

C M N

11237

“20 DE NOVIEMBRE”

51

**HEPATITIS POR LOS VIRUS
A, B Y C.**



DRA. VIRGINIA FLORES NERIA
RESIDENTE DE PEDIATRÍA MEDICA.

ASESOR: DR. ALFREDO MORAYTA RAMIREZ.
JEFE DE SERVICIO DE INFECTOPEDIATRÍA.

1998-2001

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México



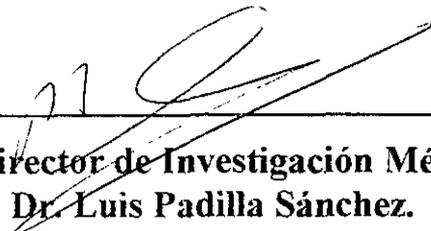
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

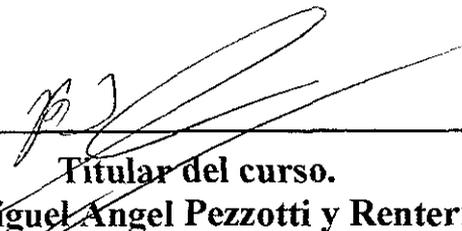
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

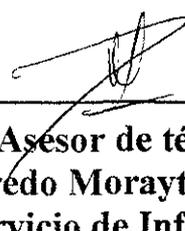
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

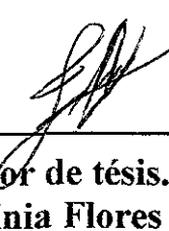
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.




 Subdirector de Investigación Médica.
 Dr. Luis Padilla Sánchez.


 Titular del curso.
 Dr. Miguel Angel Pezzotti y Rentería.


 Asesor de tesis.
 Dr. Alfredo Morayta Ramírez.
 Jefe de Servicio de Infectopediatría


 Autor de tesis.
 Dra. Virginia Flores Neria.



AGRADECIMIENTOS.

Muy en especial a **Dios**, que algún día sanó ciegos, leprosos, invalidos, hoy nos brinda la oportunidad, compromiso y responsabilidad de hacer algo por nuestros semejantes.

Mi cariño y gratitud a esa pareja que se esforzo en todos los aspectos y sin cansancio, para apoyarme y ayudarme a lograr mis metas. Por esto es el mejor momento para decirles **gracias padres, los amo.**

A mis hermanos Yolanda, Rufina, Jesús y Juan. Gracias por creer en mí, gracias por su cariño, enterense que siempre fue motivador y que los tengo en mi corazón

A mis profesores que nunca dejaron de brindarme apoyo, consejos y sabiduría. Todo mi respeto, admiración y gratitud.

INDICE.

Pag.

Introducción..... 1

Hepatitis viral tipo A.

Antecedentes históricos..... 2
Epidemiología..... 2
Etiología..... 4
Fisiopatogenia..... 5
Manifestaciones clínicas..... 5
Diagnostico..... 7
Tratamiento..... 8
Profilaxis..... 9

Hepatitis viral tipo B.

Antecedentes históricos..... 12
Epidemiología..... 12
Etiología..... 16
Fisiopatogenia..... 17
Manifestaciones clínicas..... 18
Diagnostico..... 20
Tratamiento..... 24
Profilaxis..... 27

Hepatitis viral tipo C.

Antecedentes históricos..... 31
Epidemiología..... 31
Etiología..... 34
Fisiopatogenia..... 34
Manifestaciones clínicas..... 36
Diagnostico..... 37
Tratamiento..... 39
Profilaxis..... 42

“INTRODUCCION”

La hepatitis infecciosa, se conoce desde la más remota antigüedad, y fue Hipócrates quien realizó la primera descripción hace más de 2000 años.¹

El termino de hepatitis viral se refiere a una infección primaria del hígado causada por una serie de virus, entre los cuales destacan el virus de la hepatitis A (HAV), el virus de la hepatitis B (HBV), el virus de la hepatitis C (HCV), el virus de la hepatitis D (HDV), el virus de la hepatitis E (HVE), citomegalovirus, virus de la rubéola, Cocksackie, y otros más; cuyas características físicas y moleculares son muy heterogéneas. Los virus de la hepatitis A y B fueron los primeros agentes etiológicos que se reconocieron, finalmente el virus de la hepatitis C.¹

El concepto de que las hepatitis por los virus A, B y C es solo un grupo de enfermedades infectocontagiosas, benignas y autolimitadas ya no es vigente, ya que su epidemiología, fisiopatología, curso clínico, abordaje, tratamiento y complicaciones son propias de cada una de ellas, resultando trascendente su conocimiento para determinar medidas de atención y prevención de las mismas.^{1,2}

En los últimos diez años se han obtenido nuevos y mayores conocimientos sobre los agentes conocidos como virus de hepatitis. También se han producido vacunas que pueden evitar de manera inocua y eficaz la aparición de las hepatitis A y B. La biología molecular ha constituido un medio importante para la detección de nuevos agentes causales como han sido los virus de hepatitis C y E.¹

También se han definido las características epidemiológicas y el curso natural de las infecciones por tales partículas. Así mismo, se han emprendido y refinado los tratamientos contra infecciones crónicas por los virus de la hepatitis B y C.¹

HEPATITIS VIRAL TIPO A.

1.- ANTECEDENTES HISTORICOS.-

La hepatitis viral tipo A, es una enfermedad conocida desde la más remota antigüedad, fue descrita por Hipócrates hace más de 2000 años, con el nombre de icterus infeccioso, dicho padecimiento iniciaba con fiebre, debilidad, cefalea y coluria; se le dio gran importancia en período de guerra, ya que hubo epidemias en poblaciones militares como: en Alemania en 1629, durante la guerra francoprusiana en París en 1870, y más recientemente en la primera y segunda guerra mundial. A lo largo de la historia el icterus infeccioso ha recibido otros nombres, tales como: ictericia de los campus, ictericia de los militares y actualmente en la mayor parte del mundo se ha adoptado el término de hepatitis viral tipo A, el cual fue acuñado por MacCallum en la década de los 40's.¹

2.- EPIDEMIOLOGIA.-

a) Edad de presentación:

En términos generales, la hepatitis viral tipo A es una enfermedad que se presenta con mayor frecuencia durante la infancia; sin embargo puede afectar a cualquier grupo etáreo. Reportándose de la siguiente forma la seroprevalencia:²

| GRUPO DE EDAD (años) | SEROPREVALENCIA (%) |
|-------------------------|------------------------|
| 1-5 | 27.3 |
| 6-10 | 54.1 |
| 11-15 | 61.7 |
| 16-20 | 71.6 |
| 21-30 | 65.4 |

Como se puede apreciar, en el grupo de 1-5 años de edad la seroprevalencia es mas baja, dato que llama la atención ya que en éste mas de la cuarta parte ha sido infectada. Al analizar dicho grupo se observó que realmente la cifra baja reside en niños de 1 a 2 años de edad.²

Se ha determinado una seroprevalencia del 55% en los países desarrollados, mientras que en países subdesarrollados alcanzan porcentajes mayores al 90%.³

b) Incidencia:

En la República Mexicana la incidencia de esta enfermedad corresponde a 30 casos por cada 100,000 habitantes, sin embargo esta tasa de incidencia está subestimada ya que no tiene los ajustes de las infecciones no declaradas y de las que son asintomáticas que corresponden a un gran porcentaje, ya que solo el 10% del total de las infecciones en pacientes pediátricos son sintomáticas lo cual puede estar determinado por la forma anictérica de la misma.^{2,3}

c) Distribución:

Se reporta una distribución mundial, con la presencia de brotes epidémicos; y algunas zonas endémicas, considerando a México como un país de alta endemicidad.^{2,3}

d) Mecanismos de transmisión:

La forma de transmisión mas común del virus de la hepatitis A se produce por via fecal-oral, ya sea por contacto de persona a persona, o a partir de la ingesta de alimentos contaminados con heces fecales que contienen el virus, por lo que los habitos higiénico-dietéticos juegan un papel importante en este tipo de transmisión, consecuentemente el nivel socioeconómico y cultural de cada país es determinante. Existe relación ocasional de hepatitis A con el uso de drogas y se ha sugerido que esta vinculación puede reflejar las condiciones generales de vida, así como higiene deficiente; la trasmisión a través de agujas contaminadas puede ser posible si los individuos comparten agujas sin esterilizar durante la fase prodrómica de la enfermedad.

Así tenemos que en un 24% el origen fue por contacto de persona a persona, en un 6% durante viajes a regiones donde la hepatitis A es endémica, en un 4% durante brotes de contaminación de agua y alimentos, en un 11% en homosexuales ya que esta situación condiciona la diseminación fecal-oral y aproximadamente el 40% de los pacientes no informa ningún factor de riesgo aparente.^{2,3,4}

e) Período de incubación y contagiosidad:

El período de incubación varía en un rango de 15 a 50 días con un promedio de 25 días.² El período de contagiosidad suele durar de 1 a 4 semanas y coincide con el tiempo de excreción del virus a través de las heces fecales manejándose un acmé de 2 semanas antes de la aparición de los síntomas, continuando por 2 semanas después de los mismos.²

3.- ETIOLOGIA.-

El virus de la hepatitis A, es un miembro de la familia Picornaviridae, comparte características del grupo enterovirus y rinovirus.¹

Este virus es una partícula esférica que tiene una simetría icosaédrica y mide aproximadamente 27nm, carece de envoltura, con una nucleocápside que consta de 9 capas la cual determina la antigenicidad del mismo. Su genoma consiste de una cadena lineal de RNA que contiene una secuencia de 7478 nucleótidos, caracterizado por un marco de lectura abierto que codifica una poliproteína extensa y única. Tiene una región 5' de 735 nucleótidos típico de los picornavirus, seguida de una larga cadena de 6678 nucleótidos y una región final llamada 3'.^{1,2,4}

La poliproteína de los picornavirus ha sido arbitrariamente dividida en 3 porciones, denominadas: VP1, VP2 y VP3, estos polipéptidos se codifican en la parte terminal del grupo amino del marco de lectura abierto y forman parte principal de la nucleocápside. Dicha poliproteína consta de 4 proteínas estructurales que son codificadas por los primeros 2373 nucleótidos, y por 2 proteínas no estructurales también llamadas funcionales que son codificadas por el resto de los nucleótidos. Solo se conoce una proteasa viral y es denominada proteína 3C, que es la responsable de prácticamente de todo el desdoblamiento del genoma viral a excepción del desdoblamiento final de la cápside proteica.⁴

tal organización estructural se muestra en la figura 1.

El HAV es muy resistente al calor: sin embargo puede inactivarse en forma parcial a una temperatura de 60°C, y la inactivación completa se obtiene a 100°C. es resistente a solventes orgánicos y detergentes, así como al pH menor a 3, y a varios desinfectantes (hipoclorito, amonio cuaternario, entre otros).^{5,6}

4.- FISIOPATOGENIA.-

La replicación del virus de la hepatitis A ocurre exclusivamente en el citoplasma: en células cultivadas de primates es lenta, resultando una producción de virus limitada. La región 5' no traducida contiene un ribosoma interno que favorece la entrada a la célula, e inicia de forma independiente la traducción. La síntesis de proteínas celulares no es inhibida, pero sí mínima.⁵

El virus de la hepatitis A entra al cuerpo por ingestión de alimentos y agua contaminados, posteriormente se multiplica en el epitelio intestinal antes de diseminarse a través del torrente sanguíneo para infectar el parénquima hepático. El virus es detectable en heces fecales y saliva, durante 1 a 2 semanas antes de la aparición de los signos y síntomas cardinales, y desaparece antes de que los niveles séricos de transaminasas lleguen al pico máximo. La eliminación del virus en las heces, se debe sobre todo a la replicación intrahepática del mismo. El HAV es totalmente estable en la bilis ya que carece de cubierta de lípidos.^{4,5}

Curso típico de la hepatitis viral tipo A:

Como ya se comentó antes del inicio de la fase de hepatitis química y de la aparición de anticuerpos, hay una copiosa eliminación de virus infectantes en las heces que puede identificarse tan pronto como 4 días después de la inyección intravenosa del material infectante y continúa en aumento hasta el inicio de la evidencia clínica de la enfermedad para después descender, ese descenso refleja el surgimiento de una respuesta inmunitaria al virus que no es mediada solamente por anticuerpos sino que participa también la estimulación de células T citotóxicas CD8+ específicas contra el virus.⁴ Este comportamiento se representa en la gráfica 1.

