



**ISSN: 1561-3194**

**Rev. Ciencias Médicas. octubre 2010; 14(4):**

**ANATOMÍA PATOLÓGICA**

## **Diagnóstico histológico de la hepatitis viral crónica B**

### **Histological diagnosis of chronic viral hepatitis B**

**Gladys Rafaela Cirión Martínez <sup>1</sup>, Miguel Angel Herrera Pérez <sup>2</sup>, Méralys del Valle Viera <sup>3</sup>, Williams Quintero Pérez <sup>4</sup>, Candelaria Lores Echevarría <sup>5</sup>.**

<sup>1</sup>Especialista de Segundo Grado Anatomía Patológica. Profesora Auxiliar y Consultante. MsC. Atención Integral a la mujer. Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado". E-mail: [migla@princesa.pri.sld.cu](mailto:migla@princesa.pri.sld.cu)

<sup>2</sup>Especialista de Segundo Grado Anatomía Patológica Atención Integral a la mujer. Profesor Auxiliar. Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado". Pinar del Río. E-mail: [glaymis@princesa.pri.sld.cu](mailto:glaymis@princesa.pri.sld.cu)

<sup>3</sup>Residente 2do año Anatomía Patológica. Instructora. Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado". Pinar del Río.

<sup>4</sup>Especialista de Primer Grado en Inmunología. Profesor Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río.

<sup>5</sup>Especialista de Primer Grado Anatomía Patológica. Instructora. Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado". Pinar del Río.

---

## RESUMEN

Actualmente existen alrededor de 350 millones de personas con hepatitis crónica B en el mundo, ésta es causa frecuente de la hepatitis crónica, cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular. **Objetivos:** caracterizar las alteraciones histopatológicas de hepatitis B crónica en el Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado" desde enero de 2002 hasta diciembre de 2009. **Diseño:** se estudiaron las biopsias con el diagnóstico de hepatitis viral crónica mediante un diseño retrospectivo y transversal. **Método:** universo: 259 biopsias diagnosticadas como hepatitis viral crónica. Muestra: 126 biopsias diagnosticadas como hepatitis B crónica. Se determinaron la edad, el sexo, lesión histológica y correspondencia diagnóstica entre grado de lesión histológica y estadio de fibrosis con la edad. Se usó la estadística descriptiva para resumir las variables categóricas y cuantitativas, cálculos de comprobación de frecuencias y/o asociaciones de variables  $X^2$ , OR. **Resultados:** se elaboraron dibujos histológicos representativos de la clasificación de hepatitis viral crónica (Ishak, 1995). La hepatitis B crónica se diagnosticó más en los hombres de 35 a 44 años en el período estudiado. En todos los parámetros de necrosis e inflamación fue más frecuente el de 1 punto, predominó la actividad necroinflamatoria mínima que alcanzó el 34,9 %. Se observó más la fibrosis ligera. **Conclusión:** se comprobó que el sistema de dibujos posibilita mejor estandarización del diagnóstico en un colectivo. La hepatitis B crónica fue más frecuente entre 35-44 años, sexo masculino, con un predominio de la actividad necroinflamatoria mínima y fibrosis ligera.

**Palabras clave:** hepatitis B crónica. INFLAMACIÓN, NECROSIS, Aprendizaje

---

## ABSTRACT

Nowadays 350 millions of people suffer from chronic hepatitis B all over the world; this is a frequent cause of chronic hepatitis, hepatic cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Objective: to characterize the histopathological alterations of chronic hepatitis B at "Abel Santamaria Cuadrado" University Hospital from January 2002 to December 2009. Design: biopsies having the diagnosis of chronic viral hepatitis by means of a retrospective and cross-sectional design were analyzed. Method: the target group included 259 biopsies with the diagnosis of chronic viral hepatitis and the sample contained 126 biopsies with the diagnosis of chronic hepatitis B. Age, sex, histological lesion and in correspondence with the diagnosis between the histological degree of the lesion and fibrosis stage according to the age. Descriptive statistics was used to sum up categorical and quantitative variables as well as calculations to confirm frequencies and/or associations of variables  $X^2$  and odds ratio (OR). Results: representative histological draws for the classification of chronic viral hepatitis were created (Ishak, 1995). Chronic hepatitis B was mainly diagnosed in men (35-44 years old) during the period studied. In all the parameters analyzed of necrosis and inflammation, that one of the point 1 was the most frequent, minimal necrotic-inflammatory activity reached 34, 9%. Mild fibrosis was highly observed. Conclusions: it was confirmed that the system of draws makes possible a better standardization of the diagnosis in a group. Chronic hepatitis B was more frequent between 35-44 years old, prevailing minimal necrotic-inflammatory activity and mild fibrosis.

