



**Respuesta inmune frente a la infección por virus de la hepatitis B  
(Immune response against hepatitis b infection)**

Miguel Garassini Serra

Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

Recibido: 1 de Mayo 2022

Aceptado: 1 de Junio 2022

**RESUMEN**

Se generan variados y complejos acontecimientos tan pronto el organismo se percata que ha sido invadido por un virus, una verdadera lucha entre el agente invasor y el sistema inmunológico. El virus B tiene una manera muy peculiar de replicarse, una vez que ha penetrado en el hepatocito la nucleocápside es transportada al núcleo para liberar el ADN viral que se convierte en un ADN covalente, cerrado circular (ADNccc) una especie de microcromosoma viral que persiste en el núcleo celular por tiempo indefinido. El hepatocito infectado solo será detectado por el sistema inmunológico cuando el virus se replica activamente. Cuando un virus infecta al organismo por primera vez, de inmediato, se disparan mecanismos del sistema inmunológico, esta primera respuesta es innata, inespecífica, representada por antivirales entre las cuales destacan los Interferones; tiene como finalidad contener rápidamente el proceso infeccioso. Esto da tiempo para que se pueda elaborar una respuesta inmunológica adquirida, específica, dirigida contra el agente invasor. El Virus B por sí solo no es citopático entra, se replica y sale del hepatocito sin lesionarlo. La lesión hepatocelular la provoca el sistema inmunológico, que desencadena un proceso necroinflamatorio a fin de eliminar los hepatocitos infectados, como única manera de suprimir por completo al agente invasor. La severidad del proceso y su evolución va a depender de la intensidad de la respuesta inmune, que puede ser ausente, débil, vigorosa o muy vigorosa con las consecuencias clínicas de tolerancia inmunológica, hepatitis crónica, hepatitis aguda autolimitada y hepatitis fulminante.

Palabras claves: virus hepatitis B, respuesta inmune, hepatitis aguda, hepatitis crónica, tolerancia inmunológica.

**ABSTRACT**

As soon as the immune system realizes that it has been invaded by a virus, a complex situation is elicited by the encounter of the virus with the immune system. Hepatitis B virus has a particular mode of replication. Upon viral uptake into hepatocytes, the HBV DNA is transported to the nucleus where it is converted into a covalently closed circular DNA (cccDNA), that can persist in the hepatocyte nucleus for indefinite time. The viral infection will only be detected by the immune system when the virus replicates. In acute infections, the response of the innate and adaptative immune system to HBV can be efficient to induce Viral clearance by a cytolytic dependent and independent antiviral effect via the expression of antiviral cytokines, as Interferons, as well as the induction of B cells producing neutralizing antibodies preventing the spread of the virus and by adaptative immunity through T cell activation. The Hepatitis B virus is not cytopathic, it enters, replicate and leaves the hepatocyte without harming the cell. The necro-inflammatory process is determined by the immune system as it attacks the infected cells in an effort to eliminate the invading agent. The severity of the process depends on the intensity of the immune response that can be inexistent, week, vigorous or very vigorous, determining immunologic tolerance, chronic hepatitis, acute autolimited hepatitis and fulminant hepatic failure.

Key words: hepatitis B virus, immune response, acute hepatitis, chronic hepatitis, immune tolerance

---

**Autor de correspondencia:** Miguel Garassini Serra. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela, correo electrónico: [miguelgarassini@gmail.com](mailto:miguelgarassini@gmail.com)



## INTRODUCCIÓN

Tan pronto el organismo se percata que ha sido invadido por un virus, elemento que considera extraño y peligroso, pone en marcha mecanismos para neutralizar y erradicar al agente invasor. Se generan variados y complejos acontecimientos, una verdadera lucha entre el virus y el sistema inmunológico. Entender estos procesos requiere conocer las características y peculiaridades de ambos contrincantes.

### Los Virus

Virus: agentes biológicos de estructura sencilla, constituidos por ácido nucleico (ARN o ADN) protegido por un estuche, el core. Algunos virus tienen una segunda cubierta o envoltura, en el caso del virus B el Antígeno de Superficie (HBsAg). Tanto el core como el HBsAg, de naturaleza proteica, tienen propiedades antigénicas y determinan en el hospedero la aparición de anticuerpos específicos.