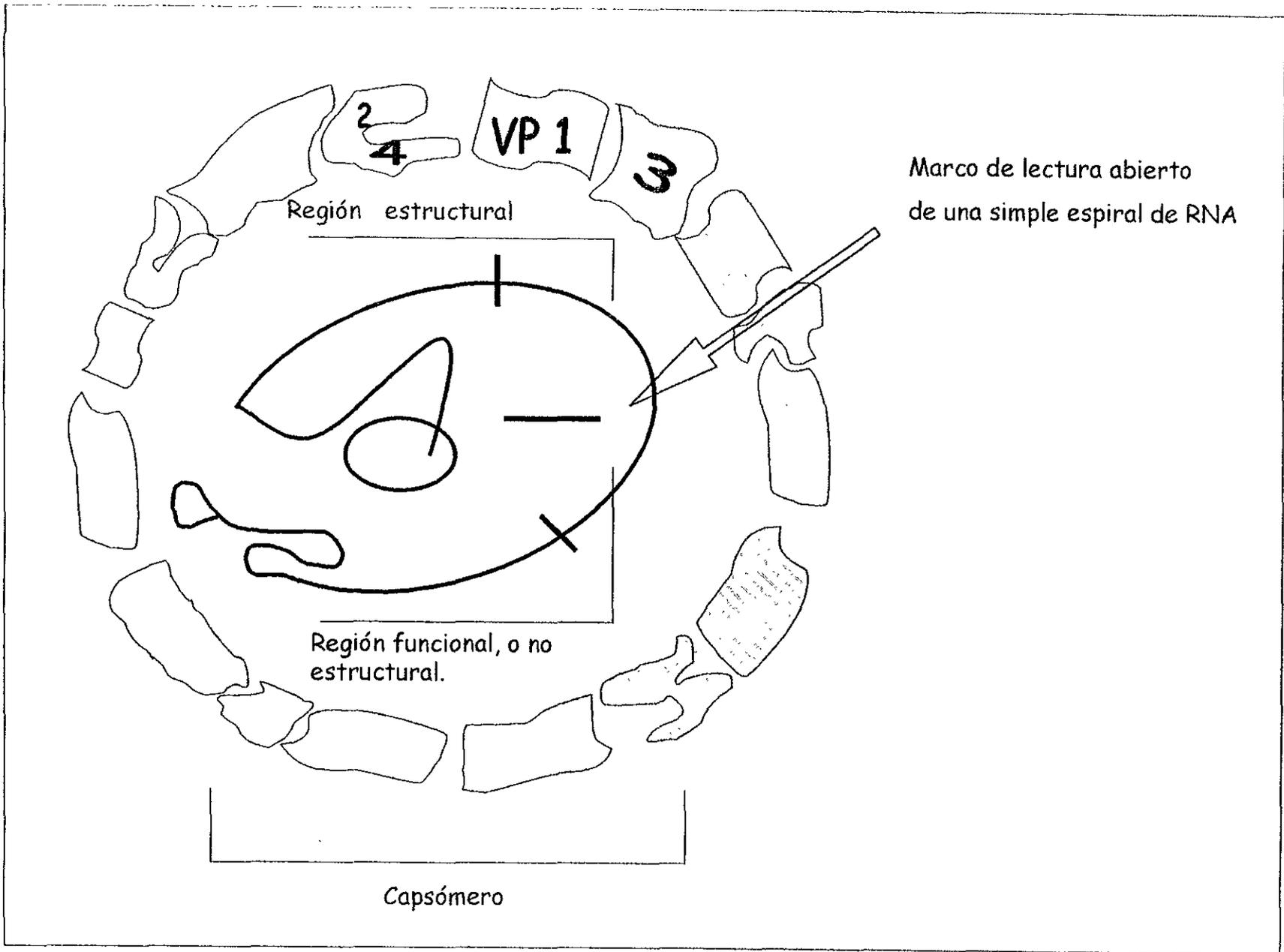


Figura 1.-. Representación esquemática de virus de la hepatitis A.

5.- MANIFESTACIONES CLINICAS.-

Generalmente el inicio de la enfermedad es súbito, y el signo más común es la fiebre (50% de los casos), acompañado de malestar general, anorexia, náusea, vómito y letargia, lo cual integra el estado de prodrómo o fase preictérica.^{5,7}

Posteriormente puede presentarse hepatomegalia que origina dolor en hipocondrio derecho, seguida de coluria, acolia e ictericia, la cual se hace evidente cuando la bilirrubina sérica excede de 2.5 a 3.5 mg/dl. Estos signos aparecen durante los primeros días de la enfermedad, aunque suelen estar ausentes al principio. En la mitad de los niños infectados hay diarrea.^{5,7}

La hepatitis viral tipo A puede comportarse como: asintomática en un 40%, anictérica en un 59%, y fulminante en un 0.5% de los casos.⁵

Las manifestaciones extrahepáticas son excepcionales; sin embargo se ha informado meningoencefalitis en algunos casos. Las manifestaciones más graves de la infección por hepatitis A se observan en individuos con enfermedad hepática subyacente por alcohol o con hepatitis crónica por otros agentes virales. Las anomalías bioquímicas (elevación de aminotransferasas a más de 1000 UI/dl, de bilirrubinas y fosfatasa alcalina) ocasionalmente persisten más de seis meses después de la infección aguda y casi nunca después de un año.⁴

Manifestaciones clínicas poco frecuentes:

Incluyen la hepatitis colestásica, que se caracteriza por ictericia persistente y evidencia de colestasis intrahepática en ausencia de lesión hepatocelular grave. El mecanismo de esta respuesta a la infección por el virus A se desconoce pero probablemente tenga una base inmunológica.⁴

Otra evolución clínica poco común es la presencia de una recaída, en la que se observa un segundo pico de elevación de aminotransferasas dos a tres meses después de la presentación inicial; se atribuye a una nueva replicación viral. Se ha descrito también que la infección por el HAV puede desencadenar el inicio de una hepatitis autoinmunitaria en sujetos genéticamente susceptibles.⁴

5.- MANIFESTACIONES CLINICAS.-

Generalmente el inicio de la enfermedad es súbito, y el signo más común es la fiebre (50% de los casos), acompañado de malestar general, anorexia, náusea, vómito y letargia. lo cual integra el estado de prodrómo o fase preictérica.^{5,7}

Posteriormente puede presentarse hepatomegalia que origina dolor en hipocondrio derecho, seguida de coluria, acolia e ictericia, la cual se hace evidente cuando la bilirrubina sérica excede de 2.5 a 3.5 mg/dl. Estos signos aparecen durante los primeros días de la enfermedad, aunque suelen estar ausentes al principio. En la mitad de los niños infectados hay diarrea.^{5,7}

La hepatitis viral tipo A puede comportarse como: asintomática en un 40%, anictérica en un 59%, y fulminante en un 0.5% de los casos.⁵

Las manifestaciones extrahepáticas son excepcionales; sin embargo se ha informado meningoencefalitis en algunos casos. Las manifestaciones más graves de la infección por hepatitis A se observan en individuos con enfermedad hepática subyacente por alcohol o con hepatitis crónica por otros agentes virales. Las anormalidades bioquímicas (elevación de aminotransferasas a más de 1000 UI/dl, de bilirrubinas y fosfatasa alcalina) ocasionalmente persisten más de seis meses después de la infección aguda y casi nunca después de un año.⁴

Manifestaciones clínicas poco frecuentes:

Incluyen la hepatitis colestásica, que se caracteriza por ictericia persistente y evidencia de colestasis intrahepática en ausencia de lesión hepatocelular grave. El mecanismo de esta respuesta a la infección por el virus A se desconoce pero probablemente tenga una base inmunológica.⁴

Otra evolución clínica poco común es la presencia de una recaída, en la que se observa un segundo pico de elevación de aminotransferasas dos a tres meses después de la presentación inicial; se atribuye a una nueva replicación viral. Se ha descrito también que la infección por el HAV puede desencadenar el inicio de una hepatitis autoinmunitaria en sujetos genéticamente susceptibles.⁴

6.- DIAGNOSTICO.-

a) Historia Clínica:

El diagnóstico de hepatitis viral debe sospecharse a la luz de las manifestaciones clínicas ya referidas y de los antecedentes epidemiológicos disponibles tales como: área geográfica, edad, contacto con enfermo de hepatitis o con material contaminado, etcétera.^{4,8}

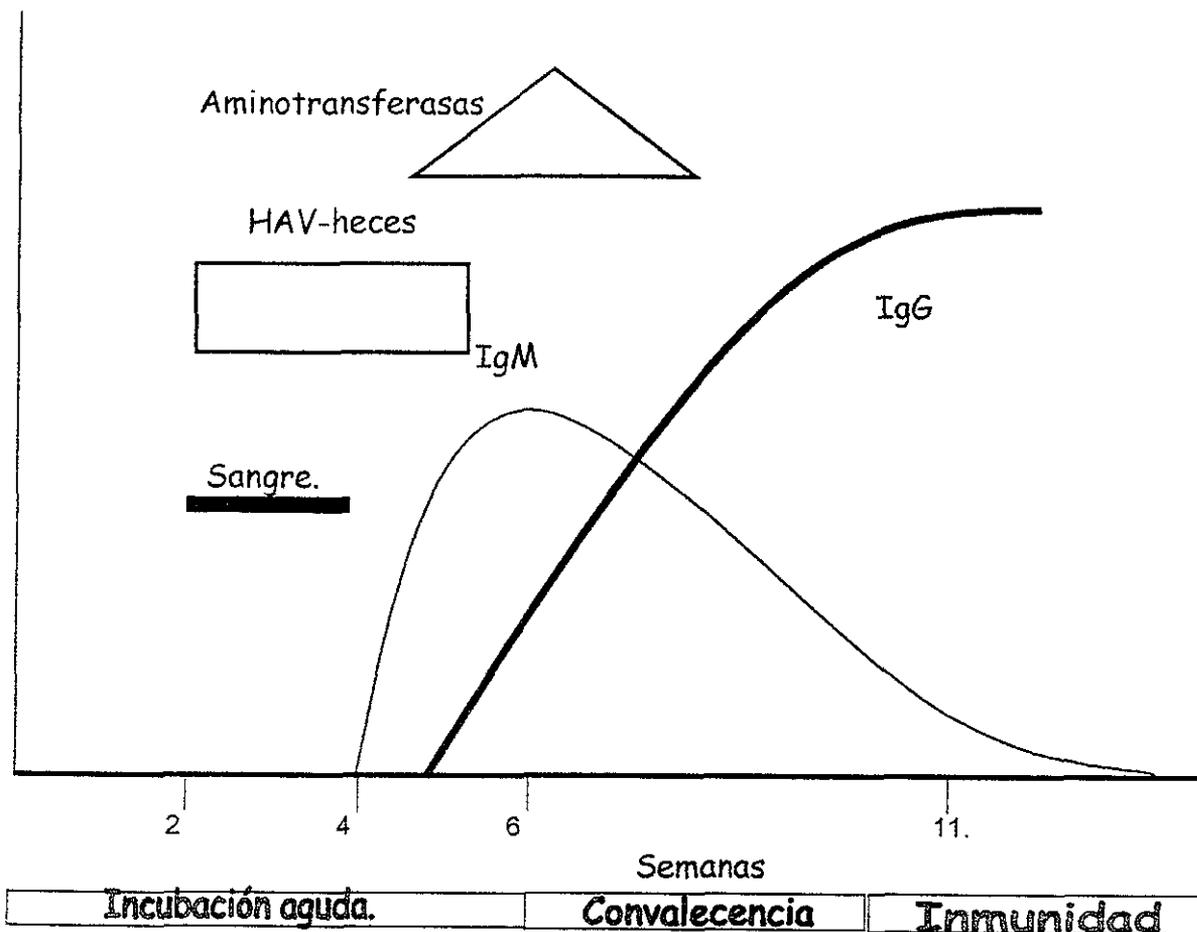
b) Pruebas bioquímicas:

Una vez realizada una historia clínica completa prosigue la realización de pruebas bioquímicas que aunque no son específicas, nos orientan hacia un daño hepatocelular. Estas pruebas incluyen la determinación de aminotransferasas: aspartato aminotransferasa (AST) y la alanín aminotransferasa (ALT); así como la determinación de las bilirrubinas, las cuales se elevan a expensas de la fracción directa. Las primeras se elevan generalmente entre 200 a 1000 mU/ml.^{4,9}

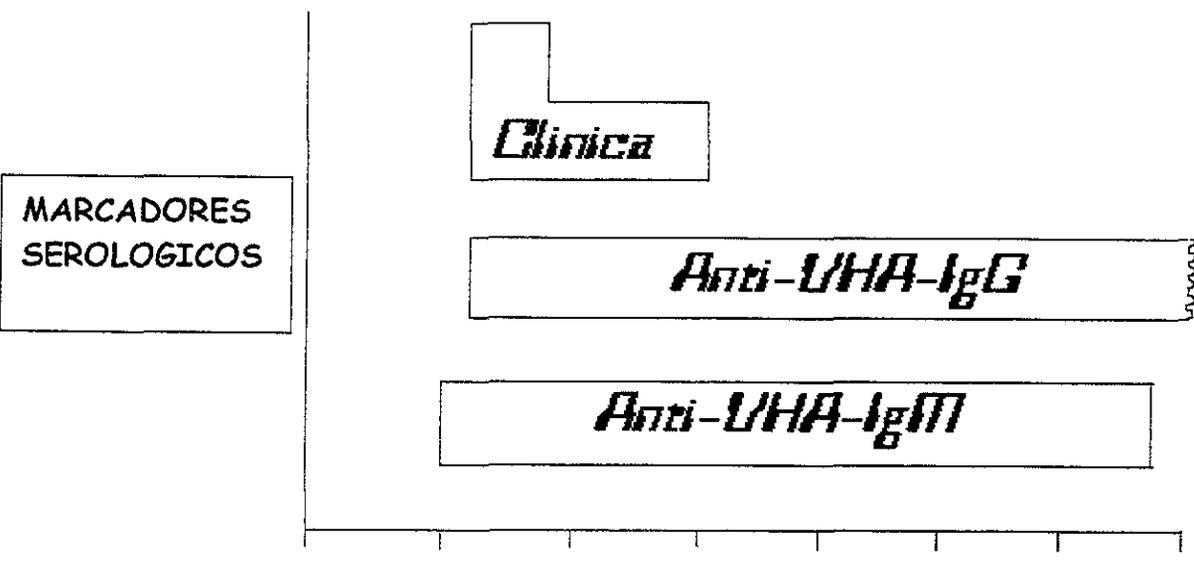
El diagnóstico preciso del tipo de hepatitis en cualquier paciente se considera hoy día una verdadera necesidad; por lo que, el entendimiento y la interpretación de los diversos marcadores serológicos virales constituyen un aspecto fundamental en el estudio de la hepatitis viral.^{4,9,10}

c) Pruebas serológicas:

El diagnóstico de la hepatitis A se basa en la determinación de anti-HAV. La base para su diagnóstico es la identificación de IgM anti-HAV en el suero. Esta prueba es positiva desde el inicio de los síntomas y suele permanecer positiva durante aproximadamente cuatro meses. Sin embargo, algunos pacientes han mostrado cifras bajas de IgM anti-HAV durante más de un año después de la infección inicial. También es positivo anti-HAV total al comienzo de la enfermedad. El anti-HAV total es la mezcla de IgG, IgM e IgA anti-HAV. Conforme se resuelve la hepatitis aguda, la IgG anti-HAV se convierte en la mayor parte de anti-HAV total. La IgG anti-HAV suele permanecer de por vida y se interpreta como marcador de una infección remota. Las pruebas para HAV RNA se limitan casi exclusivamente a la investigación. La evolución de estos marcadores serológicos se describen en las gráficas 1 y 2.