**Key words:** CHRONIC HEPATITIS B, INFLAMMATION, NECROSIS, LEARNING.

---

## INTRODUCCIÓN

La hepatitis viral es una enfermedad infectocontagiosa primaria hepática, producida por cualquiera de los virus hepatotropos, con daño orgánico celular.<sup>1, 2</sup> Se designan como: hepatitis A, B, C, D, E, G, TTV y SEN-V.<sup>3</sup> En 1965 Blumberg y colaboradores identifican el antígeno del virus de la hepatitis B (VHB), denominándolo antígeno Australia. Miembro de la familia Hepadnaviridae, con genoma de DNA circular.<sup>4, 5</sup> Presenta mayor prevalencia en el área urbana.<sup>5, 6</sup> Se conocen 4 vías de transmisión: Parenteral: considerada la más importante, sexual, perinatal o vertical: de madre a hijo en el parto, horizontal: contacto prolongado con personas infectadas. Grupos con más riesgo: hijos de madres infectadas, contactos familiares, parejas sexuales, drogas vía parenteral, transfundidos múltiples, trabajadores de salud, acupuntura, tatuajes, personas en hemodiálisis.<sup>3, 4, 6-8</sup>

En los 90 la hepatitis viral B fue la principal causa de hepatitis crónica, cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular, estimándose que el 45% de la población mundial vivían en áreas de prevalencia alta.<sup>2</sup> Existen en el mundo entre 350 y 360 millones de personas con infección crónica por virus B, sobre todo en África y Asia.<sup>9-11</sup> Puede producir hepatitis aguda y riesgo de progresión para hepatitis crónica entre 5 a 10% en adultos y 90% en neonatos.<sup>4, 12, 13</sup> Causa de carcinoma hepatocelular entre un 55-60%, no asociado a cirrosis hepática en más del 40% de los casos.<sup>14, 15</sup> Se han descrito mutaciones del VHB asociadas al hepatocarcinoma como: la mutación PreS HBV, C1653T, T1753V y A1762T/G1764A, predictivas para la hepatocarcinogénesis.<sup>16, 17</sup> El diagnóstico especializado de hepatitis B en Cuba comenzó en 1992.<sup>1, 16, 17</sup> Cuba cuenta con una eficaz vacuna la antihepatitis B recombinante (Hberbiovac HB) y un programa de vigilancia epidemiológica que permite eliminar la enfermedad y reducir el índice de personas infectadas por esta patología de origen viral. El Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) ha trabajado en la vacuna terapéutica, siendo el diagnóstico histológico la prueba de oro que determina la selección del paciente para entrar en la investigación y evaluar la efectividad terapéutica post-tratamiento, complementada por exámenes serológicos, virológicos y otros.<sup>18, 19</sup>

El 20% al 30% de los pacientes presentan síntomas clínicos como: malestar, fatiga, dolor en hipocondrio derecho, anorexia e íctero<sup>4</sup>. En algunos casos se pueden observar manifestaciones extrahepáticas como: glomerulonefritis membranosa y membrano proliferativa, anemia aplásica, reticulendoteliosis, poliarteritis nudosa, acrodermatitis papular infantil y otras.<sup>4, 7, 20-22</sup> Se han utilizado diferentes clasificaciones, como: la de Shöerman, Schvarez y Bach, Metavir, Scheuer, Knodell, Ishak y otras.<sup>23-30</sup>

En Cuba se realizó el II Simposio Internacional sobre Inmunoterapia en Hepatitis Viral B y C abordando temas de importancia científica como: respuesta inmune y vacuna terapéutica, tratamientos combinados, monitoreo de la respuesta inmune y estudio histológico en pacientes infectados con Hepatitis viral B y C.<sup>31</sup> Teniendo en cuenta que el daño hepático crónico de esta enfermedad se caracteriza por producir necrosis, inflamación y fibrosis y que los pacientes que la padecen pueden evolucionar hacia una cirrosis hepática y/o presentar un hepatocarcinoma y con el objetivo de mejorar la comprensión y conocimiento de la enfermedad, se propuso aplicar a las alteraciones histológicas de las hepatitis en general y en particular a la

clasificación de puntaje descrita por Ishak (1995),<sup>29</sup> un sistema de dibujos que representen las alteraciones histológicas de la enfermedad, el que se aplicó para el diagnóstico de los pacientes con hepatitis B crónica, en el Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado", desde enero de 2002 hasta diciembre de 2009.

## **MÉTODO**

Se realizó una investigación retrospectiva y transversal durante el período de enero de 2002 a diciembre de 2009 en pacientes con el diagnóstico histológico de hepatitis viral crónica. El universo estuvo constituido por los 259 pacientes con este diagnóstico en el departamento de Anatomía Patológica del Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado" y la muestra por los 126 pacientes con el diagnóstico de hepatitis B crónica. Del informe de biopsias se extrajeron los datos de edad, sexo y diagnóstico histológico.

**Variabes.** Las variables empleadas fueron: edad considerada en 7 clases, constituidas por los grupos decenales a partir de los 15 años, sexo, según género. Diagnóstico histológico. Los cortes histológicos se colorearon con hematoxilina-eosina y la coloración especial de Van Gieson para evaluar la extensión de la fibrosis. Para el diagnóstico histológico se tuvo en cuenta el grado de lesión y la cantidad de espacios portas afectados (como mínimo 5). Se evaluaron cada una de las alteraciones en relación con la actividad necroinflamatoria (necrosis periportal; necrosis confluyente y en puente; lesión lobulillar e inflamación portal, con sumatoria y puntaje final clasificándola en mínima, leve, moderada e intensa. La fibrosis se evaluó en 6 grupos.

