muestras de suero. En comparación con el ensayo cualitativo Lumipulse HBsAg convencional, este sistema de ensayo tiene muchas mejoras: (i) primero procese la muestra con una "solución de pretratamiento" que incluye un surfactante para descomponer las partículas de VHB y linealizar el HBsAg, y (ii) con partículas de ferrita cambiadas de anticuerpos policlonales contra dos anticuerpos monoclonales (HBs5C3 y HBs163), uno dirigido a la región estructural externa como determinante "a", y el otro dirigido al epítipo interno como reactivo de captura^{21,22}.

- Anticuerpos frente al antígeno de la cápside (core) (anti-HBc): IgM e IgG

Esto indica una infección actual o pasada de VHB que puede persistir de por vida, pero esta prueba no puede determinar si un individuo todavía es infeccioso (positivo para HBsAg) o ha desarrollado inmunidad (positivo para anti-HBs).

El HBcAg está presente en las células hepáticas infectadas, por lo que no puede identificarse en el suero. Durante la infección aguda, las IgM e IgG anti-HBc aparecen una o dos semanas después de la presencia de HBsAg, así como aminotransferasas séricas elevadas y síntomas. Después de 6 meses de infección aguda, el IgM anti-HBc desapareció. Se sigue detectando IgG anti-HBc en pacientes con infección por VHB resuelta y HBC²³.

- Antígeno e del VHB (HBeAG)

El HBeAg se puede detectar en infecciones agudas y crónicas. Un resultado positivo especifica la replicación del VHB y una alta infectividad¹⁷. Se utiliza para controlar el tratamiento clínico de la infección por VHB. HBeAb indica que un individuo se ha seroconvertido. Es un período de tiempo en el que se desarrollan y se detectan anticuerpos contra el VHB en la sangre. En el pasado, se usaban HBeAg y anti-HBe para evaluar la infectividad y la replicación de los virus, pero el análisis del ADN del VHB ha reemplazado en gran medida su uso para este propósito²⁴.

- Anticuerpos frente al antígeno de superficie (anti-HBs): IgG

Una prueba positiva indica inmunidad o recuperación del VHB. La inmunidad se puede lograr mediante la vacunación o una infección pasada. Los anti-HB se denominan anticuerpos neutralizantes y tienen inmunidad a largo plazo. Entre los pacientes que han ganado inmunidad mediante la vacunación, el anti-HBs es el único marcador serológico detectado en el suero. En infecciones pasadas por VHB, estuvo presente junto con IgG anti-HBc. A veces, tanto HBsAg como anti-HBs aparecen en pacientes HBsAg positivos. En la mayoría de los casos, los anticuerpos anti-HBs no pueden neutralizar la propagación del virus, por lo que estos pacientes se consideran portadores del VHB²⁵.

- Anticuerpo frente al antígeno e (anti-HBe)

La aparición de anticuerpos anti-HBe, es decir la seroconversión frente al HBeAg, está relacionada con la remisión de la enfermedad hepática, sin embargo, algunos pacientes con

seroconversión mantienen la replicación viral activa debido a que las mutaciones en la región del núcleo frontal y la región del núcleo inhiben o reducen la producción de HBeAg²⁴.

Tabla 1. Interpretación de las pruebas serológicas para la infección por hepatitis B

HBsAg	Total Anti-HBc	IgM Anti-HBc	Anti-HBs	Interpretación
-	-	-	-	Nunca infectado
+	-	-	-	Infección aguda temprana; transitoria hasta 18 días después de la vacunación
+	+	+	-	Infección aguda
-	+	+	-	Infección aguda que se resuelve
-	+	-	+	Recuperado de infecciones pasadas e inmune
+	+	-	-	Infección crónica
-	+	-	-	Falso positivo; infección pasada; infección crónica de bajo nivel.
-	-	-	+	Inmune si ≥ 10 mUI/mL; transferencia pasiva después de administración de Inmunoglobulina anti-hepatitis B (HBIG)

Fuente: Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis B¹⁷.

Detección del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y del antígeno e de la hepatitis B (HBeAg)

Estos antígenos se detectan mediante un inmunoensayo en fase sólida. Las partículas proteicas del HBsAg o HBeAg son capturadas por la fase sólida del suero monoclonal o policlonal y detectadas con un segundo anticuerpo marcado con un antígeno específico. Estos ensayos utilizan micropartículas y están automatizados. Los métodos de detección actuales utilizan métodos de polarización enzimáticos, por quimioluminiscencia o fluorescencia para detectar antígenos. La prueba de HBsAg puede determinar hasta 0,7 ng/mL de HBsAg, mientras que el método de detección más nuevo permite detectar hasta 0,13 ng/mL²⁶.

Existe la preocupación de que algunos ensayos no detecten variantes de HBsAg con mutaciones en la región principal del antígeno que provocan cambios conformacionales.

Muchos inmunoensayos de HBsAg utilizan anticuerpos dirigidos contra la principal determinante de antígeno (a). Una mutación en esta región puede explicar los resultados falsos negativos de algunos ensayos²⁷. Por lo tanto, las infecciones agudas siempre deben incluir pruebas anti-HBc o ADN de VHB. Aunque se ha utilizado el HBsAg cuantitativo para controlar a los pacientes que reciben terapia con interferón, para aquellos que padecen de hepatitis B crónica no es necesario cuantificar este antígeno²⁶.

Métodos usados en la detección de los biomarcadores del VHB

. Inmunoensayo de quimioluminiscencia mejorada

Este método se realizó utilizando el paquete de reactivos VITROS HBsAg ES y el calibrador HBs Ag de productos de inmunodiagnóstico VITROS en el sistema de inmunodiagnóstico VITROS ECIQ y VITROS 3600. Este método se basa en un ensayo inmunométrico. Implica la reacción simultánea del HBsAg presente en la muestra con anticuerpos biotinilados (anti-HBs de ratón) y conjugados de anticuerpos marcados con peroxidasa de rábano picante (HRP) (anti-HBs anti-ratón). Los complejos antígeno-anticuerpo son capturados por estreptavidina en los pocillos. Las etiquetas de enzima-anticuerpo no unidas se eliminan mediante lavado²⁸.

El conjugado de HRP unido se mide mediante una reacción luminiscente añadiendo un reactivo de señal que contiene un sustrato luminógeno (luminol y sal de perácido) y un reactivo de transferencia de electrones. El HRP cataliza la oxidación del derivado de luminol, produciendo luz. Las señales de luz son medidas por el luminómetro en el sistema. La unidad de luz relacionada (RLU) de la reacción es proporcional a la concentración de HBsAg presente en la muestra²⁸.

. Enzima vinculada a inmunoensayo de fluorescencia

Este método se realiza en el sistema automatizado VIDAS (BioMerieux SA, Francia). El receptáculo de fase sólida (SPR®) sirve como fase sólida y como dispositivo de pipeteado. En el paso inicial, el antígeno presente se une simultáneamente al anticuerpo monoclonal de SPR y al anticuerpo conjugado a biotina. El antígeno no unido se elimina por lavado. El antígeno unido se conjuga con fosfatasa alcalina. Después de un lavado adicional, durante el paso de detección, el sustrato (4-metil-umbeliferil fosfatasa) es catalizado por la enzima conjugada en un fl producto fluorescente (4-metil-umbilliferona) que se mide a 450 nm²⁸.

La intensidad de la fluorescencia es proporcional a la concentración de antígeno presente en la muestra. Al final del ensayo, los resultados son analizados automáticamente por el instrumento y expresados como un índice calculado usando un estándar²⁸.

. Prueba de diagnóstico rápido inmunocromatográfico

Se trata de una prueba visual rápida de un solo paso para la detección cualitativa de HBsAg en suero humano. Utiliza anticuerpos monoclonales conjugados con oro coloidal y anticuerpos policlonales inmovilizados en una tira de nitrocelulosa en una línea fina. La muestra de prueba fluye lateralmente a través de una almohadilla absorbente donde se mezcla con el reactivo de señal. El HBsAg se une al conjugado de oro coloidal-anticuerpo formando un complejo de oro coloidal antígeno-anticuerpo. Este complejo queda atrapado por el anticuerpo inmovilizado en la línea de prueba (T), formando un complejo de oro anticuerpo-antígeno-anticuerpo que da como resultado una banda rosa²⁸.

. Prueba de neutralización

La prueba de neutralización es considerada el estándar de oro. Eso se realiza con VITROS HBsAg es confirmatorio y productos de inmunodiagnóstico VITROS Calibrador HBsAg en el sistema de inmunodiagnóstico VITROS ECIQ y VITROS 3600. Este método se basa en el principio de neutralización de anticuerpos (anti-HBs) para confirmar la presencia de HBsAg. Se repiten dos pruebas en A1 (una con reactivos de neutralización y otra sin reactivos de neutralización) y la diferencia en señal a corte (relación) S/CO se compara para determinar la neutralización del antígeno. Una muestra es confirmada positivo si el resultado de la muestra no neutralizada es $\geq 0,80$ S/CO y la neutralización es $\geq 50\%$ ²⁸.