El ácido nucleico viral codifica las proteínas estructurales y funcionales, que le permiten invadir a la célula hospedera mediante endocitosis, replicarse, y salir mediante exocitosis, para ello utilizan las fuentes de energía, organelas y enzimas de la célula sin dañar al hepatocito hospedero. Por si solos los virus hepatotropos no lesionan al hígado

### Virus de la Hepatitis B

El genoma viral constituido por ADN está organizado en una doble cadena circular trenzada, que codifica proteínas estructurales: el Antígeno C de la nucleocápside o core y el Antígeno de Superficie de la envoltura. Asimismo genera proteínas funcionales: la enzima Polimerasa específica del virus con actividad de transcriptasa reversa, el Antígeno-e presente cuando el virus se replica, y el Antígeno X regulador de la transcripción.

El virus B tiene una manera muy peculiar de replicarse, cuyo conocimiento es esencial para entender la patogénesis y las diferentes presentaciones clínicas que pueden generarse por la infección viral, especialmente la posibilidad de infección crónica. Una vez que ha penetrado en el hepatocito, la nucleocápside es transportada al núcleo para liberar el ADN viral que se convierte en un ADN covalente, cerrado circular (ADNccc), una especie de microcromosoma viral, que persiste en el núcleo celular por tiempo indefinido. El ADNccc sirve como templete para transcribir las diferentes proteínas virales (1-2).

El sistema inmunológico no puede detectar directamente la presencia del ADNccc agrupados en el interior del núcleo del hepatocito; esto solo sucede cuando el virus se replica y comienza a salir de la célula, lo que permite al sistema inmunológico identificar al hepatocito infectado. Si el virus no se replica, el ADNccc permanece como un reservorio silencioso por tiempo indefinido, sin alterar al hepatocito hospedero. Se ha calculado que entre 2% al 7% de la población general es portadora del virus B (3).

El virus B no lesiona al hepatocito hospedero, el proceso necroinflamatorio (“hepatitis”) la determina el sistema inmunológico al destruir los hepatocitos infectados, como única manera de erradicar la infección viral; por tanto, la evolución clínica depende de la respuesta inmune (4-5).



### **Respuesta inmune ante la infección viral**

Cuando un virus infecta al organismo por primera vez, de inmediato se disparan mecanismos del sistema inmunológico. Esta primera respuesta es **innata, inespecífica**, representada por antivirales entre las cuales destacan los Interferones, tiene como finalidad contener rápidamente el proceso infeccioso. Esto da tiempo para que se pueda elaborar una respuesta inmunológica adquirida, específica, dirigida contra ese particular agente invasor. Esta segunda respuesta tarda para funcionar plenamente.

Los interferones constituyen un grupo de sustancias algunas de las cuales son sintetizadas cuando una célula es invadida por un virus, el interferón generado sale al espacio intersticial e interactúa con receptores específicos de células vecinas. Esto pone en marcha mecanismos que, en breve lapso de tiempo (30 minutos) provocan en la célula un estado antiviral que tiene como finalidad impedir que sea invadida, o evitar que los virus que logren introducirse puedan replicarse en su interior. El Interferón puede provocar la aparición de síntomas tales como fiebre, malestar general, mialgias, artralgias y somnolencia, síntomas frecuentes en las infecciones virales, síntomas debidos no a la acción directa del virus sino a la respuesta del organismo en su intento por contener la infección.

En su respuesta antiviral específica, **adquirida**, el sistema inmunológico utiliza tanto su brazo humoral o molecular como su brazo celular. Para evitar que el virus pueda llegar a la célula blanco, el brazo humoral representado por los linfocitos B y su forma activada, los plasmocitos, sintetizan anticuerpos capaces de afectar y neutralizar a los virus que se encuentren en la circulación general o en el espacio intersticial, Sin embargo, los anticuerpos no pueden penetrar al interior de la célula y por tanto los mecanismos de inmunidad humoral no tienen la capacidad de erradicar la infección.