Gráfica 1: Curso de la hepatitis viral tipo A.



GRAFICA 2

0 1 2 3 4 5 6 7 (meses)

EVOLUCION SEROLOGICA DE LA HEPATITIS VIRAL TIPO A.

7.- TRATAMIENTO.-

Realmente no existe un tratamiento específico para la hepatitis viral tipo A, esto nos confirma que las medidas de prevención son determinantes en el control de esta enfermedad infectocontagiosa.

Así tenemos que ante la hepatitis tipo A, cuya evolución se autolimita, el manejo esta encaminado a ofrecer medidas generales como el reposo, del cual nadie objeta que sea útil para este tipo de pacientes, sin embargo, se acepta actualmente que se debe guardar una conducta liberal al respecto; así mismo la restricción absoluta de grasas y proteínas de la dieta ya no es vigente para la mayoría de los autores, por lo que también dependerá de la tolerancia a la vía oral del paciente y del estado metabólico del mismo.^{5,7}

Como ya se comento, el porcentaje de hepatitis fulminante por el virus tipo A es muy bajo; no obstante como es el tipo de hepatitis viral más frecuente en nuestro país dicho porcentaje puede incrementar, por lo que no puede pasar desapercibida, ya que la mortalidad por esta complicación es hasta del 70%. Ante esta situación hay que brindar un tratamiento de apoyo; de acuerdo a las funciones de síntesis, secreción, y excreción del hígado; siendo el objetivo principal reducir la cantidad de productos nitrogenados y aminos biógenas que ingresan del intestino a la circulación portal, y que al no poder ser metabolizados en el hígado lesionado, se estima sean factores importantes en la encefalopatía hepática. Lo anterior se intenta lograr con la restricción o supresión de las proteínas de la dieta, favoreciendo su eliminación por tubo digestivo y disminuyendo la flora bacteriana que interviene en su producción; todo esto aunado a un aporte adecuado de soluciones glucosadas para evitar hipoglucemia; según el caso se requerirá transfusión sanguínea o de sus derivados, el uso de vitamina k puede no ser útil, dada la necrosis masiva hepática y la ausencia de sustrato para ser metabolizada.^{8,11}

Los corticoesteroides se han utilizado ampliamente en hepatitis fulminante, pero los resultados son contradictorios, ya que no se ha demostrado su eficacia.^{9,11}

8.- PROFILAXIS.

A) MEDIDAS HIGIENICAS.-

- Evitar la transmisión fecal-oral:
 - Manejo adecuado de las aguas residuales.
 - Potabilización del agua de consumo.
 - Exclusión de alimentos altamente infecciosos.
- Educación sanitaria:
 - Lavado de manos escrupuloso.
 - Esterilización apropiada de utensilios para la ingestión de alimentos.
 - Eliminación de fómites.^{4,8}

B) PREVENCION PRE-EXPOSICION.-

- Aplicación de 1 dosis de gamaglobulina sérica GGS (0.02 ml/kg. IM) a:

Personas viajeras o que trabajan en áreas donde esta enfermedad sea altamente endémica. A las personas que viajan constantemente a zonas de riesgo, hay que considerar la realización de un examen anti-HAV, y de esta manera evitar la innecesaria administración de GGS; sin embargo no esta contraindicado su uso en caso de que se detecten anti-HAV. La mayor limitación de la administración de la GGS, es la pérdida de la protección después de un tiempo relativamente corto, aproximadamente 10 a 12 semanas.^{4,8}

C) PREVENCION POST-EXPOSICION.-

Los contactos de personas con hepatitis A deben ser protegidos con una dosis única de GGS, lo antes posible, después de 15 días ya no es necesaria.^{4,8,10}

JUSTIFICADA:

- Contactos domésticos o sexuales de los pacientes con hepatitis A.
- Todo el personal y los niños que asisten a guarderías en las que se haya algún caso de hepatitis.:

INJUSTIFICADA:

- Asistentes a centros escolares.
- Soldados en cuarteles.
- Trabajadores de empresas.

NOTA: excepto, cuando adquiere un carácter epidémico.

Vacuna de la hepatitis A.-

Hasta hace poco, sólo se podía utilizar la inmunización pasiva con globulina inmune para prevenir o atenuar las consecuencias de la infección por HAV. En 1978, Provust y Hilleman demostraron que las partículas inactivadas de HAV son inmunógenas, y la propagación exitosa de HAV en células diploides humanas, hicieron posible el desarrollo de vacunas vivas atenuadas y vacunas inactivadas. En febrero de 1995 se aprobó la primera vacuna contra HAV para ser distribuida en Estados Unidos (Havrix-Smithkline Beecham). Actualmente se cuenta también con otra vacuna hecha de virus inactivados de hepatitis A (Merck).¹¹ Para la elaboración de las vacunas, los laboratorios utilizan diferentes cepas, tales como: MRC-5, CR326F⁷ y MM175. La inactivación se logra por exposición al formaldehído. En cuanto a su eficacia, la respuesta a la vacuna se evalúa al cuantificar el título de anticuerpos contra HAV: en niveles mayores de 20 mUI/ml brinda protección; en 99% de niños que recibieron dos dosis, mostro seroconversión con títulos de 3000 a 4000 mU/ml después de un mes. La presencia de anticuerpos específicos se manifestó incluso dos semanas después de la inmunización. Se desconoce la duración de la protección, sin embargo se requiere la aplicación de un refuerzo a los y 12 meses después para brindar un período mayor de protección.^{4,11}

La dosis recomendada de vacuna contra hepatitis A en niños, es de 360 U por vía intramuscular, en dos inyecciones iniciales separadas por mes de diferencia, a las que seguirá una dosis de refuerzo seis a doce meses después de la primera inyección.^{2,4}

La inclusión de esta vacuna en el programa de vacunación obligatorio permitira en un futuro erradicar este tipo de infección.

Recomendaciones para el uso preexposición de la vacuna de la hepatitis A:

- Personas que viajan o trabajan en países en donde el virus de la hepatitis A es endémico.
- Varones homosexuales.
- Usuarios de drogas por vía intravenosa.
- Personas con hepatopatía crónica.
- Personas con riesgo ocupacional de infección.¹⁰

9.- PRONOSTICO:

Como ya se comento la enfermedad se autolimita hacia las 4 semanas, no da lugar al estado de portador crónico, cirrosis o carcinoma hepatocelular.^{2,4}

HEPATITIS VIRAL TIPO B.

1.- ANTECEDENTES HISTORICOS.-

La hepatitis viral tipo B, a diferencia de la hepatitis A, se identificó por primera vez hace 100 años, cuando Lurman en 1835 descubrió una epidemia de icterus en trabajadores de los astilleros de Bremen; en esa época, después de un brote de viruela se llevo a cabo un programa de vacunación extenso, utilizando vacuna elaborada con linfa glicerinada de origen humano, observando que el 5% de 1289 trabajadores tuvo ictericia por varias semanas (6 semanas en promedio) después de recibir la vacuna; en contraste, no la hubo en 500 empleados nuevos que no recibieron la vacuna. A partir de esto, se infirió que muy probablemente el componente de linfa humano de la vacuna estuviera contaminado con sangre obtenida de un portador de virus de la hepatitis B, es por ello que en algún momento la hepatitis B se conoció con el nombre de enfermedad del suero, o de incubación prolongada; hoy en día se denomina hepatitis viral tipo B.^{1,2}

2.- EPIDEMIOLOGIA.-

a) Edad de presentación:

En base a las estadísticas del Sistema Unico de Vigilancia Epidemiológica en México, el grupo de edad más afectado por esta enfermedad, es el de 25 a 44 años, sin embargo ciertas situaciones que involucran factores de riesgo para el desarrollo de la misma, hace que pueda presentarse a cualquier edad.^{3,12}

b) Incidencia:

La incidencia de la hepatitis B en México, corresponde a 1 caso por cada 100,000 habitantes. Reportándose por grupos de edad, de la siguiente manera:^{3,12}

| GRUPO DE EDAD (en años) | TASA DE INCIDENCIA (por cada 100,000 hab.) |
|-----------------------------|---|
| 1 | 0.96 |
| 1 a 4 | 0.90 |
| 5 a 14 | 0.95 |
| 15 a 24 | 0.71 |
| 25 a 44 | 1.22 |
| 45 a 64 | 1.27 |

Como se puede observar, el riesgo creciente con la edad, está vinculado con los mecanismos de transmisión.

La incidencia a nivel mundial es aproximadamente del 2%.¹³

c) Distribución:

La hepatitis B, al igual que la hepatitis A, tiene una distribución mundial. Alrededor del 45% de la población mundial vive en áreas geográficas de alta endemicidad (> del 8%), 43% en áreas de endemicidad intermedia (2 a 7%), mientras que el 12% en áreas de baja endemicidad (< 2%). Considerándose Norteamérica, Europa Occidental y la República Mexicana de baja endemicidad, mientras que China de endemicidad intermedia.¹²

d) Mecanismos de transmisión:

El HBV está presente en títulos elevados en la sangre y en los exudados de los pacientes con infección aguda o crónica. Se encuentran títulos moderados en semen, secreción vaginal y saliva.

Otros líquidos corporales que no contienen sangre o suero, como la materia fecal o la orina, no son fuente de HBV.^{13,14}

Antes de la década de los 60's, se consideraba que el virus de la hepatitis B, solo se transmitía por vía parenteral, actualmente se ha demostrado que existen 3 principales formas de transmisión:^{4,14}

a) Percutánea:

- Uso de drogas endovenosas.
- Exposición a sangre o a líquidos corporales entre los trabajadores de Salud.
- Transfusiones sanguíneas.

b) Sexual.

c) Vertical.

De acuerdo a esto, se han agrupado los factores de riesgo como sigue:

- Exposición heterosexual a un contacto con hepatitis, o tener múltiples parejas (41%)
- Uso de drogas endovenosas (15%)
- Actividad homosexual (9%)
- Diseminación intrafamiliar (2%)
- Trabajadores en hospitales y laboratorios de diagnóstico (trabajadores de Salud (1%)

La transmisión vertical tiene gran importancia epidemiológica ya que el 40 al 60% de los niños desarrollarán hepatitis tipo B, si sus madres sufren hepatitis aguda en fase tardía del tercer trimestre de la gestación.

La presencia del antígeno e en el suero de la gestante constituye un factor predisponente para que el neonato muestre la infección por HBV, quizá porque el antígeno mencionado guarda relación con la réplica viral activa y un número más grande de partículas virales.

Se ha observado que en gestantes que producen el antígeno e, la transmisión de HBV a sus hijos se observa en 70 a 90% de los casos, en tanto que la transmisión perinatal se advierte en 10 a 40% de los casos en mujeres con negatividad de dicho antígeno. La mayoría de ellos adquieren la infección en el momento del parto (95%), pero se piensa que la cifra extraordinariamente grande de infección crónica en los recién nacidos se debe a tolerancia inmunitaria producida por el contacto in utero a los antígenos virales.^{4,13,14}

Los investigadores han propuesto que la transferencia del antígeno e in utero ocasiona delección funcional de los linfocitos T específicos contra el antígeno e, con restricción del complejo mayor de histocompatibilidad clase II en el timo fetal, que equivale a la forma en que se anulan las respuestas inmunitarias a los autoantígenos. De este modo, la exposición perinatal del feto al antígeno e contribuye a la cronicidad en el neonato que se infectó en la vida perinatal, por medio de la inactivación de la respuesta de linfocitos T que son de máxima importancia para la eliminación del virus. Por todo esto la disponibilidad de una estrategia de inmunización eficaz para prevenir la transmisión neonatal de HBV, ha dado lugar a que se vuelva universal la determinación del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (AgsHB) en embarazadas.^{4,13,14}

e) Período de incubación y contagiosidad:

El período de incubación de la hepatitis B, es largo, con un rango de 2 a 4 meses, y en raras ocasiones puede ser hasta de 6 meses.^{4,14}

3.- ETIOLOGIA.-

El virus de la hepatitis B, pertenece a la familia de virus DNA, hepatotróficos, no citopatogénicos, llamada Hepadnaviridae.⁵

Es una partícula esférica, de doble cubierta de aproximadamente 42 nm. de diámetro; la cubierta externa, incluye el antígeno superficial del virus de la hepatitis B (AgsHB), dicho antígeno circula en la sangre bajo la forma de partículas esféricas de 22nm de diámetro; o bien bajo la forma de partículas tubulares de aproximadamente 22 x 100 nm.^{4,5}

Dentro del núcleo, se encuentra el DNA, el antígeno nuclear o core (AgcHB) y el antígeno e (AgeHB), que circulan en la sangre de pacientes con replicación activa. El core, contiene una polimerasa con 3 enzimas activas: transcriptasa inversa, DNA polimerasa y RNasa H.^{4,5}

El antígeno e se encuentra como proteína soluble en la sangre de los portadores del HBV y guarda relación con la viremia masiva. La función de esta proteína aún es incierta; es una proteína viral no estructural innecesaria para la infectividad del HBV. Su relación con la viremia masiva puede ser secundaria a la inducción de inmunotolerancia parcial.⁴

El DNA es una molécula circular de doble cadena, cuyo genoma contiene aproximadamente 3200 nucleótidos, se han identificado 4 regiones que contienen las secuencias de genes que codifican 7 proteínas estructurales del virus.^{4,5}

El gen S y la región pre-S, codifican para 3 antígenos: grande, mediano y pequeño del antígeno de superficie.