**Criterios de inclusión.** Pacientes con diagnóstico histológico de hepatitis B crónica.

**Criterios de exclusión.** Pacientes con biopsia no útil. Diagnóstico de otras hepatopatías.

**PROCEDIMIENTO ESTADÍSTICO.** Se utilizó la estadística descriptiva para resumir variables categóricas y cuantitativas, cálculos de comprobación de frecuencias y/o asociaciones de variables mediante la prueba de  $X^2$ , y OR al 95 % de confianza.

**Bioética.** En esta investigación, los datos obtenidos fueron por los informes de biopsias del departamento de Anatomía Patológica y se utilizaron únicamente con fines científicos, sin que existiera necesidad de entrevistarse con los pacientes, aunque los diagnósticos llevaron a acciones de salud motivadas por la investigación, estos resultados solo serán utilizados en eventos científicos o publicaciones.

## **RESULTADOS**

Se revisaron 259 biopsias con el diagnóstico histológico de hepatitis viral crónica, y de estas 126 correspondieron a hepatitis B crónica. En la tabla 1 se muestra la distribución de frecuencias de hepatitis crónica por virus B y C en los años estudiados. El diagnóstico de hepatitis B crónica fue más frecuente en los años 2002-2004.

**Tabla 1.** Distribución de pacientes diagnosticados como hepatitis viral crónica B y C según años estudiados. Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado". 2002-2009.

	Hepatitis B Crónica		Hepatitis C Crónica		Total	
2002	28	10,8	16	6,2	44	17,0
2003	28	10,8	21	8,1	49	18,9
2004	21	8,1	26	10,0	47	18,1
2005	8	3,1	9	3,5	17	6,6
2006	14	5,4	16	6,2	30	11,6
2007	7	2,7	23	8,8	30	11,6
2008	10	3,9	13	5,0	23	8,8
2009	10	3,9	9	3,5	19	7,3
<b>Total</b>	<b>126</b>	<b>48,6</b>	<b>133</b>	<b>51,4</b>	<b>259</b>	<b>100</b>

**Fuente:** Informe de biopsia. Departamento Anatomía- Patológica.

Las edades más afectadas para ambos sexos (tabla 2) fueron entre 25 y 54 años con 99 pacientes (78,6%) y el grupo de edad de 35 a 44 años (38,1%) de los casos. El sexo masculino predominó sobre el sexo femenino con 80 pacientes para un 63,5%.

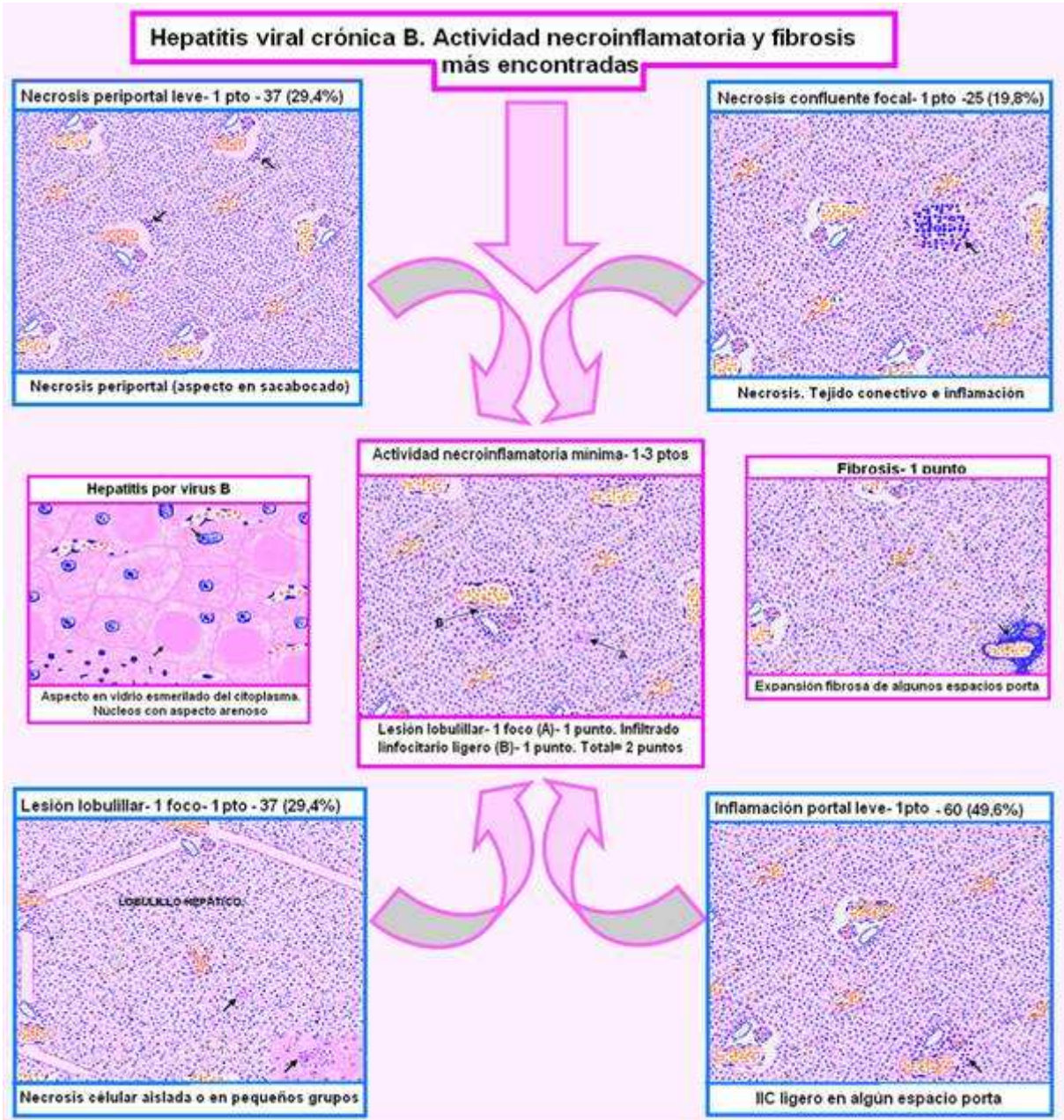
**Tabla 2.** Distribución según grupos de edades y género en pacientes con diagnóstico de hepatitis B crónica. Hospital "Abel Santamaría Cuadrado". 2002-2009.