. Pruebas en el punto de atención

Las pruebas en el punto de atención evitan la necesidad de establecer una infraestructura de laboratorio en el lugar de la prueba²⁹. Requiere una capacitación mínima para diagnosticar rápidamente y permitir que los pacientes participen en la gestión. Estas pruebas se realizan en suero o sangre total, principalmente pruebas inmunocromatográficas, también conocidas como pruebas de flujo lateral. En diferentes poblaciones, las pruebas de campo de HBsAg han mostrado sensibilidad variable (60% a 100%) y especificidad (93% a 100%)^{30,31}.

. Prueba multipunto de atención

Es una tira de prueba de hepatitis B múltiple para una detección rápida. La ventaja de las tiras reactivas múltiples es que los biomarcadores que componen el panel de diagnóstico del VHB se pueden usar para determinar inmediatamente la etapa de la infección y se pueden usar fácilmente como las pruebas en el punto de atención, lo que lo hace utilizable en áreas remotas como las epidemias del VHB. La tira reactiva desarrollada puede detectar simultáneamente tres indicadores serológicos de hepatitis B necesarios: HBsAg, anti-HBs y anti-HBc. Describe la fabricación, el diseño y el rendimiento de la tira reactiva desarrollada. Además, los principios 2DPN y los microfluídicos basados en papel se utilizan para mejorar la plata y mejorar el rendimiento de las tiras reactivas desarrolladas³².

. Detección en un solo paso en la banda de impedancia del flujo lateral

Consiste en utilizar un inmunosensor de medición de impedancia para detectar HBsAg, que se desarrolló inmovilizando anti-HBs en un electrodo de carbono serigrafiado (SPCE) modificado con una membrana reticulada BSA a través del agente de acoplamiento EDC/NHS. El paso del proceso de modificación del electrodo fue probado por EIS para confirmar el paso de fabricación. Registre la resistencia de transferencia de carga (R_{ct}) en diferentes concentraciones de HBsAg para obtener una curva de calibración para la detección de HBsAg³².

Los marcadores serológicos para el VHB se realizaron mediante kits de ELISA disponibles comercialmente. El ensayo para cada marcador serológico (HBsAg, anti-HBc total, anti-HBc IgM, HBeAg y antiHB) se realizó de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El ELISA HBsAg (Transasia Bio-Medicals LTD, Daman, India) se realizó según el principio de sándwich para la determinación de HBsAg en plasma y sueros humanos³³.

ELISA anti-HBc total (General Biologicals Corporation, Taiwán) se confirmó mediante el método ELISA para la detección cualitativa in vitro de anticuerpos totales contra el antígeno central del VHB (anti-HBc total) en suero o plasma humanos (heparina, EDTA o citrato). y este ensayo se basa en un principio competitivo. ELISA anti-HBc IgM (General Biologicals Corporation, Taiwán) es un inmunoensayo enzimático en fase sólida y se basa en el principio no competitivo³³.

ELISA HBeAg (DIA. PRO, Diagnostic BioprobesSrl, Italia) se realizó sobre la base del principio de sándwich para la determinación del antígeno e del VHB en plasma y suero humanos. El ELISA HBsAb (Dia. Pro, Diagnostic BioprobesSrl, Italia) se realizó sobre la

base del principio inmunoenzimático indirecto para la determinación cualitativa de anticuerpos contra el antígeno de superficie del VHB en plasma y sueros humanos por método indirecto³³.

En Estados Unidos, la tasa de transmisión de mujeres HBeAg positivas que no están vacunadas es del 90%, mientras que las mujeres con antígeno negativo son del 32%. Varios estudios han demostrado que, en la cuenca del Mediterráneo y África, menos del 5% de los jóvenes tienen el HBsAg positivos y que en las mujeres en edad fértil es el HBeAg el marcador positivo³³.

Las personas de conducta sexual promiscua, los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres y las personas con antecedentes de otras infecciones de transmisión sexual, tienen un mayor riesgo de contraer una infección sexual. En los países donde se examinan el HBsAg y los anticuerpos frente al HBcAg (anti-HBc) de todos donadores, la transmisión del VHB relacionada con la transfusión de sangre no es común en la actualidad, pero sigue siendo común en los países en desarrollo. Con la introducción de tecnologías moleculares para la detección de ácidos nucleicos, la tasa de transmisión a través de esta ruta puede ser incluso menor³⁴.

Tratamiento

Debido a que la mayoría de las personas con infección aguda por hepatitis B no presentan síntomas y pueden resolverse por sí solas, no existe un tratamiento prescrito^{35,36}. Sin embargo, se deben fomentar las medidas de abstinencia, y se deben tomar precauciones generales para evitar la exposición a infecciones³⁷⁻³⁹.

Los medicamentos aprobados para el tratamiento del VHB incluyen interferón (pegilación) y medicamentos antivirales, como Entecavir y Tenofovir^{40,41}. Para los pacientes con HBC, la decisión de utilizar o no medicamentos aprobados para el tratamiento varía de persona a persona, teniendo en cuenta la serología, el genotipo del VHB y las enzimas hepáticas. El objetivo del tratamiento es inhibir la replicación del VHB y reducir el daño hepático y la fibrosis, así como el desarrollo de cirrosis hepática, insuficiencia hepática y CHC⁴².

Prevención

El riesgo de infección se puede reducir mediante relaciones sexuales más seguras, por ejemplo, restringiendo el número de parejas y utilizando métodos de prevención (preservativos)⁶.

Desde 1980, ha estado disponible la vacuna contra la hepatitis B. Desde la primera vacuna derivada de plasma, se ha desarrollado para usar la vacuna del antígeno de superficie de la hepatitis B recombinante (HBsAg). Más del 90% de los adultos responden al ciclo completo de vacuna y su nivel de protección de anticuerpos anti-HBsAg (anti-HBs) es mayor o igual a 10 mUI/ml⁴³. Aunque la vacuna es muy eficaz, las personas que han sido vacunadas han sido infectadas con el virus de la hepatitis B (VHB)^{44,45}.

La vacuna contra la hepatitis B es el pilar para prevenir esta enfermedad. La OMS recomienda que todos los bebés sean tratados tan pronto como sea posible después del parto y, si es posible, dentro de las primeras 24 horas después del nacimiento, y que el calendario de vacunación se complete con la segunda o tercera dosis con al menos cuatro semanas de diferencia. La administración oportuna de dosis al nacer es una forma eficaz de reducir la transmisión de madre a hijo⁶.

Además, la aplicación de adecuadas medidas de bioseguridad en el manejo de la sangre y sus productos, y componentes sanguíneos donados, también puede prevenir la propagación del VHB. En 2013, se examinó el 97% de la sangre para donaciones mundiales, pero todavía existen algunas lagunas. Los métodos de inyección seguros y la eliminación de inyecciones innecesarias y peligrosas pueden prevenir eficazmente la propagación del VHB. El número de inyecciones de riesgo se redujo del 39% en 2000 al 5% en 2010. Además, el riesgo de infección se puede reducir mediante relaciones sexuales más seguras (por ejemplo, restringiendo el número de parejas y utilizando métodos de prevención (preservativos)⁶.

CAPÍTULO II. METODOLOGÍA

La presente investigación se desarrolló mediante las siguientes pautas metodológicas que se detallaran a continuación:

Nivel: el nivel fue exploratorio, ya que se desarrolló a partir de la recopilación y selección de información de naturaleza científica y carácter clínico que aborda el tema de esta investigación, puesto que se recopilaron datos de diferentes artículos publicados en bases de datos científicas, estos describieron las variables de estudio y las pruebas de diagnóstico de la Hepatitis B. Después de realizar una lectura comprensiva acerca del tema se seleccionaron los artículos más importantes para la realización del presente informe.

Diseño: el desarrollo de este informe incluyó un diseño documental, puesto que este proyecto se ejecutó mediante el análisis sistemático e interpretación de la información relevante, que se encuentre registrada en los documentos elegidos según los criterios de inclusión planteados, lo cual permitió contrastar los resultados previamente reportados.

Corte: es un estudio de secuencia temporal transversal porque se llevó a cabo desde febrero hasta abril de 2021, es decir en un período de tiempo definido, en el que se recabó la información y se seleccionó la más relevante considerando textos publicados entre los años 2011 y 2021, para su análisis y discusión.