El gen C y la región pre-C, codifican para 2 productos: el antígeno nuclear (core) y el antígeno e.

El gen x, es una proteína de 154 aminoácidos que probablemente tiene una función reguladora, aunque puede ser también un componente del virus. Actúa invitro como activadora de la transcripción.^{4,5}

El gen P, codifica la DNA polimerasa, que es una enzima que repara el DNA y que tiene actividad de transcripción inversa, que es un mecanismo de replicación viral. Así el DNA se produce a partir de un precursor RNA. Esta diversidad de componentes estructurales y funcionales se representan en la figura 2.^{4,5}

Los genomas de los diferentes hepadnavirus son similares y estables; no suele encontrarse más del 10% de variación en la secuencia de los nucleótidos entre los HBV aislados de humanos y 60% de homología con los aislados de otras especies.^{4,5}

El HBV puede presentar mutaciones, algunas de ellas pueden ser de valor incierto y otras causan modificaciones específicas en la biología viral. Se identifican 2 mutaciones principales: modificaciones del AgsHB, que pueden alterar el reconocimiento inmunológico del virus; y modificaciones de la región pre-C del DNA-HBV que son incapaces de expresar el péptido que regula la secreción del AgeHB.⁴

4.- FISIOPATOGENIA.-

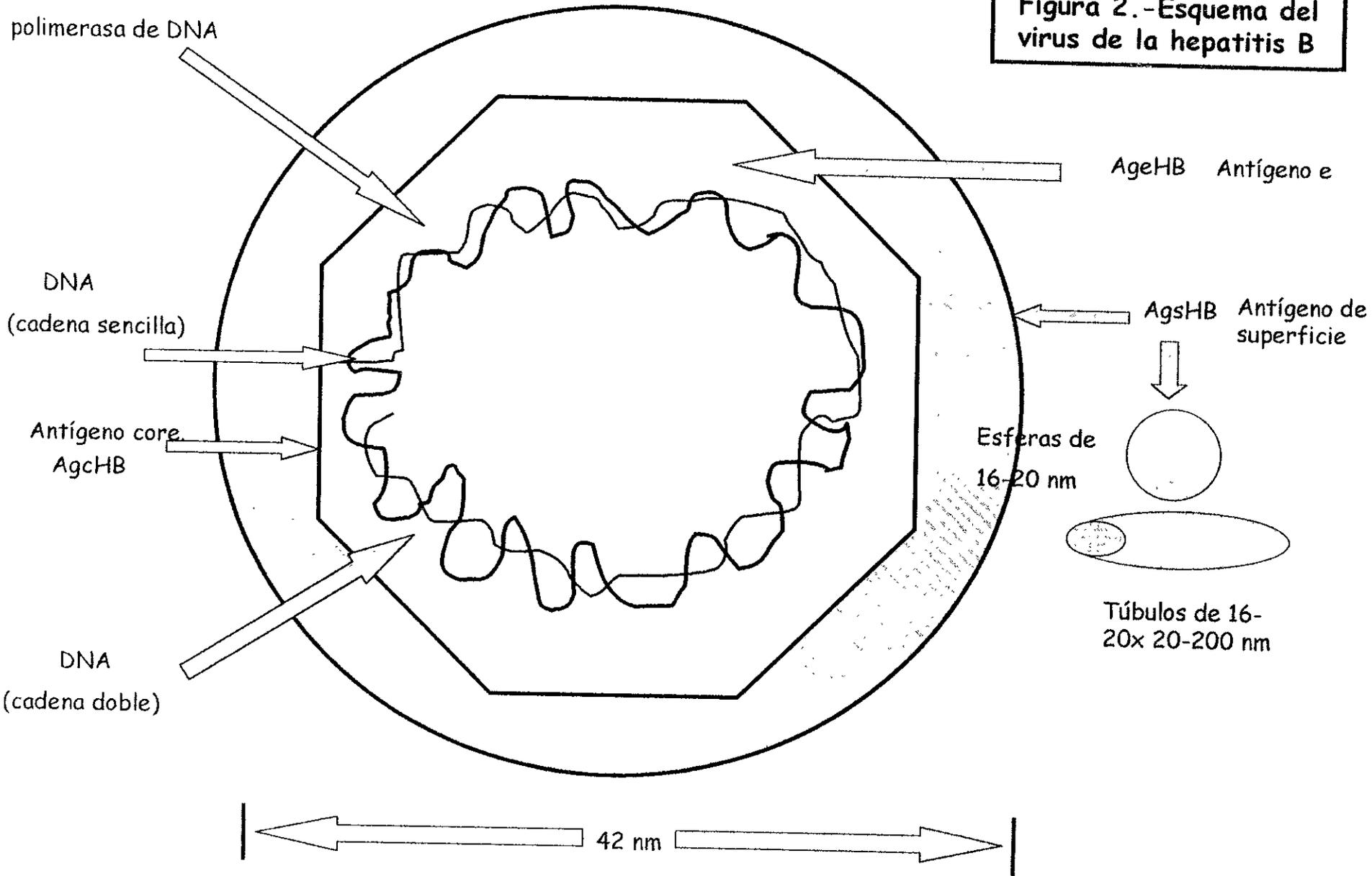
La replicación ocurre por una sola vía que involucra la transcripción inversa. El tropismo de HBV por los hepatocitos parece estar determinado por efecto de elementos reguladores del genoma. El daño hepático es mediado inmunológicamente por linfocitos Tcitotoxicos CD8, los cuales predominan en las células mononucleares infiltradas en el hígado. Así mismo la inmunidad a la infección es neutralizada por anticuerpos dirigidos exclusivamente al HBsAg.¹¹

El genoma del HBV es notablemente compacto, por lo que hace uso de mecanismos especiales para realizar la traducción y transcripción de 4 genes: S,C,P y X; mientras que la transcripción ocurre en el núcleo, la replicación del genoma se lleva a cabo en el citoplasma.^{5,11}

El virión ataca al hepatocito por medio de una proteína pre-S1 y penetra por endocitosis mediante receptores, enseguida remueve la envoltura y el genoma viral es liberado. El DNA es tan corto que le permite circularse, siendo esta forma circular cerrada el modelo para la transcripción por la RNA polimerasa.⁵

El virus se replica masivamente en el hígado y quizá también en otras células como monocitos y linfocitos, después de un período silencioso que puede durar hasta 7 meses.⁴

Figura 2.-Esquema del virus de la hepatitis B



5.- MANIFESTACIONES CLINICAS.

La mayoría de las infecciones por el HBV son asintomáticas, particularmente en niños, pero cerca de 1/3 de adultos son de la variedad icterica.⁵

El curso de la hepatitis viral aguda es convencionalmente dividida en 3 fases: después de un largo período de incubación (6-20 semanas):

1.- PREICTERICA (PRODROMOS).

2.- ICTERICA.

3.- CONVALESCENCIA.

Fase preictérica: inicia con malestar general, letargia, anorexia y comúnmente náusea, vómito y dolor en hipocondrio derecho. Una minoría de pacientes desarrolla en esta fase un tipo de enfermedad del suero, caracterizada por fiebre, urticaria y poliartritis. Su duración es de 2 días a 2 semanas.⁵

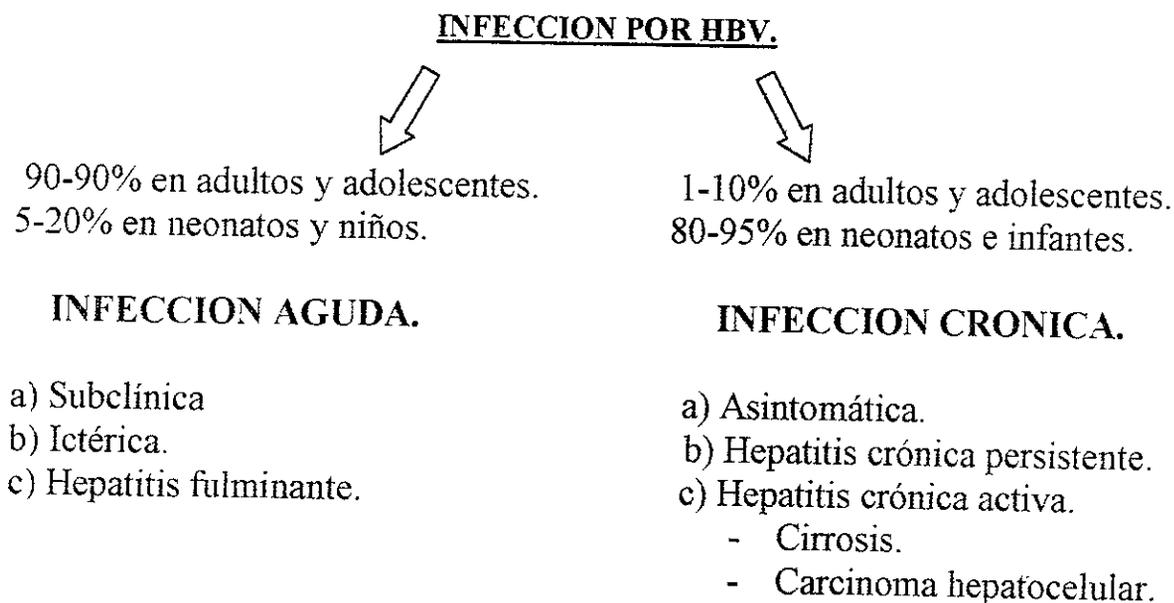
Fase icterica: comienza con bilirrubinuria, seguida de palidez e ictericia. Su duración es variable. Menos del 1% de los casos ictericos desarrollan hepatitis fulminante, otros más se recuperan con una completa regeneración del daño hepático entre 2 y 3 meses. Sin embargo, algunos progresan a infección crónica, los cuales pueden presentar la forma de un estado de portador asintomático (antigenemia HBs persistente, por lo menos 6 meses); o bien a hepatitis crónica activa causando daño hepático progresivo, lo cual puede llevar a cirrosis y/o hepatocarcinoma primario.

Una proporción de los pacientes con hepatitis crónica persistente o hepatitis crónica activa desarrollan manifestaciones de la enfermedad del suero, poliartritis nodosa y glomerulonefritis membranoproliferativa, siendo las 2 últimas las más comunes. En el esquema 1 se muestra el curso clínico de la hepatitis viral tipo B.⁵

El curso típico del portador del HBV se divide en fase de baja y alta replicación, así tenemos que en la fase de replicación alta o fase productiva, el hígado es el gran soporte de la replicación viral, encontrándose en títulos muy altos: HBsAg, DNA viral y HBeAg. En contraste a la fase de replicación baja, la cual se caracteriza por bajos títulos de HBsAg, niveles extremadamente bajos de DNA, y ausencia de HBeAg, pero la presencia de anti-HBe.⁵

Algunos portadores crónicos tienen muy mal pronóstico para desarrollar rápidamente enfermedad hepática progresiva, mientras que otros tienen mejor pronóstico. Algunos portadores crónicos del HBV pueden tener un número de seroconversiones abortivas en algún momento.^{5,15}

Fase de convalecencia: ésta puede ser larga, presentándose con malestar general, y fatiga.



Esquema 1: simplificación de la evolución clínica de la hepatitis viral tipo B.⁵

6.- DIAGNOSTICO.-

En el diagnóstico de la hepatitis por HBV, las pruebas serológicas tienen un papel preponderante, sin embargo, la historia clínica completa, aunada a la epidemiología, así como otras pruebas diagnósticas son empleadas para la realización del mismo.⁵

Las pruebas bioquímicas de rutina de la función hepática distinguen la hepatitis viral de la no viral (obstructiva, tóxica).

Característicamente, los niveles séricos de transaminasas están marcadamente elevadas (5 a 100) veces en la hepatitis viral aguda sintomática. La aspartato aminotransferasa (AST) y la alanín aminotransferasa (ALT), se elevan simultáneamente al inicio del período de incubación llegando a su pico cerca de la aparición de la ictericia, revirtiendo gradualmente a lo normal hacia los 2 meses siguientes.^{5,17}

La bilirrubina sérica puede subir hasta 25 veces dependiendo de la gravedad del caso, aunque puede seguir un curso de hepatitis viral anictérica.¹⁷

El HBV puede ser aislado en chimpancés, pero no cultivado en hepatocitos humanos, por lo que el aislamiento del HBV, mediante cultivo es impracticable como rutina diagnóstica.¹⁷

Los métodos serológicos son la base para el diagnóstico de la hepatitis B y de la diferenciación de las diversas formas clínicas de la hepatitis B.

No obstante algunos tipos de inmunoensayos se utilizan con buenos resultados, el más usado y el más sensible es el radioinmunoensayo (RIA) y el inmunoensayo enzimático (EIA). Existen 6 marcadores, todos encontrados en el suero, son de particular importancia clínica: HBsAg., HBV DNA, HBeAg., anticuerpo anti HBsAg., anti-HBe y anti-HBc.⁵ En la gráfica 3 se observa el comportamiento de cada uno de ellos, a lo largo de la evolución.