Edad	Sexo				Total	Por ciento
	Femenino		Masculino			
15-24	9	7,1	8	6,3	17	13,5
25-34	8	6,3	18	14,3	26	20,6
35-44	<b>16</b>	<b>12,7</b>	<b>32</b>	<b>25,4</b>	<b>48</b>	<b>38,1</b>
45-54	8	6,3	17	13,5	25	19,8
55-64	2	1,6	-	-	2	1,6
65-74	1	0,8	3	2,4	4	3,2
75-84	-	-	1	0,8	1	0,8
NR	2	1,6	1	0,8	3	2,4
Total	46	36,5	<b>80</b>	<b>63,5</b>	126	100

**Fuente:** Informe de biopsia. Departamento Anatomía- Patológica.

La actividad necro inflamatoria, representada por la necrosis periportal, confluyente y en puente, lesión lobulillar y la inflamación portal se observó con una mayor frecuencia con un 1 punto para cada una de estas alteraciones. Todos los pacientes tuvieron una inflamación portal y en 60 casos (47,6%) fue ligera (Figura 1).

**Figura 1.**



Lesiones histológicas más frecuentes encontradas en la actividad necroinflamatoria mínima (1-3 pto). Expansión fibrosa de algunos espacios porta. Aspecto en vidrio esmerilado del citoplasma observado en esta infección.

**Fuente:** Texto Hepatitis Viral. Hospital "Abel Santamaría Cuadrado". Pinar del Río.

Como se observa en la tabla 3, el grado de actividad necroinflamatoria mínima fue el más frecuente, que incluye un puntaje entre 1 y 3 (Figura 1). El mismo se presentó en 44 pacientes para un 34,9%, seguido por la actividad necroinflamatoria leve, representada por 37 pacientes y un 29,4%. Al agrupar la actividad mínima y leve (menor lesión) se tiene un total de 81 pacientes y agrupando la actividad moderada y la intensa, un total de 45 pacientes, por lo que en la casuística hubo un predominio de los pacientes con una menor lesión.

**Tabla 3.** Clasificación según actividad necroinflamatoria en pacientes con diagnóstico de hepatitis B crónica. Hospital "Abel Santamaría Cuadrado". 2002-2009

<b>Diagnóstico Histológico</b>	<b>Total</b>	<b>Porcentaje</b>
Hepatitis crónica con actividad mínima	<b>44</b>	<b>34,9</b>
Hepatitis crónica con actividad leve	37	29,4
Hepatitis crónica con actividad moderada	28	22,2
Hepatitis crónica con actividad intensa	17	13,5
<b>Total</b>	<b>126</b>	<b>100</b>

**Fuente:** Informe de biopsia. Departamento Anatomía- Patológica.

Al relacionar el grado de actividad necroinflamatoria y la edad en los 123 pacientes con el dato (tabla 4), se observó que en edades inferiores a 45 años predominó la actividad necroinflamatoria mínima y leve, y por encima de esta edad la moderada e intensa, resultando altamente significativo ( $X^2 = 7,89$ ;  $p < 0.001$ ). La edad incrementa el riesgo en la intensidad de la actividad necroinflamatoria. OR= 3,21; C [1,40; 7,40].

**Tabla 4.** Relación del grado de actividad necroinflamatoria según los grupos de edades, en pacientes con hepatitis B crónica. Hospital General Docente "Abel Santamaría". 2002-2009.

<b>Edad</b>	<b>HVC con Actividad Mínima- Leve</b>		<b>HVC con Actividad Moderada- intensa</b>	
	<b>65</b>	<b>52,8</b>	26	21,1
15-44				
45-84	14	11,4	<b>18</b>	<b>14,6</b>

**Fuente:** Informe de biopsia. Departamento Anatomía- Patológica.

$$X^2 = 7,89; p < 0.001 \quad OR = 3,21; IC [1,40; 7,40]$$

La fibrosis relacionada con la edad se representa en la tabla 5. Predominaron los pacientes sin fibrosis (0 punto) con 63 casos para un 50%. En los pacientes con fibrosis se encontraron con más frecuencia, la expansión fibrosa de algún espacio

porta (Figura 1) con 18 casos (14,3%) y la edad más frecuente de esta lesión fue de 35 a 44 años. La formación de septos fibrosos con algunos nódulos (5 puntos) se observó más en los pacientes de 45 a 55 años de edad. Hubo un solo paciente de 30 años masculino con cirrosis hepática.