Enfoque: este trabajo es de enfoque cualitativo ya se desarrolló teniendo en cuenta los datos reportados en fuentes bibliográficas primarias, es decir, que se fundamentó en la contrastación de la información publicada previamente sobre la patogenia del virus de la hepatitis B, así como las técnicas inmunológicas y moleculares usadas en el diagnóstico.

Método: el método aplicado para el desarrollo fue analítico ya que el estudio estuvo fundamentado en la interpretación y síntesis de la información seleccionada, así como la relación lógica de todos los parámetros incluidos. Se describió mediante el método inductivo, es decir, que se realizó una descripción general comparando los resultados particulares reportados.

Técnicas e instrumentos de recolección: esta investigación fue establecida según la resolución de problemas lo que permitió dar respuestas a las preguntas planteadas, los datos

recopilados fueron registrados de manera organizada realizando una valoración científica y selección de la información actual sobre el tema de investigación.

Población y muestra

La población incluyó 105 textos científicos que hacían referencia al tema de esta investigación, los cuales fueron obtenidos de bases de los datos digitales PubMed, Scopus, Elsevier, Google Scholar, Springer, Scielo, Web of Science, Science Direct, Redalyc, ProQuest, Medigraphic, Lilacs, Latindex, Embase, Britannica Academic u otras. Las palabras clave usadas fueron: hepatitis B, diagnóstico, pruebas inmunológicas, antígenos, anticuerpos, pruebas moleculares, infección aguda e infección crónica, junto con descriptores y booleanos que facilitaron la descarga de la información. De estos textos, 56 fueron objeto de una lectura detallada para la selección de muestra aplicando los criterios de inclusión.

Así mismo, se tuvieron en cuenta los informes actualizados de sitios web oficiales de organizaciones nacionales e internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Ministerio de Salud Pública (MSP) de Ecuador, entre otras.

La muestra estuvo representada por un total de 12 artículos publicados en las siguientes bases de datos: PubMed (6), Elsevier (3), Science Direct (2), Google Scholar (1), que fueron elegidos a partir de la población considerando los criterios de inclusión establecidos para la escritura del desarrollo.

Criterios de inclusión

Los artículos incluidos para la lectura profunda, análisis y elaboración del desarrollo de esta investigación fueron seleccionados teniendo en cuenta los criterios que comprenden documentos en formato digital, escritas en español e inglés, basadas en investigaciones documentales, descriptivas, de campo, no experimentales y experimentales, divulgadas en los últimos cinco años en revistas científicas con factor de impacto e indexadas en importantes bases de datos, así como, informes técnicos oficiales de investigación de instituciones públicas (OMS, OPS, MSP y otras) o privadas, encontrados en plataformas online. Las palabras clave usadas en la búsqueda fueron: virus de la hepatitis B, fisiopatología, epidemiología y biomarcadores inmunológicos y moleculares.

Criterios de exclusión

Los documentos excluidos en este estudio fueron aquellos publicados en sitios web que carecían de respaldo científico, presentaban información poco relevante sobre el tema de investigación o no cumplían con estándares bioéticos exigidos en trabajos con seres humanos. Considerando esto criterios se excluyeron 44 artículos.

Variables de estudio

- Variable independiente: virus de la hepatitis B
- Variable dependiente: técnicas inmunológicas y moleculares

Consideraciones éticas: por tratarse de un estudio de revisión no se requirió de la aprobación de un comité de bioética para la obtención y análisis de muestras biológicas provenientes de humanos, en este sentido, no vulnera los derechos de las personas contemplados en los reglamentos internacionales. Por otra parte, los trabajos referenciados que impliquen estudios en seres humanos deberán mencionar la respectiva aprobación en la metodología, así mismo, toda la información escrita será citada correctamente, lo que resguardará la propiedad intelectual de los autores.

Procedimiento de la investigación

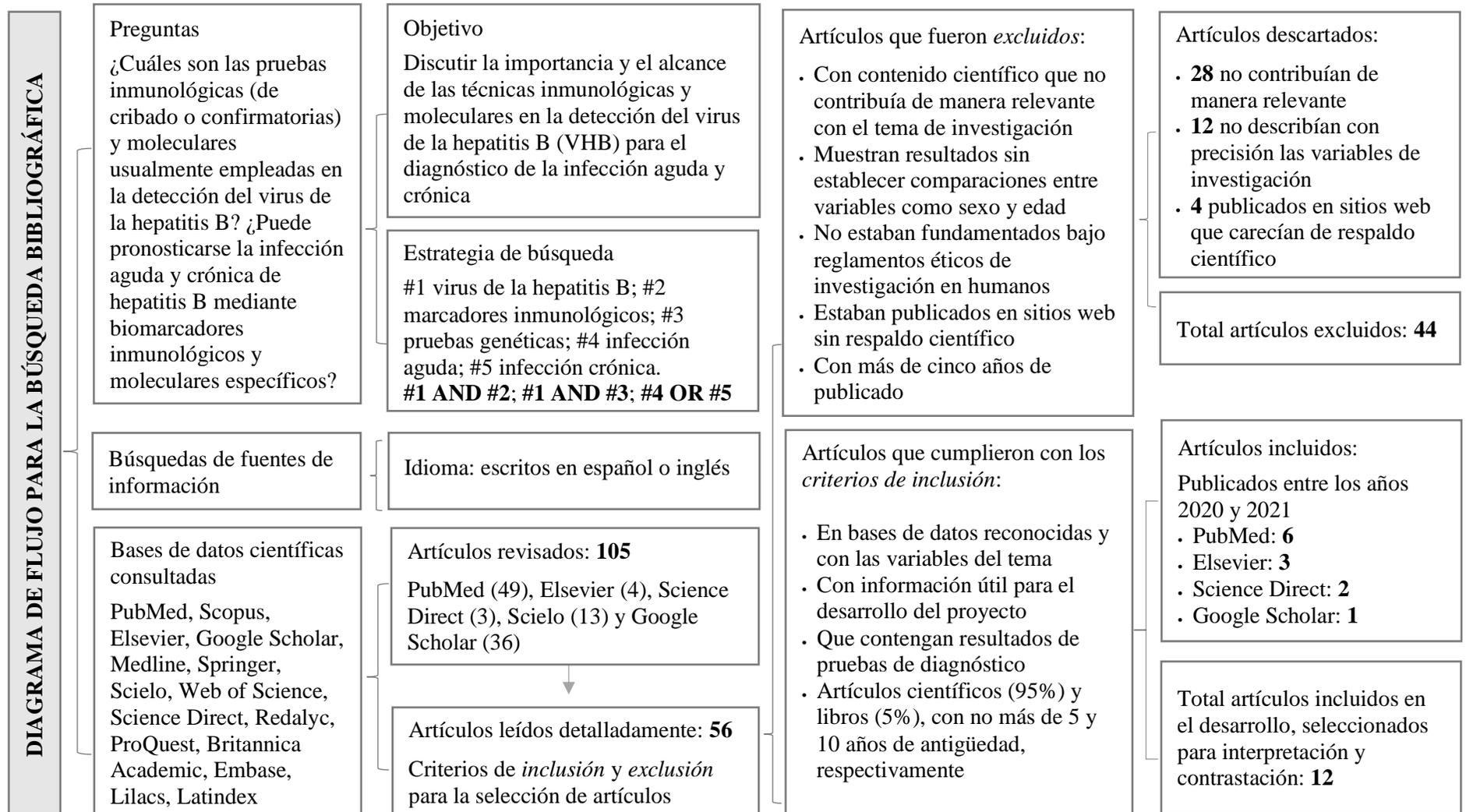
Para dar cumplimiento con los objetivos la investigación se dividió en tres fases:

Capítulo I. Introducción: se realizó a partir de fuentes de datos valoradas científicamente, de revistas y también de sitios web oficiales, las bases de datos que se usaron más fueron PubMed, Google Académico, Science Direct y Elsevier y los sitios web fueron la OMS y el ministerio de salud pública de Ecuador teniendo en cuenta las variables de estudio se seleccionaron los artículos más actuales de todas estas páginas principalmente de alto impacto y considerando la fecha de publicación y la estructura de los mismos.

Capítulo II. Metodología: una vez recopilada la información a partir de la búsqueda bibliográfica en la Web se seleccionó lo más destacado sobre la detección del virus de la hepatitis B y las técnicas inmunológicas y moleculares. A partir de una lectura comprensiva y tras la aplicación de criterios de selección, se estableció la muestra de estudio y se complementó con el diagrama de flujo que sintetizó esta sección.

Capitulo III. Desarrollo: tras una lectura profunda de los artículos seleccionados para el presente trabajo, se realizaron tablas comparativas que muestran resultados de trabajos de investigación previos expresando los principales marcadores inmunológicos y detecciones moleculares de la infección el virus de la hepatitis B según la frecuencia de edad y género.