Los anticuerpos específicos dirigidos contra un determinado virus son de dos clases: IgG e IgM. Cuando un virus invade por primera vez el organismo, los primeros anticuerpos que se generan son de la clase IgM. Estos son anticuerpos de la fase aguda y tienden a desaparecer en cuestión de semanas o pocos meses. Son sustituidos por anticuerpos de la clase IgG o anticuerpos de convalecencia o de memoria, que por lo general persisten por largo tiempo, con frecuencia en forma indefinida. (6).

El brazo celular está representado por los linfocitos T tanto cooperadores (CD4) como citotóxicos (CD8). Los linfocitos T CD4 reciben la información que le transmiten células presentadoras de antígenos capaces de reconocer elementos extraños. Una vez notificadas de la presencia de agentes invasores, las células T CD4 sintetizan y secretan linfocinas, moléculas mensajeras que tienen como finalidad alertar y estimular a los diferentes componentes del sistema inmunológico para que desarrollen su acción de erradicación viral.

Por otro lado los linfocitos T CD8, identifican las células infectadas al interactuar con antígenos virales que le son presentados en la superficie de la célula y proceden a la destrucción de la misma. Para ello activan los receptores de apoptosis de la célula infectada (receptores Fas) lo que



dispara el proceso de autodestrucción mediante proteasas intracelulares especializadas (caspasas); a la vez ejercen un efecto deletéreo directo sobre la célula invadida mediante sustancias como la perforina que abre poros en la membrana celular para permitir el paso al interior de la célula de sustancias como las granzimas que lesionan su estructura interna y provocan la muerte de la célula blanco (7).

### **La muerte de los hepatocitos y sus consecuencias**

En las hepatitis virales el proceso de lucha entre el sistema inmunológico y el virus invasor tiene como campo de batalla el tejido hepático, con la presencia en el hígado de plasmocitos y anticuerpos, células inflamatorias como macrófagos y leucocitos, linfocitos T tanto cooperadores como citotóxicos, y de numerosas citoquinas. Esta intensa actividad no solo provoca injuria y muerte de células infectadas, también afecta a células sanas en la vecindad.

Los hepatocitos que mueren por **apoptosis** no generan reacción inflamatoria, en ningún momento se pierde la continuidad de la membrana celular, por tanto los constituyentes de la célula no salen al espacio intercelular. Durante la apoptosis la célula se condensa, se separa en pequeños fragmentos rodeados de membrana celular (cuerpos apoptóticos), los cuales son fagocitados por macrófagos y células vecinas. Es un proceso rápido (4 horas), que no deja rastros de la célula original, no se generan citoquinas proinflamatorias.

La muerte de los hepatocitos por **necrosis** se acompaña de expansión de la célula, con ruptura de la membrana celular y salida de los constituyentes citoplasmáticos, que constituyen una potente señal de peligro y activan mecanismos inflamatorios, reclutando al sitio células como leucocitos, macrófagos y linfocitos con la consecuente lesión de los tejidos. La muerte de los hepatocitos por necrosis, mediante citoquinas profibrogénicas, constituye un estímulo importante para la activación de las células en estrella (lipocitos) que comienzan a sintetizar sustancias de la matriz extracelular, especialmente colágeno, dando inicio al proceso de fibrogénesis.

Los hepatocitos poseen una gran capacidad de regeneración, rápidamente las células destruidas son sustituidas por nuevas, producto de la replicación de hepatocitos vecinos. En las hepatitis agudas, hay una rápida sustitución de los hepatocitos muertos o lesionados, sin que se produzca una alteración de la arquitectura lobulillar, sin que haya tiempo para que se desarrolle un proceso significativo de fibrosis; el hígado puede recuperar completamente su estructura original con restitución integral anatómica y funcional. En las hepatitis fulminantes, el número de hepatocitos infectados es muy alto, la muerte de estos es muy rápida, sobrepasa la capacidad de regeneración hepática, lo que provoca insuficiencia hepática severa o fulminante.

En las hepatitis crónicas, el continuo proceso de necrosis con la persistencia de mecanismos lentos de fibrogénesis, provoca un aumento progresivo del tejido fibroso que paulatinamente va distorsionando la fina arquitectura lobulillar, alterando la microcirculación, con capilarización de los sinusoides; este proceso a la larga provoca las consecuencias clínicas más importantes de las hepatopatías crónicas, la cirrosis hepática y eventualmente el hepatocarcinoma.