INFECCION AGUDA:

Caracterizada por la aparición de HBsAg. en sangre 1 o 2 meses después de la infección; llegando a su pico un poco antes al desarrollo de síntomas, desapareciendo gradualmente coincidiendo con la baja de los niveles de transaminasas.¹⁸

Como ya se comentó, la hepatitis B puede tener una evolución crónica, por lo que continúan detectándose en la sangre AgHBs así como los marcadores que indican replicación del VHB. La persistencia de la replicación del VHB es variable. Cuando cesa, desaparece de la sangre el ADN del virus, la ADN polimerasa y el AgHBc, aunque continúa detectándose AgHBs. Esta situación de interrupción de la replicación vírica constituye el estado de portador sano.^{15,18}

La persistencia de AgHBs se atribuye a la síntesis continua del antígeno por los hepatocitos debido a la integración del gen del VHB que codifica para la proteína en el genoma del portador. Dichas respuestas serológicas se muestran en la gráfica 3.^{4,15}

INFECCION CRONICA: es caracterizada por la persistencia de HBsAg. por lo menos 6 meses, pero frecuentemente por años o para toda la vida. Ante una antigenemia persistente HBs, anti-HBs es usualmente no encontrado libre, pero en un 10% de portadores en bajos valores con HBsAg, Anti HBc aumenta a muy altos títulos y persiste de por vida.⁵

HEPATITIS CRONICA ACTIVA: esta se distingue de un portador asintomático por la progresión del daño hepático, indicada por la elevación continua de los niveles de transaminasas y la evidencia histológica de la biopsia hepática. La persistencia del DNA del HBV, polimerasa viral, HBcAg, y viriones que implica multiplicación viral activa, alta infectividad, y daño hepático progresivo, lo característico de la fase alta de replicación. En contraste, anti-HBe, lo cual se desarrolla solo después de la desaparición de HBeAg y los niveles enzimáticos declinan, indican un estado portador prolongado característico de una fase baja de replicación.^{5,18}

El DNA viral y el AgHBc aparecen casi al mismo tiempo que el HBsAg., pero desaparece muy súbitamente, cuando los síntomas y los niveles de enzimas llegan a su pico máximo. El primer anticuerpo detectado es el anti-HBc, éste usualmente aparece antes del desarrollo de los síntomas, aumenta rápidamente y persiste indefinidamente. Anti-HBs, no será detectado hasta que HBsAg. haya sido eliminado y la recuperación sea completa (usualmente en un año); algunas veces un periodo de ventana durante el cual ni HBsAg. ó anti-HBs son detectados, siendo anti-HBc el único marcador positivo en la infección.⁵

RESPUESTA SEROLOGICA A LA INFECCION.-

Durante el período de incubación, aparecen en la sangre: AgHBs, AgHBe, ADN del VHB y actividad ADN polimerasa. Los títulos de estos marcadores víricos aumentan progresivamente hasta la aparición de los síntomas y la elevación de las transaminasas, para luego decaer:

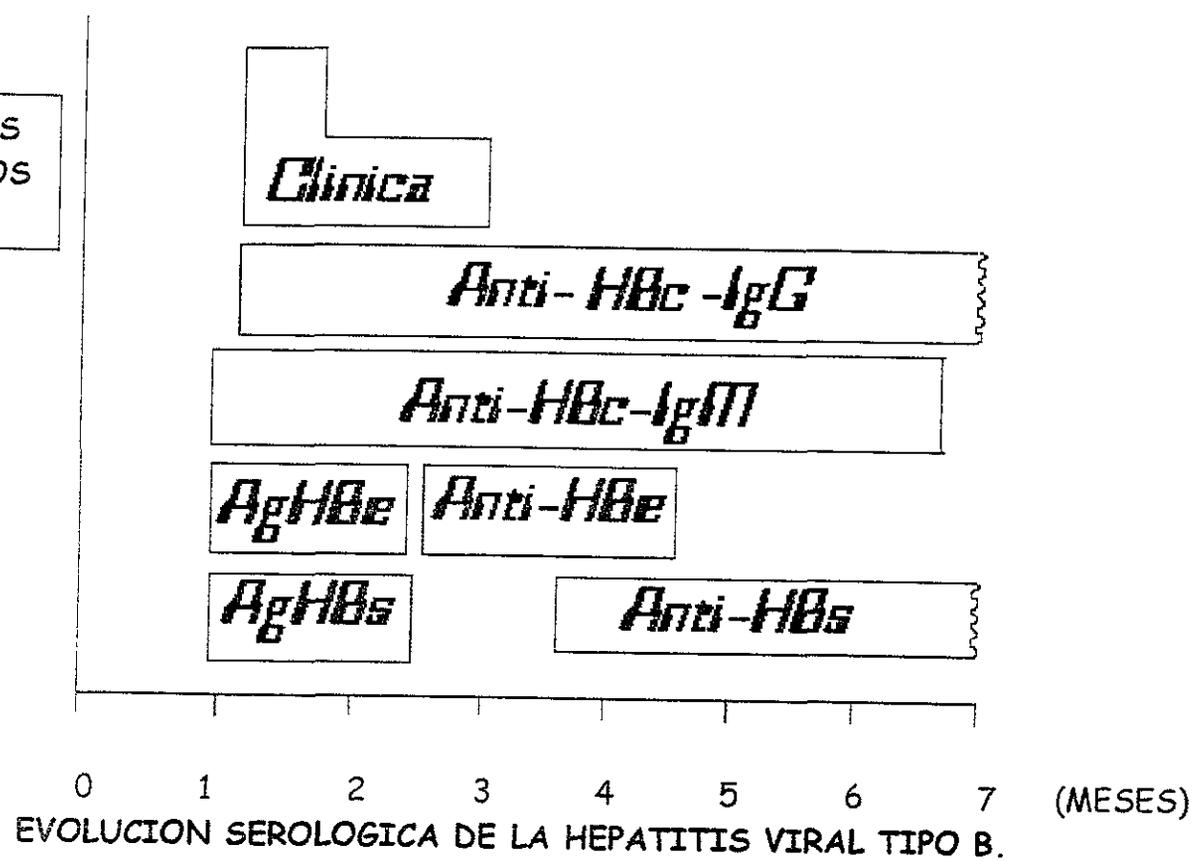
Nota: nunca se detecta AgHBc libre en suero, ya que esta cubierto por la envoltura de AgHBs.

Si la infección sigue un curso favorable hacia la curación, el AgHBe, el ADN del VHB y la ADN polimerasa, se vuelven indetectables semanas antes que desaparezca el AgHBs. Cuando el AgHBe desaparece de la sangre, entonces puede detectarse su anticuerpo correspondiente (anti-HBe), momento en que se considera que ha finalizado el período de replicación del virus.

Simultáneamente con la presentación de los primeros síntomas aparecen en la sangre anticuerpos contra el AgHBc (Anti- HBc) de clase IgM e IgG. Los primeros persisten en las infecciones autolimitadas (3-12 meses) y acaban por hacerse indetectables, mientras que los segundos persisten durante toda la vida.

El anticuerpo contra el AgHBs (Anti-HBs) no suele detectarse inmediatamente después de la desaparición del AgHBs, sino semanas mas tarde, de modo que existe un período después de la resolución de una hepatitis B durante el cual no se detecta ninguno de los 2 marcadores, dicho período, se determina período de ventana.¹⁸

MARCADORES
SEROLOGICOS



GRAFICA 3

Marcadores serológicos de la infección por hepatitis B.⁵

| Condiciones clínicas | Marcadores serológicos ^a | | | | | | |
|--------------------------|-------------------------------------|----------|-------------------|-----------------|-------|----------|----------------|
| | HBsAg | Anti-HBs | Total Anti-HBc | IgM Anti-HBc | HBeAg | Anti-HBe | Viral DNA |
| Hepatitis aguda | + | - | + | ++ | + → - | - → + | + |
| Hepatitis crónica activa | + | - | + | + | + | - | + |
| Estado de portador | + ^b | - | + | - ^c | - | + | - ^d |
| Infección pasiva | - | + | + | - | - | + → - | - |
| Inmunización pasiva | - | + | - | - | - | - | - |

a. transición en el curso de un estado a otro.

b. persiste por mas de 6 meses

c. títulos bajos

d. muy bajos títulos

7.- TRATAMIENTO.-

Como ya se comento, la hepatitis B es de evolución progresiva que trae como consecuencia las complicaciones de la hepatopatía terminal, la cual esta muy relacionada al carcinoma hepatocelular; además las personas con hepatitis B crónica son reservorios de infección y constituyen una amenaza potencial a la salud pública; por lo que es importante reconocer a este tipo de pacientes que pueden beneficiarse con el tratamiento aprobado en la actualidad por la FDA.^{8,10}

El interferón alfa se ha estudiado mucho para el tratamiento de la hepatitis B crónica, y es el único medicamento aprobado; numerosas pruebas clínicas han demostrado la eficacia de éste inmunomodulador en este tipo de pacientes.⁸

Aproximadamente, el 37% de los pacientes sometidos a esta terapia, a dosis de 5 millones de U.I. diarias, vía subcutánea por 16 semanas, ó 10 millones 3 veces por semana; perdieron el HBV-DNA y el antígeno de superficie se hizo negativo del 8 a 12%, sin embargo, en seguimientos a largo plazo, cerca del 65% de los enfermos que perdieron al principio la replicación viral durante la terapia, después perdieron el HBsAg.; esto sucedió de 3 a 5 años después del final del tratamiento con el interferón. Es decir que la reacción a éste parece ser bastante durable, lográndose una resolución completa de la infección en la mayoría de los pacientes que reaccionan inicialmente al tratamiento.^{10,19}

SELECCIÓN DE PACIENTES Y VIGILANCIA DURANTE EL TRATAMIENTO.

Las indicaciones y contraindicaciones del tratamiento con interferón para la hepatitis B crónica, son las siguientes:^{19,20}

Indicaciones:

Hepatitis crónica con duración mínima de 6 meses (ALT anormal, HBsAg +)
Prueba de replicación viral activa (HBeAg + , HBV DNA +).

Contraindicaciones:

Cirrosis descompensada

Ascitis

Hemorragia por varices esofágicas

Disfunción de síntesis hepática

Albúmina (> 1 500 ml.)

Trombocitopenia (< 75 000 ml.)

Otros

Enfermedades autoinmunitarias concurrentes

Abuso activo de drogas y alcohol

Trastorno psiquiátrico mal controlado.

Antes de comenzar el tratamiento con interferón, es importante determinar las cifras basales de ALT y HBV DNA en cada enfermo, y hacerles cuantificaciones de aminotransferasas, biometría hemática cada 1 a 2 semanas durante el 1er. mes de tratamiento, y después cada mes, y por lo menos 6 meses posteriores al final de éste.¹⁹

Los resultados se han clasificado en **reacción parcial** que implica una disminución transitoria de ALT y de HBV DNA; y una vez que se suspende el tratamiento ambos pueden regresar a las cifras anteriores al tratamiento.¹⁹

La **reacción sostenida**, es la meta primaria del tratamiento con interferón que causa la pérdida de los marcadores de replicación viral y se observa aproximadamente en un 40% de los pacientes tratados; mientras que la elevación de la aminotransferasa se presenta en un 60 a 70% de los casos, hecho que coincide con la pérdida de HBeAg y el desarrollo de anti-HBe; se cree que esta exacerbación de la aminotransferasa es la consecuencia de la depuración de hepatocitos infectados con HBV mediada por mecanismos inmunitarios, por lo que debe continuar el tratamiento, con lo cual los valores de ALT regresan a lo normal.¹⁹

Otro de los resultados obtenidos es la **reacción completa** que se caracteriza por todos los hechos recién mencionados y la pérdida subsecuente de HBsAg.¹⁹

Por otro lado, no hay que olvidar los efectos colaterales del interferón; así tenemos que la mayoría de los pacientes experimentan síntomas que semejan la influenza como fiebre, calofríos, mialgias y cefalea 4 a 8 horas después de la 1ra aplicación de interferón, también pueden aparecer síntomas colaterales tardíos, entre los mas comunes se encuentran fátiga, mialgias, náuseas, anorexia y pérdida de peso; en la mayoría de los pacientes hay supresión de la médula ósea. Alrededor del 15% manifiesta efectos psicológicos como angustia, depresión e irritabilidad, hasta intentos suicidas.¹⁹

Así también el interferón puede inducir fenómenos autoinmunitarios hasta en un 50% de los casos. Tales efectos colaterales se agrupan como sigue:¹⁹

Generales

- Síntomas tipo influenza

- Fatiga

- Malestar general

- Mialgias

- Náuseas

- Anorexia

- Perdida de peso

Hematológicos

- Supresión de médula ósea (leucopenia, trombocitopenia)

Neuropsiquiátricos

- Irritabilidad

- Dificultad para concentrarse

- Depresión

Autoinmunitarios

- Hipotiroidismo o hipertiroidismo

- Formación de anticuerpos.