**Tabla 5.** Relación de la fibrosis según grupos de edades, en pacientes con diagnóstico de hepatitis B crónica. Hospital "Abel Santamaría Cuadrado". 2002-2009.

Edad	Fibrosis según escala de puntaje								Total
		0 Pto	1 Pto	2 Ptos	3 Ptos	4 Ptos	5 Ptos	6 Ptos	
15-24	No	13	1	3	-	-	-	-	17
	%	10,3	0,8	2,4	-	-	-	-	13,5
25-34	No	17	4	2	1	1	-	<b>1</b>	26
	%	13,5	3,2	1,6	0,8	0,8	-	0,8	20,6
35-44	No	22	<b>10</b>	7	3	1	5	-	48
	%	17,5	7,9	5,5	2,4	0,8	4,0	-	38,1
45-54	No	9	1	3	4	2	<b>6</b>	-	25
	%	7,1	0,8	2,4	3,2	1,6	4,8	-	19,8
55-64	No	1	-	-	-	1	-	-	2
	%	0,8	-	-	-	0,8	-	-	1,6
65-74	No	-	-	-	1	-	3	-	4
	%	-	-	-	0,8	-	2,4	-	3,2
75-84	No	-	1	-	-	-	-	-	1
	%	-	0,8	-	-	-	-	-	0,8
No Referida	No	1	1	-	-	-	1	-	3
	%	0,8	0,8	-	-	-	0,8	-	2,4
<b>Total</b>	No	63	<b>18</b>	15	9	5	15	1	126
	%	50	<b>14,3</b>	11,9	7,1	4,0	11,9	0,8	100

**Fuente:** Informe de biopsia. Departamento Anatomía- Patológica.

## DISCUSIÓN

En Cuba son muchos los recursos destinados a la prevención, diagnóstico y tratamiento de las hepatitis.<sup>7</sup> El centro de ingeniería genética y biotecnología (CIGB) ha trabajado en el desarrollo de las vacunas terapéuticas, ya aplicada a un grupo de pacientes con el diagnóstico de hepatitis viral C crónica<sup>7</sup> y en la hepatitis viral B crónica existe un proyecto que se está desarrollando en estos momentos, para la aplicación de la vacuna terapéutica en la provincia de Pinar del Río. De un total de 259 biopsias diagnosticadas como hepatitis viral crónica se analizaron 126 en 8 años de estudio con el diagnóstico de hepatitis B crónica. Éste fue más frecuente en los años 2002-2004, coincide con otros estudios realizados en Cuba, que plantean que la hepatitis viral B se ha reducido en los últimos años y logrado mantener en cero la incidencia en niños menores de 5 años. Este logro se debe a la aplicación de la vacuna cubana recombinante (Heberbiovac HB) para prevenir la hepatitis viral B y a las numerosas estrategias del programa de vacunación llevadas a cabo por el MINSAP.<sup>1, 32</sup> El grupo de edad más afectado se encontraba entre los 35 y 44 años, lo que coincide con algunos autores<sup>(33,34)</sup> que plantean un mayor



riesgo de infección crónica por encima de 25 años, afectando con mayor preferencia este grupo de edad y al sexo masculino.

La necrosis periportal estuvo ausente en 39 pacientes y se presentó con mayor frecuencia en grados ligeros, esto no coincide con otro estudio que plantea mayor frecuencia de necrosis periportal moderada a severa en pacientes con infección por el virus B.<sup>25</sup> La necrosis en puente, de peor pronóstico, se encontró en 25 pacientes ocasional o múltiple. El infiltrado inflamatorio portal fue la alteración histológica más encontrada presente en todos los pacientes y la inflamación leve fue la más frecuente, lo que coincide con otro estudio.<sup>25</sup> La actividad necroinflamatoria de menor grado (mínima y ligera) predominó sobre la de mayor grado (moderada e intensa), en otros estudios se han obtenidos resultados similares con un predominio de la actividad necroinflamatoria ligera.<sup>18, 25</sup>

Si se compara la actividad necroinflamatoria con los grupos de edad, se observa que por debajo de los 45 años predominó la actividad mínima y leve y por encima la moderada e intensa, resultando esta relación altamente significativa ( $X^2 = 7,89$ ;  $p < 0.001$ ), considerándose la edad como factor de riesgo para la severidad de la lesión (OR= 3,21; IC [1,40; 7,40]).