### **Inmunopatogenia**



El Virus B por sí solo no es citopático, la lesión hepatocelular la provoca el sistema inmunológico mediante el proceso necroinflamatorio que desencadena a fin de destruir los hepatocitos infectados, como única manera de eliminar por completo al agente invasor. La severidad del proceso y su evolución va a depender de la intensidad de la respuesta inmune, que puede ser ausente, débil, vigorosa o muy vigorosa con las consecuencias clínicas de tolerancia inmunológica, hepatitis crónica, hepatitis aguda autolimitada y hepatitis fulminante (8).

Respuesta inmune y sus consecuencias clínicas

0	+(++)	+++	++++
Ausente	Debil	Vigorosa	Muy vigorosa
Tolerancia inmunológica	Hepatitis crónica	Hepatitis aguda autolimitada	Hepatitis fulminante

### Tolerancia inmunológica

Cuando la infección se adquiere al nacer, la probabilidad de infección crónica es muy elevada, más del 80 % de los niños que nacen de madres con infecciones activas desarrollan infección crónica. Se han postulado varios factores para explicar este fenómeno, posiblemente el resultado final se deba a una combinación de ellos. En primera instancia el poco desarrollo del sistema inmunológico del recién nacido que le impide desarrollar una respuesta capaz de erradicar el virus. A esto se asocia la presencia en el recién nacido de anticuerpo anti-core de la madre que atraviesa libremente la barrera placentaria y que puede interferir con la respuesta inmunológica. Adicionalmente uno de los antígenos del virus B, el antígeno-e es soluble y también atraviesa la barrera placentaria, su presencia en el feto durante el desarrollo del sistema inmunológico puede provocar tolerancia inmunológica, asimismo la presencia del antígeno-e en el recién nacido durante la fase inicial de la infección viral, puede en alguna forma modular la respuesta inmunológica disminuyendo su efectividad.

Esta primera fase de infección crónica, con tolerancia inmunológica, se caracteriza por replicación viral activa con altos niveles de ADN Viral, Antígeno-e presente, con transaminasas (ALT) persistentemente dentro de rango normal, con inflamación hepática mínima o ausente, sin fibrosis. El cese de replicación viral con pérdida del Antígeno-e es muy baja. La posibilidad de contagiar la infección es alta (8).

### Hepatitis crónica

El parámetro inicial que permite esta distinción entre infección aguda y crónica está dado por el tiempo de evolución. Cuando el virus persiste por más de 6 meses, diagnosticado por la presencia de Antígeno de superficie, se habla de **infección crónica**; cuando además se acompaña de un proceso necro-inflamatorio, caracterizado por elevación de las transaminasas, se habla de **hepatitis crónica**.

La frecuencia con que una infección aguda pasa a la cronicidad es variable y depende de varios factores entre los cuales destacan la edad y la inmunocompetencia. Cuando la infección se adquiere al nacer, la probabilidad de infección crónica es muy elevada.



La circunstancia que tiene mayor influencia sobre la probabilidad de paso a la cronicidad es la magnitud de la respuesta inmune. Las personas inmunodeprimidas, como consecuencia de una respuesta inmunológica pobre, por lo general presentan infecciones iniciales oligosintomáticas, anictéricas y con elevación discreta de transaminasas. Si bien el cuadro inicial reviste poca gravedad, tienen tendencia a pasar a la cronicidad. Esta situación se presenta ya sea por procesos patológicos como la infección concomitante por VIH, enfermedades sistémicas debilitantes, el efecto de medicamentos que inhiben al sistema inmunológico como antineoplásicos, medicamentos para evitar el rechazo de órganos trasplantados, corticosteroides etc.

En el adulto sano, la probabilidad de desarrollar infección crónica luego de una hepatitis aguda por virus de la Hepatitis B oscila en cifras que se sitúan alrededor del 5 %.

Esta segunda fase de infección crónica, la “Hepatitis B crónica” se caracteriza por altos niveles de ADN viral, Antígeno-e positivo y elevación de transaminasas. El hígado presenta proceso necroinflamatorio moderado o severo con acelerada progresión de fibrosis. La evolución es variable, algunos pacientes logran seroconversión del Antígeno-e con supresión de ADN viral, otros no logran controlar el ADN y el proceso necroinflamatorio persiste por muchos años (9).