El interferón no es eficaz en todos los pacientes, y tomando en cuenta los efectos colaterales que origina, es importante elegir adecuadamente a los candidatos a dicho tratamiento, para esto puede ser útil la identificación de variables predictivas antes del tratamiento.. tales como las cifras bajas de HBV DNA y altas de ALT que son predictores fuertes de la reacción a la terapéutica; otros factores relacionados son la ausencia de anticuerpo al HIV, sexo femenino, y una duración corta de la hepatitis.¹⁹

Por otra parte, la novedad en la terapéutica de la hepatitis B, es la potente actividad antiviral de los análogos de nucleósidos, mediante la inactivación de la enzima transcriptasa inversa. Entre estos medicamentos se encuentra la lamivudina aprobada por la FDA, al utilizarse durante 3 meses, produce una inhibición rápida y completa de HBV DNA en la mayoría de los pacientes.¹⁹

Existen otros enfoques interesantes dirigidos al tratamiento de la hepatitis B crónica que utilizan los conocimientos de patogenia inmunológica, pero están en etapas tempranas de su desarrollo.^{5,19}

8.- PROFILAXIS.-

A) MEDIDAS HIGIENICAS:^{4,11}

- Limitar la difusión del virus por vía sexual y parenteral.
- Examen sistemático del AgHBs en los donadores de sangre, y la eliminación de las unidades positivas.
- Evaluación cuidadosa para la administración de sangre o productos sanguíneos, de tal manera que el beneficio justifique el riesgo.
- Uso de material punzocortante desechable.
- Campañas de educación sanitaria en las enfermedades de transmisión sexual.

B) INMUNIZACION.-

1.- ACTIVA:

Vacuna de la hepatitis B.- La disponibilidad de una vacuna de la hepatitis B elaborada a principios de los años 80's, a partir del plasma humano de portadores de AgHBs y actualmente mediante técnicas de ingeniería genética, ha permitido afrontar con éxito la prevención de la hepatitis B. Todas las vacunas contra VHB son productos inactivados. La vacuna está constituida por AgHBs purificado y genera la formación de anticuerpos específicos (anti-HBs) que evitan la penetración del VHB en las células hepáticas después del contagio. En varios estudios se observó que las 2 vacunas recombinantes comerciales disponibles pueden diferir en su grado de inmunogenicidad, sin embargo en estudios comparativos actuales entre la Smithkline y la Merck se encontró que los índices no eran significativamente diferentes, concluyendo que ambos grupos de vacunas recombinantes contra la hepatitis B eran seguras e inmunogénicas.⁸

Inmunización universal de niños:

La vacuna contra la hepatitis B se usa extensamente por todo el mundo, desde que se autorizó en noviembre de 1981, por lo que queda incorporada al programa de desarrollo de inmunizaciones de la ONU.^{4,8}

Posología:

- 1) 3 dosis de 20 microgramos: 0, 1, 6 meses IM.
- 2) 4 dosis de 20 microgramos: 0, 1, 2 y 6 meses IM (inmunocomprometidos).

Nota: no se recomienda el uso sistemático de dosis de refuerzo de la vacuna en pacientes inmunocomprometidos.

Resultados:

- 1ra. dosis: pequeña proporción de los vacunados producen antiHBs a títulos bajos.
- 2ª. dosis: 80% responden, sin embargo aún con títulos bajos.
- 3ra. dosis: 95% responden, con títulos adecuados.

Se ha confirmado la protección en un lapso de 5 a 7 años de edad. En la actualidad se recomienda que los niños entre 11 y 12 años de edad reciban nuevamente la vacuna si fueron vacunados en la infancia.

Todos los individuos que desarrollan títulos de anti-HBs superiores a 10mUI/ml quedan completamente protegidos. Aproximadamente el 5% de personas no responden a la vacuna, dicha situación esta asociada a diversas variables, tales como: la edad, el estado inmunológico, y el sitio de aplicación, entre otros. Así mismo, se ha observado que los enfermos con hepatitis B crónica no reaccionan a la vacuna, por todo esto se han desarrollado estrategias para reforzar la capacidad de reacción en los receptores de la misma, entre ellas el uso de interferon e interleucina 2, que son inmunocoadyuvantes; aparentemente con buenos resultados.^{4,8}

Efectos secundarios:

- Son infrecuentes.
- Breves molestias en el sitio de inyección.
- No teratogénica.

2.- PASIVA:

Para este tipo de inmunización se cuenta con la globulina inmune de la hepatitis B, la cual es preparada que contiene un elevado título de anticuerpos contra HbsAg, dicho plasma donado es protegido con anticuerpos de VIH.^{2,4,8}

Indicaciones:

- a) Exposición perinatal de un recién nacido (RN) de una madre con HBsAg positivo.
- b) Exposición accidental vía percutánea o a través de mucosas.
- c) Exposición sexual con una persona HBsAg positiva.
- d) Ante contacto íntimo en el hogar con personas HBsAg positivas.

PREVENCION DE LA INFECCION PERINATAL.-

Es necesario que se identifique en las mujeres embarazadas el HBsAg, y notificarlo al Pediatra.

La infección en los hijos de gestantes AgsHB positivas, con replicación viral activa del VHB, en el momento del parto, es del 80 a 100%; y del 85 al 90% de los niños infectados desarrollarán un estado de portador crónico; por lo tanto debe evitarse el riesgo de infección en todos los niños que nacen de mujeres AgHBs positivas, mediante la combinación de inmunización pasiva y activa, a través de la administración de 1 dosis de gamaglobulina (0.5ml. IM) en las primeras 12 hrs. de vida + la administración de vacuna, simultánea o en la 1er. semana de vida por vía IM, la segunda dosis se administrara al mes de vida y la tercera a los seis meses de edad. Los neonatos de mujeres con negatividad del antígeno de superficie pueden recibir la vacuna al nacer, después de 1 a 2 meses, y entre los 6 y 18 meses, o como otra posibilidad, entre 1 y 2 meses de vida, a los 4 meses y a los 6 a 18 meses. El retraso en la vacunación no obliga a iniciar de nuevo la serie. Se recomienda la detección serológica postinmunización al año de edad en lactantes de madres con positividad AgsHB, por que 4.8% se transforma en portadores a pesar de la vacunación apropiada y la administración de la inmunoglobulina contra hepatitis B. se ha observado que del 3 al 5% de los neonatos no responden a la vacuna.^{4, 21}

HEPATITIS VIRAL TIPO C.

1.- ANTECEDENTES HISTORICOS.-

El virus de la hepatitis C, fue identificado por clonación molecular en 1989, y se fundamentó que es el agente responsable de la mayoría de los casos de hepatitis postransfusión. Al descubrimiento de los virus responsables de la hepatitis tipo A y tipo B, y el desarrollo de las pruebas serológicas para la infección por estos virus durante 1970, trajo el reconocimiento por exclusión de un tercer tipo de hepatitis lo que llevo a conocerla como hepatitis no A - no B. el intento por identificar al virus responsable fue fallido, hasta 1980 cuando Michael Houghton del laboratorio Corporación Chiro trabajando con Daniel Bradley del laboratorio del Centro de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos identificó el antígeno viral específico asociado con la infección no A - no B. este descubrimiento trajo consigo un progreso importante que condujo al desarrollo de pruebas para el diagnóstico serológico, y una abundante información seroepidemiológica; así como el reconocimiento de la asociación con hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocélular; sin embargo aspectos inmunológicos y los mecanismos por los cuales la infección a menudo tiene una evolución crónica aún no están bien establecidos.^{1,22}

2.- EPIDEMIOLOGIA.-

a) Edad de presentación:

La edad promedio en la que se ha registrado mayor seroprevalencia es a los 30 años, mientras que en la etapa escolar es de 0.2% y en etapa de adolescentes es de 0.4%.²³

b) Incidencia:

De acuerdo al Centers for Disease Control and Prevention (CDC), se estima que aproximadamente 4 millones de personas en los Estados Unidos de Norteamérica, y probablemente más de 10 millones de personas a nivel mundial, están infectadas por el virus de la hepatitis C.²³

La tasa de incidencia en México es de 1.2 x 100,000 habitantes³ en la población general; mientras que en la población pediátrica es aproximadamente de 0.3 x 100,000 habitantes.

Así mismo la prevalencia de la hepatitis C en niños, a nivel mundial es de 0.1 a 0.4%.²⁴

Cabe mencionar que los grupos expuestos a materiales biológicos, muestran una seroprevalencia de 1.27% de la infección por el virus de la hepatitis C.²⁴

c) Distribución:

La distribución de la hepatitis C es mundial, sin embargo la seroprevalencia de ésta tiene patrones regionales determinados por el nivel socioeconómico y cultural de cada una.²⁵

d) Mecanismos de transmisión:

La vía de transmisión de este virus es la percutánea, a través de transfusión sanguínea, uso de drogas intravenosas, hemodiálisis, tatuajes, y punciones accidentales con material contaminado. Hasta hace poco los datos revelaban que la principal ruta de adquisición era por transfusión sanguínea, sin embargo, actualmente la transmisión vertical la está rebasando. Los mecanismos de transmisión vertical, aún son inciertos, sin embargo, se consideran los siguientes: a través de estado de portador materno, por contacto de la madre con niños infectados e in útero, que es muy rara.²²

El riesgo de transmisión vertical de una madre portadora de HbsAg, es del 5º. sin embargo puede incrementar hasta un 50% ante la coinfección con HIV y la alta viremia materna.^{4,26}

Del 10 al 20% de las personas infectadas por HCV, lo adquieren postransfusión. Antes de incorporar los métodos sistemáticos para detectar anticuerpos contra HCV en sangre donada, 25% de las infecciones por dicha partícula se adquiría por transfusiones de sangre. Después de dicha etapa ha disminuido en grado significativo la infección por el mecanismo comentado.^{22,25}

La transmisión casera y sexual se han demostrado, pero no se ha dilucidado su mecanismo. No se ha identificado RNA de HCV en saliva, semen, orina, heces o secreciones vaginales. La duración de la exposición sexual incrementa el peligro de contraer la infección.²⁵

La seroprevalencia entre los diferentes grupos de la población de riesgo, es como sigue:²⁵

| SUBGRUPO | SEROPREVALENCIA (%) |
|---------------------------------|--------------------------------|
| Uso de drogas intravenosas | 60-90 |
| Pacientes hemofílicos | 60-90 |
| Hemodiálisis | 20 |
| Mujeres embarazadas | 1 - 2 |
| Donadores voluntarios de sangre | - 0.6% |

d) Período de incubación y contagiosidad.-

El período de contagiosidad aún no se ha determinado, mientras que el período de incubación es de 7 a 9 semanas, propagándose hasta 24 semanas.²⁵

3.- ETIOLOGIA.-

El virus de la hepatitis C, es un miembro de la familia flaviviridae, que incluyen a los flavivirus y pestivirus. Se han detectado cuando menos 6 genotipos HCV y más de 50 subtipos. Es un virus pequeño de 30 a 60 nm. de una sola cadena de DNA, con una envoltura lipídica. El virión contiene un genoma de 9.5 kilobases que consta de 2 regiones 5' y 3' con una pequeña variación secuencial en cada uno de los genotipos, siendo importantes en la transducción de proteínas vírales y en la replicación del virus. El genoma viral codifica una larga cadena de poliproteínas de aproximadamente 3000 aminoácidos. La porción N-terminal que es una 3ra. parte, contiene proteínas estructurales; y la porción C-terminal que corresponde a 2/3 partes, contiene proteínas no estructurales. Las proteínas estructurales del HCV incluye a la proteína core y las 2 glucoproteínas de la envoltura (E1 y E2). Mientras que las proteínas no estructurales incluyen proteasas, tales como: la NS-2/3, NS-3, helicasa y RNA dependiente de RNA polimerasa (NS5B), la cual desarrolla varias funciones esenciales del ciclo de vida del virus. El desdoblamiento de las proteínas estructurales está catalizada por una peptidasa, así mismo el desdoblamiento de proteínas no estructurales requiere proteasas codificadas por el HCV. En el cuadro 1 se simplifican las funciones de los elementos genéticos de este virus.^{4,25}

Por otro lado, el HCV es inactivado por el calor, y resulta sensible a solventes orgánicos.⁴

En la figura 4 se representa el esquema del virus de la hepatitis C: a partir del extremo 5' se pueden distinguir varias regiones que codifican para proteínas estructurales del núcleo (C, de core) y de la envoltura (E1 y E2-NS1) Así como para proteínas no estructurales (NS).⁴

4.- FISIOPATOGENIA.-

De la patogenesis del virus de la hepatitis C aún se desconocen muchos aspectos. Al parecer el HCV se replica, lo mismo que otros flavivirus por medio de una cadena negativa de RNA intermediaria; dicho proceso ha sido reportado solo en hepatocitos obtenidos de chimpancés, así como en líneas celulares cultivadas en humanos encontrando en ambos casos, que la producción del virus es muy baja.^{4,11} Probablemente la entrada del virus a la célula está mediada por ligandos E2 y receptores, por consiguiente la liberación del genoma ocurre en el citoplasma, donde se completa el proceso de replicación.