Ilustración 1. Diagrama de flujo para la búsqueda bibliográfica y selección de la información



CAPÍTULO III. DESARROLLO

A nivel mundial, se estima que la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es responsable del 43% de todos los casos de carcinoma hepatocelular (CHC) y 887 000 muertes al año⁴⁶ y la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido objetivos para eliminar este virus junto con otros virus de hepatitis para 2030⁴⁷. Se estima que la prevalencia global de la infección crónica por VHB es de 3,5%, sin embargo, esta varía significativamente entre países, por ejemplo, en el Reino Unido osciló entre el 0,01% y en Kiribati entre el 22,7%^{6,12}.

Desde 1982 se dispone de una vacuna y se ha demostrado que un esquema infantil de 3 dosis puede tener una eficacia superior al 90% en la prevención de infecciones⁴⁸. Desde principios de la década de 1990, los países comenzaron a introducir la vacunación contra el VHB en sus programas nacionales de vacunación infantil y la cobertura aumentó drásticamente en las últimas dos décadas⁴⁹. Para el 2018, la cobertura mundial de 3 dosis estimada por la OMS era del 84%, pero en la región del Pacífico Occidental alcanzó el 93%⁵⁰. La adopción generalizada de la vacunación contra el VHB ha conducido a una disminución de la infección crónica por este virus, sin embargo, esto no ha sido uniforme en todos los países⁵¹.

Las pruebas de marcadores inmunológicos que se realizan para el diagnóstico de la infección por el VHB incluyen el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), el anticuerpo contra el antígeno de superficie de la hepatitis B (anti-HBs), el anticuerpo contra el antígeno core de la hepatitis B (anti-HBc IgM, anti-HBc IgG), antígeno e de la hepatitis B (HBeAg) y anticuerpo contra el antígeno e de la hepatitis B (anti-HBe)³³ (Kramvis 2014). La infección crónica se define por la presencia de HBsAg durante al menos 6 meses, y el riesgo de padecer esta después de una exposición aguda varía del 90% en los recién nacidos a menos del 5% en los adultos. Los adultos inmunodeprimidos tienen más probabilidades de desarrollar una forma crónica de esta infección viral³⁸.

Los programas de detección de la hepatitis B a menudo solo evalúan el HBsAg y el anti-HBs sin determinar anti-HBc, y el aislamiento de este último marcador puede indicar una infección crónica en individuos en los que el HBsAg no es detectable por serología, por lo cual Hyun *et al.*⁵² investigaron la prevalencia de anti-HBc en 7157 adultos coreanos estadounidenses en Nueva Jersey de los que 2736 (38,2%) carecían de anti-HBs, sin embargo eran potencialmente susceptibles al VHB, resultando que 771 de estos tenían anti-HBc. Los

investigadores observaron que el incremento de porcentaje de individuos sin anti-HBs con anti-HBc aislado fue dependiente de la edad; concluyeron que el cribado serológico con solo HBsAg y anti-HBs puede sobrestimar la prevalencia de la población no inmune y que se debe incluir anti-HBc para evaluar con precisión la exposición al VHB y reactivación durante la inmunosupresión⁵².

Los individuos con HBsAg indetectable con ADN del VHB en el hígado pertenecen al grupo con infección oculta por el virus de la hepatitis B (OBI: siglas del inglés occult hepatitis B virus infection). Se ha demostrado que la OBI ocurre tanto en ausencia como en presencia de anti-HBc y/o anti-HBs. Todos los pacientes que parecen recuperados de una infección pasada (HBsAg negativo, anti-HBs negativo o positivo y anti-HBc positivo) aún pueden estar en riesgo de reactivación del VHB con la terapia inmunosupresora. Aunque el ADN del VHB puede no ser detectable en suero, el VHB puede persistir en el hígado y un grado significativo de inmunosupresión puede reactivar el virus latente y causar un resultado grave. Una terapia antiviral profiláctica puede prevenirse la reactivación potencialmente mortal de este virus⁵³.

En las **tablas 2 y 3** se describen varios estudios que muestran los resultados de marcadores inmunológicos y las pruebas moleculares, respectivamente. En la investigación realizada por Pollack *et al.*⁵⁴ en la ciudad de Nueva York en una población de 4301 inmigrantes asiáticos se determinaron los riesgos de progresión de la hepatitis B y el carcinoma hepatocelular (CHC), mediante un programa de detección de la prevalencia crónica del virus en subgrupos étnicos asiáticos (China, Corea, Malasia, Filipinas, Taiwán, Sur de Asia (India, Pakistán o Bangladesh), Vietnam y algún otro país asiático) en el que se realizaron pruebas de detección del HBsAg y anticuerpos anti-HBs usando inmunoensayos enzimáticos (ELISA, Immulite 2000, DPC, Los Ángeles, CA). Las personas que dieron positivo en la prueba de HBsAg fueron objeto de una evaluación clínica y análisis adicionales que incluyeron la investigación de HBeAg, alanina aminotransferasa (ALT), un marcador de enzimas hepáticas, un marcador de enfermedad viral activa y el nivel de carga viral del VHB en la sangre. El análisis de HBsAg arrojó resultados positivos para 1620 personas, de las cuales 1227 (75,7%) fueron evaluadas con el resto de las pruebas, en las que el 32% fueron HBeAg positivos, más del 70% tenía el nivel de carga viral del VHB detectable (≥ 300 copias/mL), lo que significa una replicación viral activa, y el 24% $\geq 1\ 000\ 000$ copias/mL asociado con

un alto riesgo de CHC. Aproximadamente el 18% de los participantes tenían ALT > 2 veces el límite superior de la normalidad (2 x LSN).

Además, Pollack *et al.*⁵⁴ mostraron los datos del genotipo disponibles en un centro clínico, los cuales evidenciaron que, entre 105 chinos, el 42% eran genotipo B y el 57% genotipo C; entre 16 coreanos, el 100% eran genotipo C; y entre 4 malasios, el 50% eran genotipo B y el 50% eran genotipo C. Por otra parte, el ~50% de los participantes informaron antecedentes familiares de CHC en alrededor. Finalmente, los autores informan que la seroprevalencia general de la infección crónica por el VHB entre los inmigrantes asiáticos es muy alta, ya que el 13,4% de las personas recién evaluadas resultó positivo; la mayor prevalencia se asoció el sexo masculino, la edad más joven, la menor educación y los antecedentes familiares de infección por VHB, siendo el país de nacimiento el determinante más importante, especialmente cierto para los chinos (23,1%). Las características clínicas y virológicas indican que una gran proporción de personas de origen asiático con infección crónica por VHB tienen un riesgo significativo de contraer CHC. Los investigadores observaron que el genotipo y la historia familiar de CHC fueron dos factores de riesgo significativamente diferentes por subgrupo.

En el estudio realizado por Prabina *et al.*⁵⁵ se determinaron mediante enzimoimmunoensayos los marcadores inmunológicos HBsAg, anti-HBc totales, anti-HBc IgM, HBeAg y anti-HBs en 87 individuos para detectar el VHB, así como los factores de riesgo asociados entre los pacientes que padecen infección por hepatitis B aguda (HBA) y hepatitis B crónica (HBC). El total de los pacientes fueron positivos para HBsAg, entre ellos, 55 (63,2%) eran hombres y 32 (36,9%) eran mujeres. Según los marcadores serológicos probados, 24 y 63 presentaban HBA y HBC, respectivamente. Entre los pacientes con HBA, todas las muestras fueron seropositivas para HBsAg, anti-HBc totales y anti-HBc IgM, y el marcador HBeAg se encontró en 15 pacientes (62,5%). Entre los pacientes con HBC, todas las muestras fueron seropositivas para HBsAg y anti-HBc totales y el HBeAg se encontró en 28 pacientes con 44,4%. El consumo de alcohol fue el principal factor de riesgo de transmisión de la infección por VHB.

El estudio de estimación de la prevalencia de la infección crónica por hepatitis B realizado en inmigrantes nacidos en Mongolia residentes en el área metropolitana de Washington, Distrito de Columbia, Estados Unidos, entre los años 2016 y 2017 por Ha *et al.*⁵⁶, quienes agruparon los resultados para la detección del VHB de los participantes como infectados por

el VHB (HBsAg positivo), susceptibles a la infección por el VHB (HBsAg negativo y anti-HBs negativos) e inmunes a la infección (HBsAg negativo y anti-HBs positivos). Entre 634 mongoles edad media > 40 años, se observó que 39 (6,2%) estaban infectados crónicamente con el VHB, 233 (36,8%) eran susceptibles al VHB y 362 (57,1%) resultaron inmunes; sin embargo, no se midió el anti-HBc por lo que los autores indican que no está claro si estos individuos eran inmunes debido al historial de vacunación o la recuperación de una infección previa. Cuando se estratificaron por factores sociodemográficos, ninguna característica se asoció significativamente con la infección por VHB. Los inmigrantes nacidos en el extranjero, como los estadounidenses mongoles, tienen una alta prevalencia de infección por hepatitis viral crónica. Los programas de detección, vacunación y tratamiento dirigidos pueden ayudar a disminuir el riesgo de que los inmigrantes desarrollen CHC.