La fibrosis representa el indicador de pronóstico del proceso. Al analizar el estadio de fibrosis un 14,3% de los casos no tenían fibrosis, similar a lo encontrado en investigación anterior<sup>35</sup> y la expansión fibrosa de algunos y de muchos espacios portas al igual que la presencia de puentes fibrosos con la formación de algunos nódulos fueron las alteraciones más frecuentes, esto coincide con otros estudios aunque con una escala diferente.<sup>34</sup>

En estudios recientes se han demostrado efectos beneficiosos utilizando algunos medicamentos como: lamivudine, adenofovir, telbivufine, entecavir, tenofovir, Peginterferon-alpha-2a (40 kD) planteándose que la fibrosis pudiera tener alguna regresión y que es de gran importancia poder realizar un diagnóstico temprano y aplicar una terapéutica adecuada<sup>36-38</sup>. La fibrosis hepática es una secuela común de la enfermedad crónica hepática, asociada con una alta morbilidad y mortalidad en los pacientes afectados. Se plantea la contribución de quimiocinas y sus receptores en este proceso<sup>39</sup>. La cirrosis hepática solo se observó en un paciente.

Se concluye que la hepatitis viral B crónica fue más frecuente entre 35-54 años, sexo masculino. La inflamación portal ligera fue la alteración histológica más frecuente. La actividad necroinflamatoria mínima se presentó en un mayor número de casos y la actividad mínima y leve se observó con mayor frecuencia por debajo de los 45 años, mientras que la actividad moderada e intensa se presentó por encima de esta edad. El 50% de los casos no tenían fibrosis y la más frecuente encontrada fue la ligera. Se recomienda aplicar la encuesta clínico epidemiológica para determinar las principales vías de transmisión y manifestaciones clínicas, así como los territorios más afectados en la provincia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Coutin MG, Hernández GP, Colombie PM. Análisis de Hepatitis Viral en Cuba, 1977-2005: Pronósticos para la vigilancia semanal. Rev Cubana Gerontol Geriatr

- [serie en Internet]. 2006 sep-oct [citado 21 Ene 2008]; 11(5): [aprox. 5p.]. Disponible en: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/vigilancia/coutin5b2006.pdf>
2. Sánchez TN. Hepatitis viral en Cuba: Antecedentes históricos y situación actual. Reporte Técnico de Vigilancia [serie en internet]. 1997 Feb-22 [citado 21 Ene 2008]; 2(3): [aprox. 4p.]. Disponible en: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/vigilancia/rtv0397.pdf>
3. De la Osa JA. Hepatitis. Consultas Médicas [monografía en Internet]. 1997 [citado 12 Ene 2008]. Disponible en: [http://consultas.cuba.cu/consultas.php?id\\_cat=3&letr=h&id\\_cons=374](http://consultas.cuba.cu/consultas.php?id_cat=3&letr=h&id_cons=374)
4. Grupo MBE Galicia Especialistas en Medicina de Familia y Medicina Interna. Hepatitis B aguda. Guías Clínicas [serie en internet]. 2009 [citado 7 Mar 2010]; 9(17): [aprox. 7p.]. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias2/vhb.asp>
5. Silva MO. Diversidade genética do vírus da hepatite B no Brasil: genótipos, subgenótipos e recombinantes [monografía en internet]. Rio de Janeiro: s/n; 2008 [citado 7 Mar 2009]. Disponible en: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=511890&indexSearch=ID>
6. Paat G, Uusküla A, Tefanova V, Tallo T, Priimägi L, Ahi K. The trends and risk factors for hepatitis B occurrence in Estonia. Cent Eur J Public Health [serie en internet]. 2009 [citado 7 Mar 2010]; 17(2): [aprox. 4p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19662830>
7. Carey WD. The prevalence and natural history of hepatitis B in the 21st century. Cleve Clin J Med [serie en internet]. 2009 [citado 12 Feb 2010]; 76 Suppl-3: [aprox. 4p.]. Disponible en: [http://www.ccm.org/content/76/Suppl\\_3/S2.full](http://www.ccm.org/content/76/Suppl_3/S2.full)
8. Valdespino JL, Conde-González CJ, Olaiz-Fernández G, Palma O, Sepúlveda J. Prevalencia en México de la infección y el estado de portador de la hepatitis B en adultos. Rev Salud Méx [serie en internet]. 2007 [citado 12 Feb 2010]; 49(3 supl): [aprox. 5p.]. Disponible en: [http://www.insp.mx/rsp/files/File/2007/supl\\_3/10-hepatitis.pdf](http://www.insp.mx/rsp/files/File/2007/supl_3/10-hepatitis.pdf)
- 9- Labrada Curbelo C. Estrategia cubana contra la hepatitis B. Ciudad de la Habana. Editorial Científico Técnica; 2008. p. 5-7.
- 10- Valente FL. Estudos epidemiológicos e caracterização molecular do vírus da Hepatite B em usuários e profissionais de saúde do Hospital Divina Providência em Angola [monografía en Internet]. Rio de Janeiro: s/n; 2008 [citado 12 Feb 2010]. Disponible en: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=511904&indexSearch=ID>
- 11- Behal Rachna JR, Behal Krishan K, Bhagoliwal Ajay AN, Dhole TN. Seroprevalence and risk factors for hepatitis B virus infection among general population in Northern India. Arq Gastroenterol [serie en Internet]. 2008 Jun [citado 12 Feb 2010]; 45(2): [aprox. 4p.]. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-28032008000200009&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032008000200009&lng=en)