3.- ETIOLOGIA.-

El virus de la hepatitis C, es un miembro de la familia flaviviridae, que incluyen a los flavivirus y pestivirus. Se han detectado cuando menos 6 genotipos HCV y más de 50 subtipos. Es un virus pequeño de 30 a 60 nm. de una sola cadena de DNA, con una envoltura lipídica. El virión contiene un genoma de 9.5 kilobases que consta de 2 regiones 5' y 3' con una pequeña variación secuencial en cada uno de los genotipos, siendo importantes en la transducción de proteínas vírales y en la replicación del virus. El genoma viral codifica una larga cadena de poliproteínas de aproximadamente 3000 aminoácidos. La porción N-terminal que es una 3ra. parte, contiene proteínas estructurales; y la porción C-terminal que corresponde a 2/3 partes, contiene proteínas no estructurales. Las proteínas estructurales del HCV incluye a la proteína core y las 2 glucoproteínas de la envoltura (E1 y E2). Mientras que las proteínas no estructurales incluyen proteasas, tales como: la NS-2/3, NS-3, helicasa y RNA dependiente de RNA polimerasa (NS5B), la cual desarrolla varias funciones esenciales del ciclo de vida del virus. El desdoblamiento de las proteínas estructurales está catalizada por una peptidasa, así mismo el desdoblamiento de proteínas no estructurales requiere proteasas codificadas por el HCV. En el cuadro 1 se simplifican las funciones de los elementos genéticos de este virus.^{4,25}

Por otro lado, el HCV es inactivado por el calor, y resulta sensible a solventes orgánicos.⁴

En la figura 4 se representa el esquema del virus de la hepatitis C: a partir del extremo 5' se pueden distinguir varias regiones que codifican para proteínas estructurales del núcleo (C, de core) y de la envoltura (E1 y E2-NS1) Así como para proteínas no estructurales (NS).⁴

4.- FISIOPATOGENIA.-

De la patogénesis del virus de la hepatitis C aún se desconocen muchos aspectos. Al parecer el HCV se replica, lo mismo que otros flavivirus por medio de una cadena negativa de RNA intermediaria; dicho proceso ha sido reportado solo en hepatocitos obtenidos de chimpancés, así como en líneas celulares cultivadas en humanos encontrando en ambos casos, que la producción del virus es muy baja.^{4,11} Probablemente la entrada del virus a la célula está mediada por ligandos E2 y receptores, por consiguiente la liberación del genoma ocurre en el citoplasma, donde se completa el proceso de replicación.

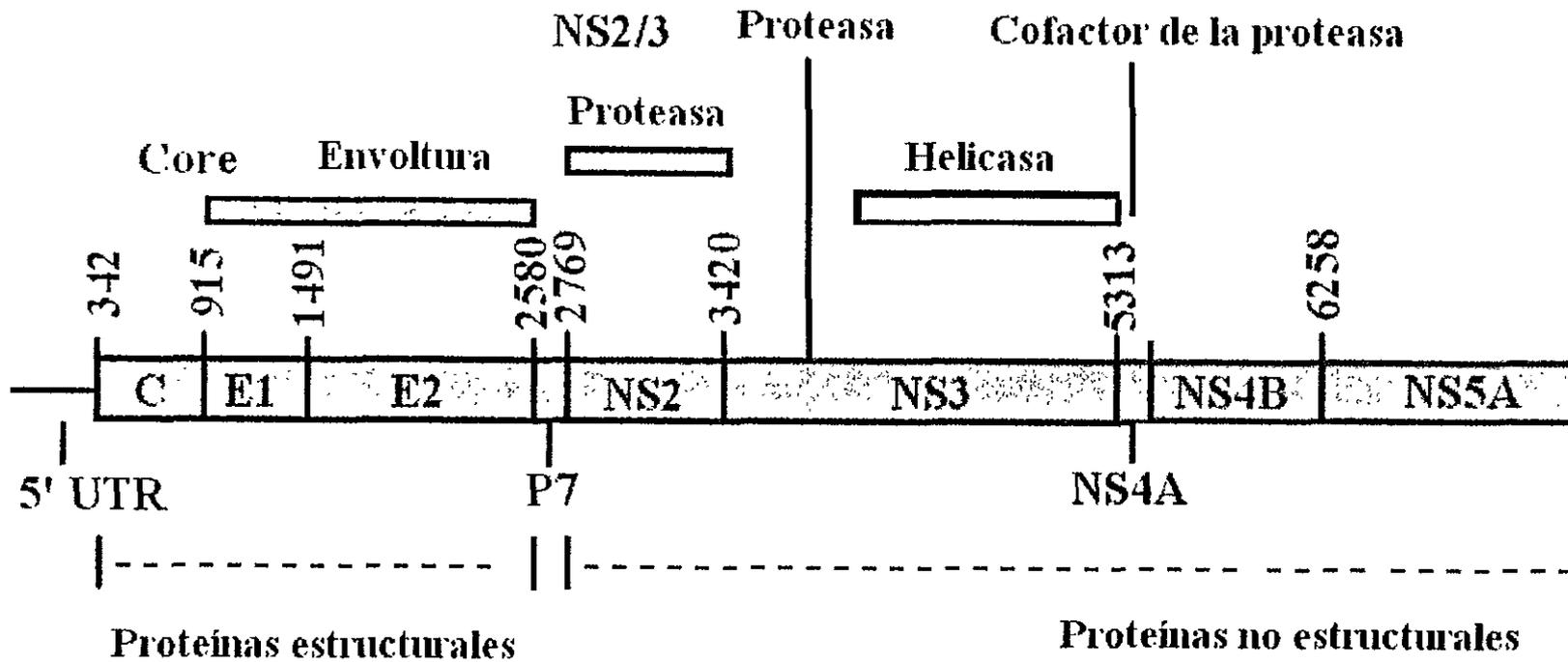


Figura 4.- Genoma del virus de la hepatitis C.

CUADRO 1.-²⁵

FUNCIONES DE LOS ELEMENTOS GENETICOS DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C.

ELEMENTOS GENETICOS

FUNCIONES

REGULADOR DE SECUENCIAS

dentro 5' UTR *Transducción y replicación
del ribosoma.*

3' XR *Transducción y replicación*

PROTEINAS VIRALES

CORE *Ensamblaje.*

E1 y E2 *Acceso y ensamblaje.*

P7 *Ensamblaje*

NS2 *Proteasa.*

NS3 *Proteasa, y RNA helicasa.*

NS4A *Cofactor de la proteasa NS3.*

NS4B *Replicación.*

NS5A *Fosfoproteína, replicación y
sensibilidad secuencial del
interferón.*

NS5B *RNA polimerasa.*

5.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS.-

La mayoría de pacientes con infección aguda por HCV son asintomáticos y tienen un curso subclínico. Se caracteriza por síntomas inespecíficos tales como: mialgias, fatiga, anorexia, y malestar general.²²

En un 15% la infección por HCV se autolimita, mientras que el resto no eliminan los virus hasta después de 6 meses, y subsecuentemente progresan a una infección crónica, con viremia, la cual puede ser intermitente o persistente.²²

Al igual que la hepatitis B, la infección por el HCV tiene manifestaciones extrahepáticas, las cuales tienen un componente inmunológico, y se han descrito las siguientes:²²

- Queratoconjuntivitis.
- Liquen plano.
- Artritis.
- Glomerulonefritis.
- Porfiria.
- Poliarteritis nodosa.
- Crioglobulinemia esencial mixta.

La progresión de la enfermedad hepática es usualmente insidiosa, y los pacientes no presentan signos y síntomas de compromiso hepático, presentándose hasta en un 20%, síntomas vagos (fatiga, malestar general, mialgias, etc.).²²

La hepatitis por el HCV de evolución crónica es común, (del 30 al 60%); durante las siguientes dos décadas, la progresión a cirrosis, y consecuentemente a una insuficiencia hepática e hipertensión portal. Esto origina un incremento del 1 al 5% a 20 años en la incidencia para desarrollar hepatocarcinoma, siendo más común en los hombres, y se ha observado que la coinfección con HBV o HIV aumenta el riesgo.²²

6.- DIAGNOSTICO.-

Como ya se comento la infección por el HCV en su mayoría de veces es asintomática, por lo que para la realización del diagnóstico, aunado a la historia clínica completa debemos apoyarnos en una serie de estudios, tanto de laboratorio como de gabinete.

PRUEBAS BIOQUIMICAS:

El incremento de los niveles de enzimas hepáticas: aspartato aminotransferasa (AST), y la alanín aminotransferasa (ALT) son un parámetro inespecífico para apoyar el diagnostico de hepatitis virica, ya que solo indica el daño hepático; por lo que una elevación de éstas solo cobrara valor para la infección por HCV, cuando no exista otra razón para que resulten alteradas.

Sin embargo una vez establecido el diagnostico, estas pruebas pueden ser usadas para monitorizar la evolución clínica y la respuesta terapéutica de la enfermedad. No obstante el grado de elevación en sangre de estas enzimas no esta acorde con el grado de inflamación hepática.²⁵

PRUEBAS SEROLOGICAS.-

Generalmente las pruebas serológicas detectan anticuerpos específicos, proteínas estructurales y no estructurales codificadas por el genoma viral.^{4,25} La primera prueba desarrollada fue **ELISA** que detecta anticuerpos para una proteína única no estructural (S-1-1). Generaciones subsecuentes de ELISA detectan anticuerpos contra antígenos específicos, incrementando la sensibilidad de la prueba; no obstante la exactitud de estas pruebas depende considerablemente de la población estudiada, así tenemos que en la población de bajo riesgo la sensibilidad es alta, pero la especificidad es baja, mientras que en población de alto riesgo esta ultima aumenta. La prueba de ELISA es mas específica que sensible, no puede distinguir entre una infección en resolución de una en evolución, o una aguda de una crónica.

La baja especificidad es particularmente mas común en personas con desorden autoinmune de base e hiperglobulinemia; además hay que tener en cuenta que aproximadamente 10% de los pacientes con infección por HCV son seronegativos (producción de anticuerpos anti-HCV); por todo esto, generalmente una prueba de ELISA es usada como prueba inicial y si resulta positiva se confirma por **RIBA** (Recombinant immunoblot assays) ya que ésta permite la separación de reacciones de anticuerpos individuales por medio de un filtro, resultando mas específica que ELISA. Tres generaciones de este tipo de pruebas son utilizadas (RIBA I, II y III) y varían en el numero de anticuerpos específicos detectados; la prueba es positiva, si 2 o mas de los anticuerpos son detectados, si solo se detecta uno se considera indeterminada requiriendo de otra prueba para confirmar la presencia o ausencia del virus.^{25,27}

Pruebas serológicas para la detección de anticuerpos Anti-HCV

| Pruebas | Antígeno identificado |
|--------------|---|
| ELISA | |
| EIA-1 | 1 proteína no estructural (c 100) |
| EIA-2 | 1 proteína core (c 22), 1 proteína no estructural (c 200) |
| EIA-3 | 1 proteína core (c 22), 2 proteínas no estructurales (c 200, NS5) |
| RIBA | |
| RIBA – I | 2 proteínas no estructurales (c 100, 5-1-1) |
| RIBA –II | 1 proteína core (c 22), 3 proteínas no estructurales (c 100, c 33, 5-1-1) |
| RIBA –III | 1 proteína core (c 22), 3 proteínas no estructurales (c 100, c 33, NS5) |

PRUEBAS VIROLOGICAS.

Estas pruebas permiten medir cuantitativa y cualitativamente el RNA del HCV en sangre y en otros tejidos; confirman la presencia del virus y pueden estimar la carga viral.^{22,28}

Dichas pruebas incluyen la ramificación de la cadena de DNA (bdNA), y la amplificación de la cadena de RNA por hibridación específica radioactiva; además la PCR por transcripción inversa detecta los RNA del HCV lo cual es amplificado y detectado usando la prueba con radiomarcador.

Ambas pruebas son cuantitativas, sin embargo la bdNA no puede detectar menos de 200,000 genomas /ml. Mientras que la PCR. puede detectar desde 100-1000 copias.

A su vez el RNA del virus de la hepatitis C y los antígenos virales pueden ser detectados en tejidos usando hibridación in situ.^{25,28}

PRUEBAS HISTOLOGICAS.

Las pruebas histológicas son mas usadas para determinar el grado de inflamación y fibrosis que para establecer el diagnóstico de infección por HCV; así tenemos que los hallazgos histológicos que son sugestivos pero no únicos de hepatitis C son: la presencia de acumulos linfoides o folículos, daño a los conductos biliares, esteatosis microvesicular, los cuerpos de inclusión de Mallory y los granulomas epiteloides. Debido a la historia natural de la enfermedad el diagnóstico clínico resulta limitante, por lo que las pruebas antes mencionadas resultan de gran importancia para el diagnóstico.^{25,27}

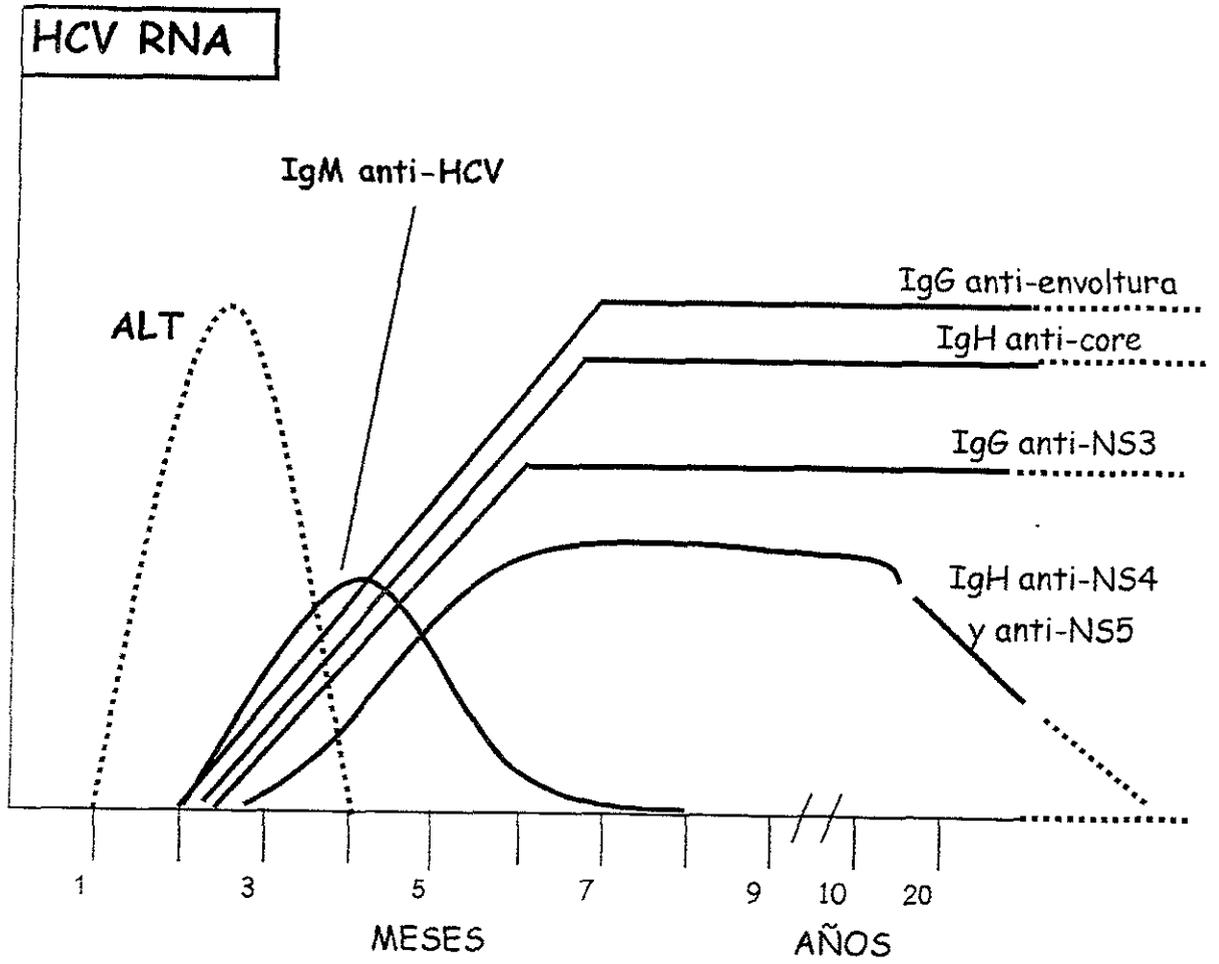
RESPUESTA SEROLOGICA.