Villar *et al.*⁵⁷ determinaron la prevalencia, genotipo y factores de riesgo asociados a la infección por VHB en el centro oeste de Argentina, así como la idoneidad del muestreo de sangre seca (DBS). El estudio incluyó 622 pacientes (345 mujeres y 277 hombres) mayores de 18 años de la provincia de Mendoza, Argentina en los cuales se determinaron los marcadores serológicos HBsAg, Anti-HBc y anti-HBs en el suero mediante el uso de equipos comerciales ELISA (Diasorin, Pomezia, Italia), así mismo se analizaron muestras de DBS para detectar HBsAg y Anti-HBc. Las muestras de suero HBsAg positivas se analizaron mediante PCR en tiempo real (Cobas TaqMan HBV, Roche, EE. UU.), con un rango dinámico de cuantificación lineal de 29 a $1,1 \times 10^8$ UI/mL y se construyeron los árboles filogenéticos para evaluar los subgenotipos del VHB. De 622 individuos 11(1,8%) fueron HBsAg positivos.

Los resultados de Villar *et al.*⁵⁷ indican que la tasa de infección previa por VHB (positividad anti-HBs y anti-HBc) fue del 3,5% (22/622) y la de exposición al VHB (positividad anti-HBc) fue del 5,3% (33/622). De 217 (34,9%) individuos inmunes al VHB, 195 habían sido vacunados (solo se detectó anti-HBs). Se encontró ADN del VHB en cuatro de las 11 muestras de suero positivas para HBsAg y la carga viral media \pm DE fue de $2,7 \pm 0,9$ log UI/mL, de las cuales tres muestras (carga viral media de $3,1 \pm 0,5$ log UI/ml) se clasificaron como genotipos A1, A2 y F2a. El análisis multivariado mostró que la positividad de anti-HBs se asoció con el nivel de escolaridad y los antecedentes de vacunación contra el VHB. La sensibilidad del ensayo DBS para HBsAg, anti-HBc fue del 100% y 66,6% y la

especificidad fue superior al 98%. Los investigadores señalan una baja tasa de inmunidad al VHB, lo que demuestra la importancia de la vacunación contra el VHB.

Li *et al.*⁵⁸ cuantificaron el ARN del VHB en suero de 149 pacientes con hepatitis B crónica no tratados mediante un método comercial de PCR cuantitativa fluorescente en tiempo real de alta sensibilidad (qPCR). Los pacientes fueron clasificados en cuatro fenotipos: HBeAg positivo con alanina transaminasa (ALT) normal (EPNA) o ALT elevada (EPEA), y HBeAg negativo con ALT normal (ENNA) o ALT elevada (ENEA). Los niveles séricos de ARN del VHB fueron significativamente más altos en los pacientes con HBeAg positivo, lo que puede reflejar una transcripción vigorosa del ADNccc en el hígado. Los pacientes HBeAg positivos (EPNA y EPEA) mostraron los niveles séricos de ARN del VHB más elevados ($> 6,0 \log_{10}$ copias/mL) mientras que, el estado de ENNA comprendía principalmente los gradientes de bajo nivel ($< 2,0 \log_{10}$ copias/mL).

El nivel de ARN del VHB en suero se correlacionó significativamente con el ADN del VHB y el HBsAg positivos, pero se observó una correlación solo con el ADN del VHB en los pacientes con ENEA. Los investigadores concluyen que la variación de los niveles de ARN del VHB en suero puede reflejar las fases naturales de la enfermedad en pacientes infectados por VHB no tratados, lo que indica que este biomarcador podría reflejar la inflamación del hígado en pacientes negativos para HBeAg no tratados con tanto éxito como el ADN del VHB en suero. El ARN del VHB en suero puede complementar las estrategias de manejo clínico cuando el ADN del VHB en suero es indetectable⁵⁸.

El trabajo de He *et al.*⁵⁹ basado en el análisis de datos perinatales notificados en Nueva Gales del Sur de Australia (con un gran número de migrantes) de una población de mujeres de edades entre 15 a 44 años que dieron a luz desde 2000 hasta 2016, el cual fue realizado con el fin de estimar la prevalencia del VHB crónica estandarizada por edad en general y por país de nacimiento, así como estimar las tendencias en la prevalencia del VHB estandarizada por edad a lo largo del tiempo utilizando modelos de regresión. Las mujeres que tenían un registro vinculado de una infección por VHB recientemente adquirida mediante la detección de HBsAg, anti-HBc (IgM) y del VHB a través de la prueba de ácido nucleico, fueron excluidas del análisis (resultados no mostrados en la publicación). De una población de 903 996, se analizaron 903 831 ya que las demás fueron excluidas por registros de VHB recién adquirido.

Los análisis realizados por He *et al.*⁵⁹ mostraron que, de las 903 831 mujeres 8001 se relacionaron con un registro de infección crónica por VHB (prevalencia general estandarizada por edad 0,76%). La prevalencia varió según el país de nacimiento con las estimaciones más altas entre las mujeres nacidas en Sierra Leona (11,13%), Taiwán (8,08%), Camboya (7,47%) y Vietnam (7,36%); estimaciones más moderadas entre las mujeres de Corea del Norte (2,76%) y Samoa (2,64%); y en mujeres nacidas en Australia la prevalencia fue del 0,18%. Durante 17 años, hubo reducciones significativas en la prevalencia del VHB entre todas las mujeres (del 0,88%). Entre las mujeres de países de alta prevalencia, las mayores reducciones absolutas se observaron entre las de Taiwán (10,1%) seguidas de Tonga (5,4%), mientras que no se observaron reducciones para las mujeres nacidas en Vietnam, Corea del Sur y Sudán. Los autores concluyen que las pruebas prenatales de VHB de rutina pueden usarse para informar las estimaciones de prevalencia del VHB y el impacto del programa de vacunas en países con vigilancia limitada y alta migración a Australia.

Tabla 2. Marcadores inmunológicos del virus de la hepatitis B en la detección de la infección de la hepatitis B

Autor	País-año de publicación	Muestra (n)	Edad (años)	Sexo		Marcadores inmunológicos n (%)						Técnica
				M n (%)	F n (%)	HBsAg	Anti-HBc totales	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	HBeAg	Anti-HBs	
Pollack <i>et al.</i> ⁵⁴	Nueva York, EE. UU./2015	1227	> 18	747 (60,8)	481 (39,2)	1227 (100%)	NR	NR	NR	360 (31,6%)	NR	ELISA (Immulate 2000; DPC)
Prabina <i>et al.</i> ⁵⁵	Tamil Nadu-India/2019	87	NR	55 (60,8)	32 (39,2)	87 (100%)	87 (100%)	HBA = 24 (27,6%) pos. HBC = 63 (72,4%) neg.	NR NR	15 28 (62,5%) (44,4%)	0	ELISA
Ha <i>et al.</i> ⁵⁶	Maryland, Virginia, Washington, DC/2019	634	> 18	268 (42,3)	366 (57,7)	39 (6,2%)	NR	NR	NR	NR	362 (57,1%)	NR
Villar <i>et al.</i> ⁵⁷	Provincia Mendoza-Argentina/2020	622	> 18	277 (44,5%)	345 (55,5%)	11 (1,8%)	33 (5,3%)	NR	NR	NR	217 (34,9%)	ELISA (Diasorin, Pomezia, Italia)

HBsAg: antígeno de superficie de la hepatitis B; anti-HBs: anticuerpo contra el antígeno de superficie de la hepatitis B; anti-HBc: anticuerpo contra el antígeno core de la hepatitis B; HBeAg: antígeno e de la hepatitis B; HBA: hepatitis B aguda; HBC: hepatitis B crónica; RVA: replicación viral activa; NR: no reportado.