- 12- Monsalve CF, Echevarría JM, Atencio R, Suárez A, Estévez J, Costa-León L, et al. Alta prevalencia de la infección por el virus de hepatitis B en la comunidad indígena Japreira, Estado Zulia, Venezuela. *Cad Saúde Pública* [serie en internet]. 2008 [citado 21 Ene 2009]; 24(5): [aprox. 4p.]. Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/csp/v24n5/28.pdf>
- 13- Bwogi J, Braka F, Makumbi I, Mishra V, Bakamutumaho B, Nanyunja M. Hepatitis B infection is highly endemic in Uganda: findings from a national serosurvey. *Afr Health Sci* [serie en internet]. 2009 Jun [citado 21 Feb 2010]; 9(2): [aprox. 10p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2707048/>
- 14- Division of Gastroenterology and Hepatology, Universidad of Michigan Health System. Hepatitis B: Liver fibrosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* [serie en Internet]. 2009 Oct [citado 21 Feb 2010]; 33(10-11): [aprox. 5p.]. Disponible en: [http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=MImg&\\_imagekey=B8JF7-4WNWWC6-1-1&\\_cdi=43635&\\_user=10&\\_pii=S039983200900219X&\\_orig=search&\\_coverDate=10%2F31%2F2009&\\_sk=999669989&\\_view=c&\\_wchp=dGLbVIW-zSkzV&\\_md5=115f4ec1bb3160cdd130f439a3c40be2&\\_ie=/sdarticle.pdf](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MImg&_imagekey=B8JF7-4WNWWC6-1-1&_cdi=43635&_user=10&_pii=S039983200900219X&_orig=search&_coverDate=10%2F31%2F2009&_sk=999669989&_view=c&_wchp=dGLbVIW-zSkzV&_md5=115f4ec1bb3160cdd130f439a3c40be2&_ie=/sdarticle.pdf)
- 15 - Kuruüzüm Z, Ozgenç O, Havuk A, Coşkuner A, Ari A, Celenkođlu N. Rate of chronicity and time of disappearance of HBsAg following acute hepatitis B. *Hepatogastroenterology* [serie en internet]. 2009 [citado 21 Feb 2010]; 56(90): [aprox. 4p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19579622>
- 16-Liu S, Zhang H, Gu C, Yin J, He Y, Xie J, et al. Associations between hepatitis B virus mutations and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* [serie en internet]. 2009 [citado 21 Feb 2010]; 101(15): [aprox. 16p.]. Disponible en: <http://jnci.oxfordjournals.org/cgi/content/short/101/15/1066>
- 17- Jang JS, Kim HS, Kim HJ, Shin WG, Kim KH, Lee JH, et al. Association of concurrent hepatitis B surface antigen and antibody to hepatitis B surface antigen with hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus infection. *J Med Virol* [serie en internet]. 2009 [citado 21Feb 2010]; 81: [aprox. 8p.]. Disponible en: <http://www3.interscience.wiley.com/journal/122518935/abstract?CRETRY=1&SRETRY=0>
- 18- Adorna Carmenate Z, Gámez Fonseca M, Díaz-Canel Navarro AM. Estimación del estadio y la actividad de la hepatitis viral crónica mediante la determinación de alfafetoproteína sérica. *Rev Cubana Invest Bioméd* [serie en internet]. 2005 [citado 21 Ene 2008]; 24(2): [aprox. 8p.]. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol24\\_2\\_05/ibi05205.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol24_2_05/ibi05205.htm)
- 19- Valdés Moreno J, Rodríguez del Rey PO, Cardellá RL. Hepatitis C III. Estudio laparoscópico, histológico y niveles séricos de alanina aminotransferasa en 160 pacientes seropositivos al virus de la hepatitis C. *Rev Cubana Invest Bioméd* [serie en internet]. 2005 [citado 21 Ene 2008]; 24(1): [aprox. 7p.]. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol24\\_1\\_05/ibi02105.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol24_1_05/ibi02105.htm)
- 20- Crawford JM. El hígado y las vías biliares. En: Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Robbins Patología Estructural y Funcional*. 6ª ed. Buenos Aires: Mc Graw-Hill Interamericana; 2000. p. 892-904.