#### **Infección crónica B Antígeno-e negativo**

Esta tercera fase de infección crónica, denominada previamente como “portador inactivo”, se caracteriza por la presencia de anticuerpos contra el Antígeno-e (Anti HBe), niveles de ADN viral no detectables o menores de 2.000 UI/ml, con valores normales de transaminasas y mínima actividad necroinflamatoria y baja fibrosis. Estos pacientes tienen bajo riesgo de progresar a cirrosis o hepatocarcinoma, pero puede ocurrir progresión a hepatitis crónica. Puede ocurrir seroconversión espontánea con pérdida del Antígeno de Superficie en 1% a 3% de casos por año (9).

#### **Hepatitis Crónica B Antígeno-e negativo**

Ausencia de Antígeno-e usualmente con anticuerpos anti Antígeno-e detectables. Elevación moderada o alta, persistente o fluctuante de los niveles séricos de ADN viral. Valores elevados persistentes o fluctuantes de transaminasas. La ausencia de Antígeno-e se debe a una variante en la región del precore del genoma viral. Se asocia con baja remisión espontánea de la enfermedad (9).

#### **Infección Oculta**

Antígeno de superficie ausente en el suero con presencia de anticuerpos Anti-core, con o sin presencia de anticuerpos contra el Antígeno de Superficie Transaminasas normales. Por lo general no se detecta ADN viral en el suero pero si con frecuencia el ADNccc en el hígado. Cuando el Antígeno de Superficie se pierde antes del desarrollo de cirrosis, disminuye al mínimo el desarrollo de cirrosis, así como la descompensación y el riesgo de Hepatocarcinoma, mejorando la sobrevida. Si la pérdida de Antígeno de Superficie se presenta cuando ya hay una cirrosis establecida, persiste el riesgo de Hepatocarcinoma. La inmunosupresión puede reactivar al virus B en estos pacientes (9).

#### **Manifestaciones extrahepáticas**



Además de las manifestaciones clínicas atribuibles directamente a las alteraciones hepáticas, así como a las provocadas por las diversas citoquinas que se liberan durante el proceso inflamatorio asociado a la infección viral: malestar general, astenia, hiporexia, fiebre etc, algunos pacientes presentan también manifestaciones a nivel de otros órganos y tejidos. Estas manifestaciones frecuentemente son consecuencia de la deposición a niveles de las arteriolas de complejos inmunológicos circulantes, producto de la gran cantidad de antígenos virales, anticuerpos y complemento que se generan durante la infección viral. Las manifestaciones extrahepáticas más frecuentes se presentan a nivel de la piel, los riñones y las articulaciones, aunque pueden desarrollarse también en otros tejidos. Algunos de estos anticuerpos precipitan en frío provocando crioglobulinemia.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tong S, Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. *J Hepatol* 2016;64:S4–S16.
2. Lucifora J, Protzer U. Attacking hepatitis B virus cccDNA–The holy grail to hepatitis B cure. *J Hepatol* 2016;64:S41–S48.
3. Alter MJ. Epidemiology Of hepatitis B in Europe and worldwide. *J Hepatol*. 2003;39(suppl II):S64-S69
4. Bertoletti A, Ferrari C. Adaptive immunity in HBV infection. *J Hepatol* 2016;64:S71–S83
5. Ganem D, Prince A. Hepatitis B Virus Infection Natural History and Clinical Consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118-29.
6. Maini MK, Gehring AJ. The role of innate immunity in the immunopathology and treatment of HBV infection. *J Hepatol* 2016;64:S60–S70.
7. Curry MP, Koziel M. The dynamics of the immune response in acute hepatitis B: new lessons using new techniques. *Hepatology* 2000 32(5):1177-1179.
8. Brent C, Taylor, Jian-Min Yuan, Tatyana A. Shamliyan, Aasma Shaukat, Robert L. Kane, Timothy J. Wilt. Clinical outcomes in adults with chronic hepatitis B in association with patient and viral characteristics: A systematic review of evidence. *Hepatology* 2009;49:S85-S95
9. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 2017 vol. 67 j 370–398