Tabla 3. Pruebas moleculares: detección del ácido desoxirribonucleico (ADN) del virus de la hepatitis B y/o carga viral

Autor	País-año de publicación	Muestra (n)	Edad (años)	Sexo		Pruebas moleculares	
				M n (%)	F n (%)	ADN del VHB mediante PCR en tiempo real	Carga de ADN viral del VHB (RVA)
Pollack <i>et al.</i> ⁵⁴	Nueva York, EE. UU./2015	1227	> 18	747 (60,8)	481 (39,2)	NR	870 (70,9%) con ≥ 300 copias/mL
Prabina <i>et al.</i> ⁵⁵	Tamil Nadu-India/2019	87	NR	55 (60,8)	32 (39,2)	NR	NR
Ha <i>et al.</i> ⁵⁶	Maryland, Virginia, Washington, DC/2019	634	> 18	268 (42,3)	366 (57,7)	NR	NR
Villar <i>et al.</i> ⁵⁷	Mendoza-Argentina/2020	622	> 18	277 (44,5%)	345 (55,5%)	4 muestras positivas (de 11 analizadas)	3 muestras con una carga viral media de $3,1 \pm 0,5$ log UI/3mL

RVA: replicación viral activa; NR: no reportado.

CONCLUSIONES

1. La infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) representa una de las principales causas de mortalidad en todo el mundo; tiene un gran riesgo de convertirse en carcinoma hepatocelular (CHC) y cirrosis hepática. Este virus se puede encontrar en la sangre y otros fluidos corporales y se han utilizado varios marcadores del VHB en el diagnóstico clínico para controlar la progresión de la enfermedad. Entre diversos métodos de detección, que incluyen quimioluminiscencia, colorimetría, fluorescencia y electroquímica.
2. Los marcadores serológicos principales para la detección de la infección por el VHB incluyen el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), el anticuerpo frente al antígeno de superficie de hepatitis B (anti-HBs) y el anticuerpo frente al antígeno core de la hepatitis B (anti-HBc); sin embargo, los programas de detección del VHB suelen incluir en la evaluación solo el HBsAg y el anti-HBs, sin detectar a los individuos que tienen anti-HBc como único marcador detectable, cuyo aislamiento puede indicar una infección crónica en la que el HBsAg no es detectable por serología.
3. La infección oculta por hepatitis B se define como la presencia de ADN del virus de la hepatitis B (VHB) en el hígado o el suero como único marcador detectable, ya que los marcadores concurrentes de infección por VHB que incluyen el HBsAg y anti-HBc se observan seronegativos. El impacto clínico de la infección oculta por hepatitis B incluye un riesgo de reactivación durante la inmunosupresión, la progresión a enfermedad hepática grave con el desarrollo de cirrosis y CHC y un riesgo continuo de transmisión en el contexto de un diagnóstico erróneo debido a la falta de HBsAg detectable.
4. El ADN del VHB es un biomarcador permanente de la actividad del VHB y se puede observar unos días después de la infección; las elevadas concentraciones de este marcador se correlacionan con una mayor incidencia de cáncer y desarrollo de cirrosis. Como informó el Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI), los niveles de ADN del VHB pueden oscilar entre 10^1 y más de 10^9 copias/mL en suero humano.

RECOMENDACIÓN

El virus de la hepatitis B puede afectar significativamente la función hepática de los pacientes, por lo que se recomiendan tomar acciones tempranas de prevención para que la misma no se siga propagando. Se debe usar el condón como una barrera de protección, y también se debe vacunar para así poder evitar más contagios. Se deben realizar pruebas para su detección mínimo una vez al año, las pruebas rápidas tienen una gran especificidad y son de gran ayuda para el diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stevens CD, Miller LE. (2016). Clinical immunology and serology: A laboratory perspective. FA Davis. 4th Edition. Christine Dorresteyn Stevens EdD, MT(ASCP). Linda E. Miller PhD, I, MBCM(ASCP)SI.
2. Freeland C, Bodor S, Perera U, Cohen CH. Barriers to hepatitis B screening and prevention for African immigrant populations in the United States: A qualitative study. *viruses* [Internet]. Mar 2020 [citada 28 febrero 2021];12(3):305. Disponible en: doi: 10.3390/v12030305.
3. Thomas E, Yoneda M, Schiff ER. Viral hepatitis: past and future of HBV and HDV. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. Feb 2015 [citada 27 feb 2021];5(2):213-45. Disponible en: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/5/2/a021345.full.pdf>
4. Brunetto MR. A new role for an old marker, HBsAg. *J Hepatol* [Internet]. Mar 2010 [citada 25 abril 2021];52(4):475–77. Disponible en: <https://sci-hub.se/10.1016/j.jhep.2009.12.020>
5. Sonneveld MJ, Zoutendijk R, Janssen HLA. Hepatitis B surface antigen monitoring and management of chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology* [Internet]. Mar 2011 [citada 25 abril 2021];18(7):449–57. Disponible en: <https://sci-hub.se/10.1111/j.1365-2893.2011.01465.x>
6. Organización Mundial de la Salud (OMS). Hepatitis. Informe mundial sobre las hepatitis, 2017. Abr 2017 [citado 28 febrero 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017-executive-summary/es/>
7. Ministerio de Salud Pública (MPS). Casos de hepatitis B por provincia Ecuador, año 2020 (SE 01-16) [Internet]. Mar 2020. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/05/ETAS-SE-16_2020.pdf
8. Seto WK, Lo YR, Pawlotsky JM, Yuen MF. Chronic hepatitis B virus infection. *The Lancet* [Internet]. Noviembre 2018 [citada 27 feb 2021];392(10161):2313-24. Disponible en: doi: 10.1016/S0140-6736(18)31865-8
9. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, *et al.* EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* [Internet]. Ago 2017 [citada 28 feb 2021];67(2):370-98. Disponible en: doi: 10.1016 / j.jhep.2017.03.021

10. Scotto G, Martinelli D, Di Tullio R, Fazio V. Epidemiological and clinical features of hepatitis B virus genotypes among immigrants in Southern Italy. *Hepat Res Treat* [Internet]. Mar 2010 [citada 25 mar 2021];(878356):1-6. Disponible en: doi:10.1155/2010/878356
11. Deuffic-Burban S, Delarocque-Astagneau E, Abiteboul D, Bouvet E, Yazdanpanah Y. Blood-borne viruses in health care workers: Prevention and management. *J Clin Virol* [Internet]. May 2011 [citada 30 mar 2021];52(1):4-10. Disponible en: doi:10.1016/j.jcv.2011.05.016
12. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* [Internet]. Jul 2015 [citada 04 abril 2021];386(10003):1546-55. Disponible en: doi: 10.1016 / s0140-6736 (15) 61412-x
13. Nassal M. HBV cccDNA: viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B. *Gut* [Internet]. May 2015 [citada 06 abril 2021];64(12),1972–84. Disponible en: doi: 10.1136 / gutjnl-2015-309809
14. Shi Y, Zheng M. Hepatitis B virus persistence and reactivation. *BMJ* [Internet]. Sep 2020 [citada 08 ene 2021];370:1-16. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/bmj/370/bmj.m2200.full.pdf>
15. Baudi I, Inoue T, Tanaka Y. Novel biomarkers of Hepatitis B and hepatocellular carcinoma: Clinical significance of HBcrAg and M2BPGi. *Int J Mol Sci* [Internet]. Ene 2020 [citado 02 feb 2021]; 21(3):949-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7037346/>
16. Aguilera A, Alonso R, Córdoba J, Fuertes A. Diagnóstico microbiológico de las hepatitis víricas. Madrid: Procedimientos en Microbiología Clínica. SEIMC [Internet]. Oct 2014 [citada 28 feb 2021];12(1):11-25 Disponible en: <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia50.pdf>
17. Cadet M. Screening for hepatitis B: serology markers interpretation. *Salud y seguridad en el lugar de trabajo* [Internet]. Oct 2018 [citada 27 Feb 2021];67(7):1-2. Disponible en: doi: 10.1177 / 2165079918794707
18. Agarwal K. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* [Internet]. Mar 2017 [citada 06 abril 2021];67(2):370–98. Disponible en: doi: 10.1016 / j.jhep.2017.03.021