- 21- Ribeiro Angelo A, Sarmiento Queiroga A, Fernandes Gonçalves LF, Dantas dos Santos S, D'Fátima Santos de Sousa C. Hepatite B: conhecimento e prática dos alunos de odontologia da UFPB. *Pesq Bras Odontoped Clin Integr* [serie en internet]. 2007 set/dez [citado 21 Ene 2008]; 7(3): [aprox. 6p.]. Disponible en: <http://eduep.uepb.edu.br/pboci/pdf/Artigo2v73.pdf>
- 22- Martínez FL, Vázquez VA, Roselló AY, Sánchez RJ, Díaz TH, Fiterre LI. Fiebre de origen desconocido. Forma de la poliarteritis nodosa con hepatitis crónica a virus B. *Rev Cubana Med* [serie en Internet] 2007 [citado 21 Ene 2008]; 46(3): [aprox. 7p.]. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol46\\_3\\_07/med11307.html](http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol46_3_07/med11307.html)
- 23- Baiocchi L, Angelico M, Petrolati A, Perrone L, Palmieri G, Battista S, et al. Correlation between liver fibrosis and inflammation in patines transplanted for HCV liver disease. *Am J Transplant* [serie en internet] 2008 [citado 21 Ene 2008]; 8(3): [aprox. 6p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18294164>
- 24- Tsochatzis E, Papatheodoridis GV, Manesis EK, Kafiri G, Tiniakos DG, Archimandritis AJ. Metabolic syndrome is associated with severe fibrosis in chronic viral hepatitis and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* [serie en internet]. 2008 [citado 21 Ene 2008]; 27(1): [aprox 9p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17919273>
- 25- Grá Oramas B, Arús E, Vega H, Galbán E. Aspectos histológicos de la hepatitis crónica C: Análisis comparativo con la tipo B [monografía en Internet]. Ciudad de la Habana: VI Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica; 2004 [citado 21 Ene 2008]. Disponible en: <http://conganat.uninet.edu/6CVHAP/autores/trabajos/T176/index.html>
- 26- Scheuer PJ, Standish RA, Sheilon AD. Scoring of chronic hepatitis. *Clinic in liver disease* [serie en internet]. 2002 [citado 21 Ene 2008]; 6(2): [aprox. 8p.]. Disponible en: <http://archive.biomedcentral.com/1745-0179/pubmed/12122859>
- 27- Rousselet C, Michalak S, Dupré F, Croué A, Bedossa P, Saint-André P. Sources of Variability in Histological Scoring of Chronic Viral Hepatitis. *Hepatology* [serie en internet]. 2005 [citado 21 Ene 2008]; 41(2): [aprox. 8p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15660389>
- 28- Rozario R, Ramakrishna B. Histopathological study of chronic hepatitis B and C: a comparison of two scoring systems. *J Hepatol* [serie en internet]. 2003 [citado 21 Enero 2008]; 38: [aprox. 7p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12547412>
- 29- Ishak K, Baptista A, Bianchi L. Histologic grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* [serie en Internet] 1995 [citado 21 Ene 2008]; 22(6): [aprox. 4p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7560864>
- 30- Instituto de Gastroenterología. Taller Nacional de definición de criterios sobre diagnóstico y clasificación de hepatitis crónica por un grupo de especialistas de Biotecnología y Anatomía Patológica. Ciudad de la Habana: Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología; 2006.
- 31- González EE. Hepatitis viral B y C. II Internacional Symposium on Immunotherapy in Viral Hepatitis B and C. Ciudad de la Habana: Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología; 2008.

- 32- Jauma Rojo AJ, Insua Arregui C, Macías Abraham C, González Labrada C, Bericiartu Méndez M. Respuesta inmune-celular y humoral en niños inmunodeprimidos vacunados con la vacuna cubana anti-hepatitis b. Rev Haban Cienc Méd [serie en la Internet]. 2009 Jun [citado 18 May 2010]; 8(2): [aprox. 4p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2009000200015&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2009000200015&lng=es) .
- 33- Cruz RC, Shirassu MM, Martins PW. Comparação do perfil epidemiológico das hepatites B e C em um serviço público de São Paulo. Arq Gastroenterol [serie en internet]. 2009 [citado 21 Ene 2008]; 46(3): [aprox. 5p.]. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-28032009000300016&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032009000300016&lng=en)
- 34- Pereira LM, Martelli CM, Merchánb-Hamann E, Montarroyos UR, Braga MC, De Lima ML, et al. Population-based multicentric survey of hepatitis B infection and risk factor differences among three regions in Brazil. Am J Trop Med Hyg [serie en internet]. 2009 [citado 7 Mar 2010]; 81(2): [aprox. 7p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19635877>
- 35- Fuentes Fernández M, Cirión Martínez G. Estudio clínico etiológico e histológico de 100 pacientes con Hepatitis Viral Crónica [Tesis]. Pinar de Río, Cuba: Hospital General Docente Abel Santamaría Cuadrado; 1997.
- 36- Bourlière M, Kahloun A, Gascou-Tessonier G. Analogs and fibrosis regression in hepatitis B. Gastroenterol Clin Biol [serie en internet]. 2009 Oct-Nov [citado 7 Mar 2010]; 33(10-11): [aprox. 7p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19640665>
- 37- Keating GM. Peginterferon-alpha-2a (40 kD): A review of its use in chronic hepatitis B. Drugs [serie en Internet]. 2009 [citado 7 Mar 2010]; 69(18): [aprox. 16p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19943712>
- 38- Doerig C, Antonino A, Pache I, Moradpour D. Management of chronic hepatitis B. Rev Med Suisse [serie en internet]. 2010 Jan-27 [citado 18 Jun 2010]; 6(233): [aprox. 3p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20214187>
- 39- Wasmuth HE, Weiskirchen R. Pathogenesis of liver fibrosis: modulation of stellate cells by chemokines. Z Gastroenterol [serie en internet]. 2010 [citado 18 Jun 2010]; 48(1): [aprox. 8p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20072995>

Recibido: 30 de junio de 2010  
Aprobado: 25 de julio de 2010

Dra. Gladys Rafaela Cirión Martínez. E-mail: [migla@princesa.pri.sld.cu](mailto:migla@princesa.pri.sld.cu) Dirección:  
Calle 1era No 10 entre 2da y Antonio Tarafa. Reparto Portilla. Teléfono-726354