19. Armas A, Perea Y, González YJ, Figueredo JE, Valdivia IY, Gómez I, et al. Performance characteristics of a fast-real-time PCR assay for hepatitis B virus DNA quantification. *Biologicals* [Internet]. Marzo 2019 [citada 06 abril 2021];58(1):22-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2019.01.003>
20. Matsubara N, Kusano O, Sugamata Y, Itoh T, Masaaki M, Junko T, *et al.* A novel hepatitis B virus surface antigen immunoassay as sensitive as hepatitis B virus nucleic acid testing in detecting early infection [Internet]. Febrero 2009 [citada 27 mar 2021];49(3):585-95. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1537-2995.2008.02026.x>
21. Choi SJ, Park Y, Lee EY, Kim S, Kim HS. Evaluación del rendimiento del autoinmunoanalizador LUMIPULSE G1200 para la detección de marcadores del virus de la hepatitis B en suero. *J Clin Lab Anal* [Internet]. Febrero 2013 [citada 26 mar 2021];27(2):204-06. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcla.21584>
22. Shinkai N, Matsuura K, Sugauchi F, Tsunamasa W, Shuko M, Etsuko I, et al. Aplicación de un inmunoensayo enzimático quimioluminiscente de HBsAg de alta sensibilidad recientemente desarrollado para pacientes con hepatitis B con seroclearance de HBsAg. *J Clin Microbiol* [Internet]. Octubre 2013 [citada 26 mar 2021];5(3):3484-91. Disponible en: <https://jcm.asm.org/content/51/11/3484.short>
23. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Levrero M, Zoulim F, Lok AS. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* [Internet]. Agosto 2007 [citada 28 mar 2021];46(11):160-70. Disponible en: doi: 10.21037 / atm.2016.09.11
24. Song J, Kim Y. Diagnosis of hepatitis B. *Annals of Translational Medicine* [Internet]. Agosto 2016 [citada 28 mar 2021];4(18):338–38. Disponible en: doi:10.21037/atm.2016.09.11
25. Weber B. Recent developments in the diagnosis and monitoring of HBV infection and role of the genetic variability of the S gene. *Expert Rev Mol Diagn* [Internet]. Enero 2005 [citada 29 mar 2021];5(3):75-91. Disponible en: doi: 10.21037 / atm.2016.09.11
26. Norah A, Terrault A, Lok B, McMahon J, Hwang M, Jonas R, *et al.* Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B. *ASSLD* [Internet]. Febrero 2018 [citada 25 mar 2021];67(6):1560-99. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.29800>
27. Gerlich W, Bremer C, Saniewski M, Schüttler C, Wend U, Willems W, *et al.* Occult hepatitis B virus infection: detection and significance. *J Hepatol* [Internet]. Mayo 2010

- [citada 25 mar 2021];28(1)116-25. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Abstract/282074>
28. Aseem K, Swati P, Geet A, Dinesh A, Gunjan B, Divya S, *et al.* Application of sequential serological testing strategy for detection of Hepatitis B surface antigen (HBsAg) for diagnosing HBV infection. *Journal of Virologicals Methods* [Internet]. Ag 2019 [citada 25 mar 2021];274(113726):12-14 Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2019.113726>
 29. Cruz HM, Scalioni L, Paula VS, Cruz E, Salette V, Ferreira E, *et al.* Evaluating HBsAg rapid test performance for different biological samples from low and high infection rate settings & populations. *BMC Infect Dis* [Internet]. Ene 2015 [citada 25 mar 2021];15(1):548-55. Disponible en: doi:10.1186/s12879-015-1249-5
 30. Bottero J, Boyd A, Gozlan J, Lemoide M, Carrat F, Collignon A, *et al.* Performance of rapid tests for detection of HBsAg and anti-HBsAb in a large cohort, France. *J Hepatol.* 2013;58(3):473-478. [Internet]. Nov 2013 [citada 29 mar 2021];58(3):473-78. Disponible: doi: 10.1016 / j.jhep.2012.11.016
 31. Drancourt M, Michel-Lepage A, Boyer S, Raoult D. The pointof-care laboratory in clinical microbiology. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. Nov 2016 [citada 27 mar 2021];29(3):429-447. Disponible en: doi: 10.1111 / jvh.13243
 32. Akkapinyo C, Khownarumit P, Waraho-Zhmayev D, Poo-arporn R. Development of a multiplex immunochromatographic strip test and ultrasensitive electrochemical immunosensor for Hepatitis B virus screening. *Analytica Chimica Acta* [Internet]. Mar 2019 [citada 27 mar 2021];2670(19):31226-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003267019312267?via%3Dihub>
 33. Kramvis A, Kew MC. Epidemiology of hepatitis B virus in Africa, its genotypes and clinical associations of genotypes. *J Hepatol*[Internet]. Dic 2007 [citada 28 feb 2021];37(9):19-23. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1872-034X.2007.00098.x>
 34. Burns G, Thompson A. Viral hepatitis B: clinical and epidemiological characteristics. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. Oct 2014 [citada 28 feb 2021];4(12):a024935. Disponible en: doi: 10.1101/cshperspect.a024935
 35. CDC.gov. Hepatitis B serology [Internet] 2018. [citada 26 mar 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/hbvfaq.htm#overview>

36. CDC.gov. How is HBV infection treated? [Internet] 2018. [citada 26 mar 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/hbvfaq.htm#treatment>.
37. Duddempudi AT, Bernstein DE. Hepatitis B and C. *Clin Geriatr Med* [Internet]. Abril 2014 [citada 26 mar 2021];30(2):149–67. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0749069013000943>
38. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang K, Hwang J, Maureen M, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* [Internet]. Mar 2018 [citada 26 mar 2021];67(4):1560–99. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.29800>
39. Trepo A, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet* [Internet]. Ene 2014 [citada 26 mar 2021];384:2053–63. Diponible en: <https://www.scopus.com/home.uri>
40. Tang CM, Yau TO, Yu J. Management of chronic hepatitis B infection: current treatment guidelines, challenges, and new developments. *World J Gastroenterol* [Internet]. Mar 2014 [citada 26 mar 2021];20(20):6262–78. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i20/6262.htm>
41. Ahn JC, Ahn J. Hepatitis B: standard and novel treatment options. *Clin Liver Dis* [Internet]. Ag 2018 [citada 26 mar 2021];12(1):19–23. Disponible: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cld.719>
42. Cox NR, Patel K, Tillmann HL. A rationalized approach to the treatment of patients infected with hepatitis B. *Mol Diagn Ther* [Internet]. Dic 2014 [citada 26 mar 2021];18(11):203–12. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40291-013-0072-1>
43. Romano L, Paladini S, Galli C, Raimondo G, Pollicino T, Zanetti AR. Hepatitis B vaccination. Are escape mutant viruses a matter of concern? *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. Sep 2015 [citada 27 mar 2021];11(3):53–7. Disponible en: doi 10.1186/s12985-019-1154-4
44. Stramer SL, Wend U, Candotti D, Foster GA, Hollinger FB, Dodd RY, et al. Nucleic acid testing to detect HBV infection in blood donors. *N Engl J Med* [Internet]. Ene 2011 [citada 26 mar 2021];364(5):236–47. Disponible en: doi: 10.1186 / s12985-019-1154-4
45. Seed CR, Jones NT, Pickworth AM, Graham WR. Two cases of asymptomatic HBV “vaccine breakthrough” infection detected in blood donors screened for HBV DNA. *MJA Med* [Internet]. Mar 2012 [citada 26 mar 2021];196(10):651–3. Disponible en: DOI 10.1186/s12985-019-1154-4

46. Liu Z, Jiang Y, Yuan H, Fang Q, Ning C, Chen S, Li J *et al.* The trends in incidence of primary liver cancer caused by specific etiologies: Results from the Global Burden of Disease Study 2016 and implications for liver cancer prevention. *J Hepatol* [Internet]. Abril 2019 [citado Sep 2021];70(4):674-83. Disponible en: doi: 10.1016 / j.jhep.2018.12.001.
47. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. 2016. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf;jsessionid=AB8F6B7B29580DFC4B244A1F61F761B5?sequence=1>.
48. World Health Organization. Hepatitis B. 2018. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
49. World Health Organization. Hepatitis B (HepB3) Immunization coverage estimates by country. 2018. Disponible en: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.80300?xml:lang=en>.
50. World Health Organization. Hepatitis B (HepB3) Immunization coverage estimates by WHO region. 2018. Disponible en: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.81300?xml:lang=en>.
51. Ott JJ, Horn J, Krause G, Mikolajczyk RT. Time trends of chronic HBV infection over prior decades-A global analysis. *J Hepatol* [Internet]. Marzo 2017 [citada Ag 2021];66(1):48-54. Disponible en: doi: 10.1016 / j.jhep.2016.08.013
52. Hyun CS, Lee S, Ventura WR. (2019). The prevalence and significance of isolated hepatitis B core antibody (anti-HBc) in endemic population. *BMC Res Notes Pathol* [Internet]. Feb 2019 [citado 06 mayo 2021];12(1):1-5. Disponible en: 05_Hepatitis B_Antibody_Chul Hyun_2019.pdf
53. Kwak MS, Kim YJ. Occult hepatitis B virus infection. *World J Hepatol* [Internet]. Dic 2014 [citado Jul 2021];6(12):860–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4269905/pdf/WJH-6-860.pdf>
54. Pollack HJ, Kwon SC, Wang SH, Wyatt LC, Trinh-Shevrin C. Chronic risks of hepatitis B and liver cancer among asian immigrants in New York City: Results of a comprehensive community screening, Assessment, and treatment. *AACR* [Internet]. Abr 2015 [citada 05 mayo 2021];23(11):2229-39. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4373070/pdf/nihms623953.pdf>
55. Prabina P, Jayanthi S, Murthy CK, Kumar SB, Banu AS, Sakunthala SR, Perumal J. A study on hepatitis B viral seromarkers and associated risk factors among the patients suffering from acute and chronic hepatitis B infection. *Int J Appl Basic Med Res*. Oct

- 2019 [citado May 2021];9(4):206-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6822324/>
56. Ha E, Kim F, Blanchard J, Juon HS. Prevalence of chronic hepatitis B and C infection in Mongolian immigrants in the Washington, district of Columbia, metropolitan area, 2016–2017. *Prev Chronic Dis*. Ene 2019 [citada 07 mayo 2021];16(E08):1-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6362705/pdf/PCD-16-E08.pdf>
57. Villar LM, de Paula VS, do Lago BV, Miguel JC, Cruz HM, Portilho MM, *et al*. Epidemiology of hepatitis B and C virus infection in Central West Argentina. *Archives of Virology* [Internet]. Feb 2020 [citada 05 mayo 2021];165:913–22 Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00705-020-04540-7>
58. Li M, Liu H, Gong H, Li S, Xiang, X, Ge J *et al*. Clinical implications of serum hepatitis B virus RNA quantitation in untreated chronic hepatitis B virus-infected patients. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. Ene 2021 [citada 06 mayo 2021];14(1):140-48. Disponible en: [HBV_Chronic_RNA quantitation_Maoshi Li_2021.pdf](#)
59. He WQ, Duong MC, Gidding H, MacLachlan J, Wood J, Kaldor JM *et al*. Trends in the prevalence of chronic hepatitis B in women Australian women by country of birth, 2000 to 2016. *Journal of Viral Hepatitis* [Internet]. Agmayo 2019 [citado 05 mayo 2021];27(1):74-80. Disponible en: doi: 10.1111 / jvh.13202

Anexo N° 1.

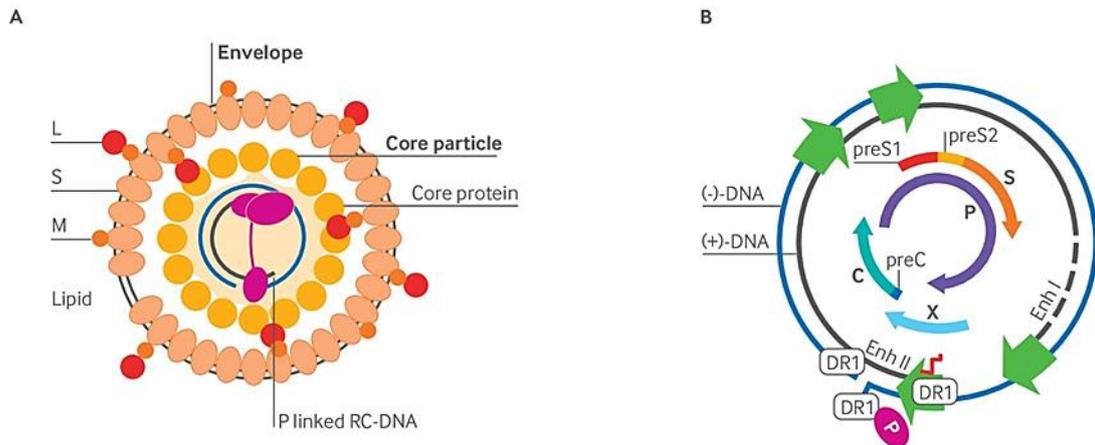


Figura que muestra la estructura y genoma del virus de la hepatitis B. (A) estructura del virión completo del VHB comprende una envoltura externa con las proteínas de superficie pequeñas (S), medias (M) y grandes (L) incrustadas en lípidos, una nucleocápside interna que consiste en una proteína central y el ADN-rc unido covalentemente a la ADN polimerasa en su interior. (B) genoma viral altamente compacto del VHB (mostrado como las dos hebras de ADN externas) abarca cuatro marcos de lectura abiertos superpuestos (ORF, representados en el centro). Fuente: Adaptado y modificado de Nassal¹³ por Shi *et al*¹⁴.

Anexo N° 2.

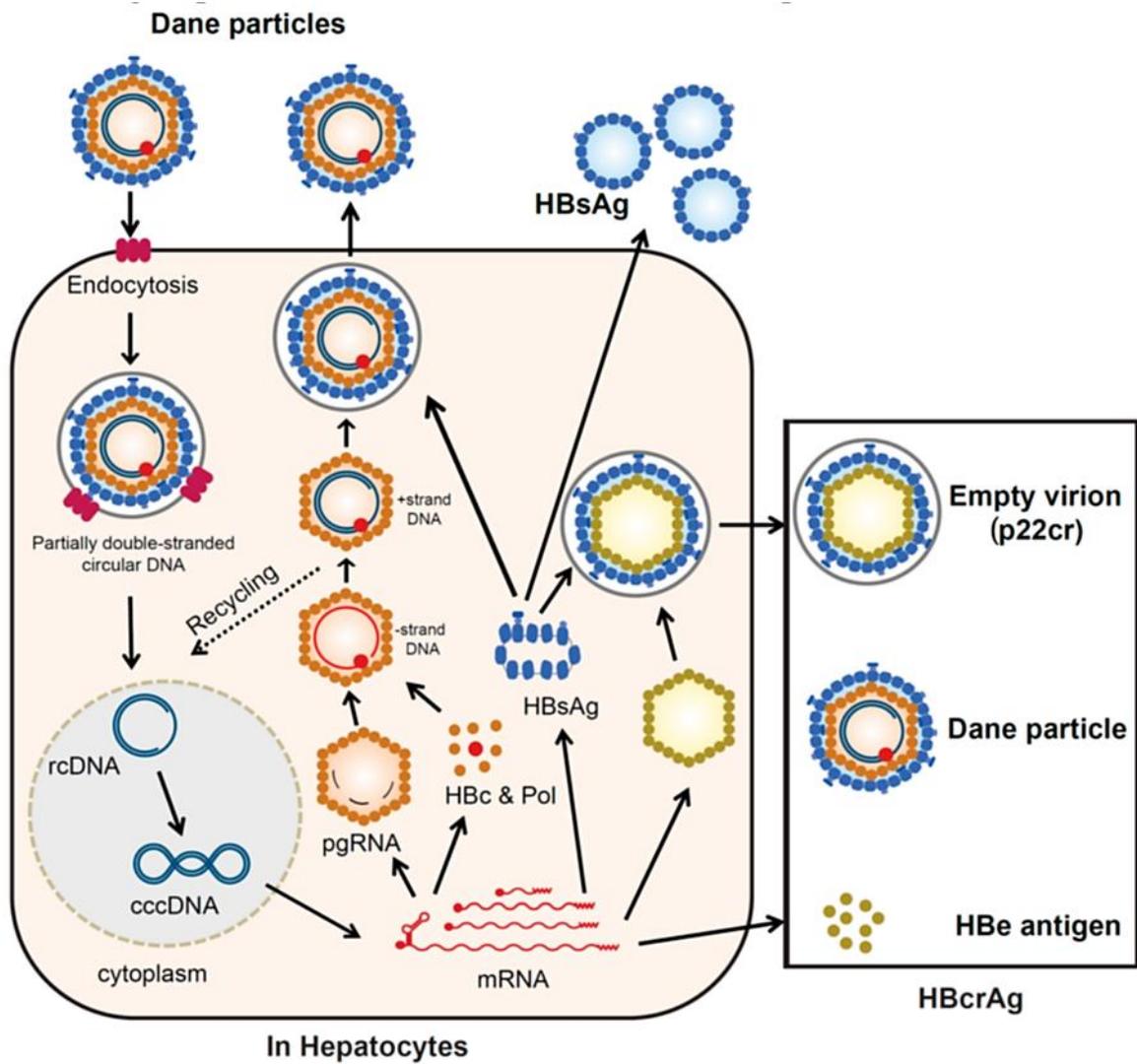


Figura que muestra el ciclo de replicación del VHB. El esquema representa los pasos involucrados en el ciclo de replicación del VHB, muestra las fuentes de varias moléculas relacionadas al VHB usadas para el diagnóstico, la supervisión clínica y el pronóstico de la infección que incluyen: virión vacío (p22cr), HBeAg, HBcAg, HBsAg y ADN de VHB, que se pueden medir en suero. El ADNccc se mide principalmente a partir de muestras de biopsia hepática. Fuente Baudi *et al*¹⁵.