Durante la infección por el HCV, se detectan anticuerpos contra el antígeno del virus; estos anticuerpos aparecen varias semanas después del inicio de la infección y persisten en todos los pacientes que evolucionan a la cronicidad; mientras que acaban por desaparecer tras un tiempo variable (años) en los casos que curan. Su detección suele interpretarse como evidencia de infección activa.⁸ En la gráfica 4 y 5 se muestra el comportamiento serológico de acuerdo a la evolución clínica.

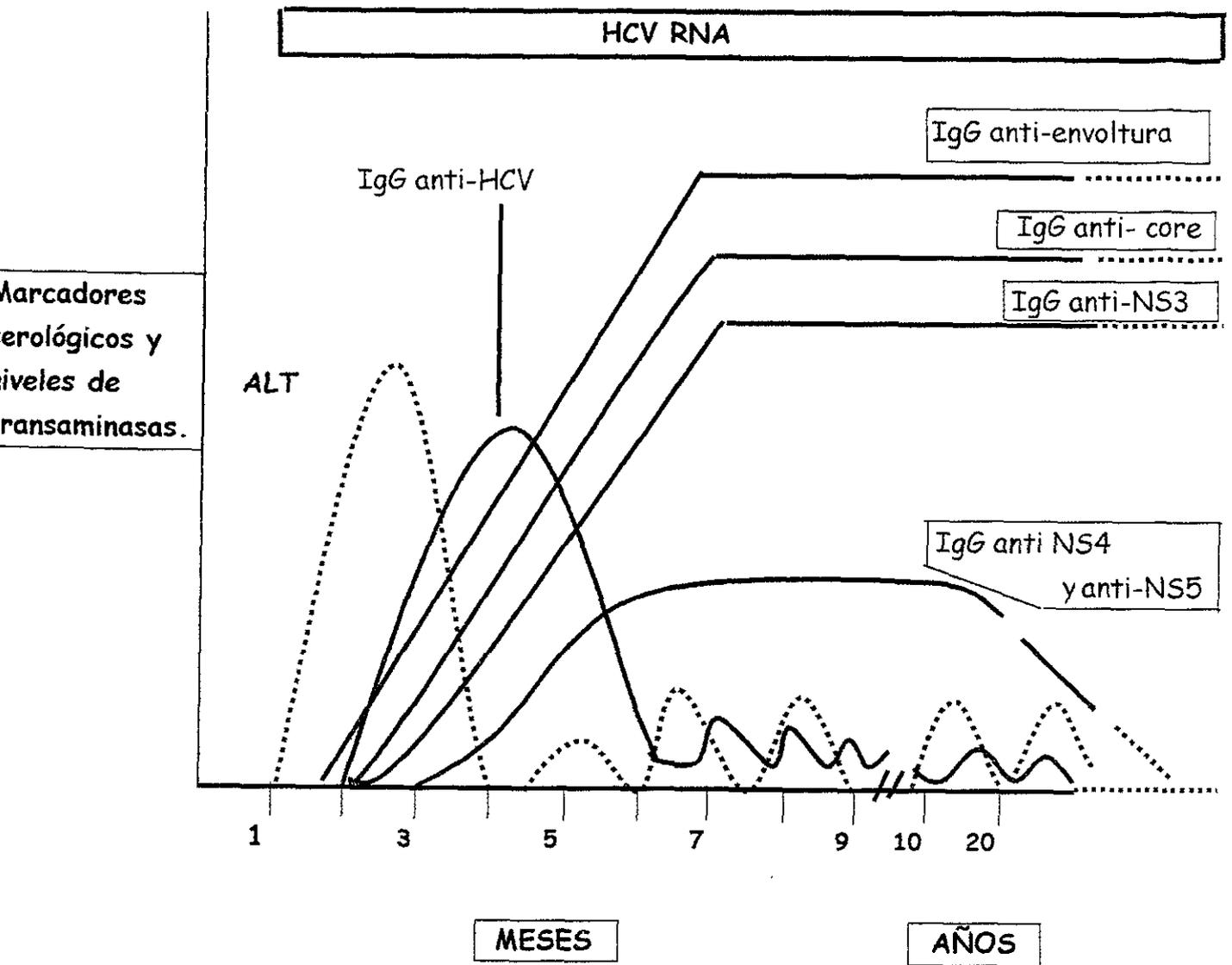
7.- TRATAMIENTO.-

El interferón forma parte de las medidas de apoyo en esta entidad, ya que son glicoproteínas que forman parte de la respuesta inmune del hospedero ante el virus; es decir tiene efecto inmunoregulador mediante la unión ha receptores de la superficie celular para activar diversas proteínas que median sus acciones.²⁵

Marcadores
serológicos y
niveles de
transaminasas



Gráfica 4: Curso típico de la hepatitis aguda por el HCV.



Gráfica 5: Curso típico de la hepatitis crónica por el HCV.

La experiencia en el tratamiento de la hepatitis C crónica en niños está limitada; sin embargo hasta ahora las metas del mismo para aquéllos son: erradicar la replicación viral, mejorar los síntomas y disminuir la probabilidad de desarrollar enfermedad hepática progresiva.

El soporte de la terapia para la hepatitis C crónica es el interferón alfa, el agente más ampliamente estudiado; a una dosis estándar de 1 a 3 millones de unidades 3 veces por semana por 12 meses, vía subcutánea.²⁵

Los resultados con el uso de este esquema, han sido los siguientes: La tasa de reacción sostenida a largo plazo después de 24 semanas de interferón, ha sido solo del 20%.²⁵

Los criterios para evaluar la respuesta al tratamiento con interferón deben incluir mediciones de la viremia y de aminotransferasa sérica. La disminución de esta última durante el tratamiento suele acompañarse de una baja en el HCV-RNA en suero y la mayoría de los enfermos con normalización completa de la aminotransferasa se hacen negativos para HCV-RNA del suero medido por PCR; sin embargo, puede haber disparidad entre la aminotransferasa y la cantidad de HCV RNA, y entre 10 y 40% de enfermos con aminotransferasa serica normal aún pueden ser positivos para HCV RNA en suero. Las pruebas indican que la pérdida del HCV RNA del tejido hepático pueden predecir más la reacción a largo plazo, que su pérdida del suero.²⁵

INDICACIONES Y TIPOS DE REACCION.-

Pacientes con hepatitis C crónica bien compensada, quienes muestran aumento persistente de aminotransferasa y prueba serológica de infección por HCV.

En pacientes pediátricos con una corta duración de la enfermedad, bajos niveles de HCV RNA, la presencia de genotipo 3, y ausencia de coinfección con otros virus.^{20,22}

Las contraindicaciones para el uso del interferón en este caso son similares a las de la hepatitis B crónica .

La reacción al interferón se define por cambios seriados en las aminotransferasas del suero y en HCV RNA. En quienes reaccionan al interferón disminuye rápidamente la actividad de la ALT en los primeros 3 meses de terapéutica. Cabe mencionar que en el tratamiento de la hepatitis C. crónica con interferón no hay exacerbación de la actividad de ALT, y cualquier aumento significativo de aminotransferasas séricas debe motivar la búsqueda de otro diagnóstico. A los pacientes que no muestran una disminución considerable de ALT en las primeras 12 semanas se les considera no reactivos, y deben suspender el interferón, ya que en ellos puede disminuir HCV RNA con tratamiento, pero no desaparece.^{20,25}

Apróximadamente 50% de los pacientes muestran una reacción inicial al medicamento, que se caracteriza por la normalización de la aminotransferasa y pérdida o disminución de HCV RNA en el suero al final de la terapéutica.^{25,27}

Desafortunadamente, más de la mitad de estos pacientes tienen una recaída con recurrencia de aumento de aminotransferasas y reaparición de HCV RNA una vez que se suspende el interferón, y solo el 20% tienen una reacción sostenida, con niveles de aminotransferasa normales y desaparición de HCV RNA.

Algunos estudios han demostrado la presencia de HCV RNA en el suero de pacientes con aminotransferasa persistentemente normales después del tratamiento con interferón. No se sabe si la viremia persistente produce una recaída tardía, o si existe el así llamado estado de portador sano, para el caso de la hepatitis C. crónica como sucede en la hepatitis B.

Por los resultados obtenidos en esta entidad, se ha intentado mejorar la tasa de reacción al interferón mediante la identificación de variables previas al tratamiento. Que predican una buena reacción y permiten una mayor selección de pacientes, alteraciones en la dosis o duración del tratamiento, y aumento de la actividad del interferón en combinación con otros agentes.

Todo parece indicar que los pacientes que cursan con una enfermedad de corta duración y los que no tienen cirrosis en la biopsia hepática previa al tratamiento reaccionan mejor al interferón., hasta en un 35% más.

Se han identificado varios factores virales que se correlacionan con la reacción al interferón como es bien sabido el HCV es un virus heterógeno con varios genotipos y subtipos, estos genotipos tienen diferencias en la distribución geográfica y parecen diferir en la gravedad de la enfermedad y en las reacciones al tratamiento con interferón. En varios estudios el genotipo 1b fue significativamente más frecuente en pacientes que no reaccionaron al interferón, que en los que tuvieron una reacción sostenida (46% en comparación con 7%). El grado de viremia HCV también es predictor independiente de reacción al interferón. Es más probable que reaccionen a éste los enfermos con HCV RNA disminuido en el suero, en general de 1×10^6 genomas por mililitro. El aumento de los depósitos de hierro en el hígado coexiste con mala reacción al interferón.²⁵

La búsqueda de fármacos adicionales para la hepatitis C crónica ha sido poco concluyente; la ribavirina es un análogo de nucleósido de amplio espectro contra virus DNA RNA, la ribavirina disminuye la aminotransferasa en la mayoría de los pacientes; al igual que cierta mejoría histológica a nivel hepático a diferencia de la reacción que se ve con la terapia con interferón solamente, sin embargo como agente único, ésta posee un papel limitado para el tratamiento de la hepatitis C crónica. La tasa de respuesta sostenida con este esquema es de 40 a 50%, dicho esquema puede ser aplicado en pacientes que no respondan a interferón solo a 3 meses del tratamiento. Hay que considerar efectos colaterales de la ribavirina tal como la anemia hemolítica, por lo que su uso se limita.²⁰

Otro aspecto a considerar dentro del tratamiento de la hepatitis C crónica es el trasplante de hígado; sin embargo la incidencia de hepatitis por HCV post-trasplante es muy alta. La recurrencia de la enfermedad por HCV es de 68 a 95%; y la infección de novo es vista del 25 al 38%; dicha incidencia se incrementa por los requerimientos de hemotransfusión, órganos donantes infectados y/o persistencia del virus en sitios extrahepáticos, específicamente células mononucleares y linfocitos, los cuales pueden actuar como reservorios. La terapia de inmunosupresión postrasplante se ha visto que también aumenta RNA de HCV en el suero.²⁵

8.- PROFILAXIS.-

La profilaxis pasiva contra la infección por HCV no es factible. La inmunoglobulina sérica contiene ahora mínimas cantidades de anticuerpos contra HCV por que se excluyeron las contribuciones de donadores con anticuerpos contra la partícula mencionada.⁴

La creación de la vacuna ha sido entorpecida en gran medida por variaciones genotípicas de HCV, por ello la obtención de vacunas contra HCV necesitará tal vez de métodos nuevos para preseleccionar mecanismos de desaparición de los virus mediados por células. Por todo ello la profilaxis de esta entidad se dirige a interrumpir la transmisión del virus a través de las diferentes vías. Las medidas que se recomiendan son las siguientes:^{4,25}

- Tamizado del anti-HCV en los donantes de sangre, excluyendo las donaciones positivas a este; no obstante los resultados no han sido 100% satisfactorios ya que los métodos diagnósticos no poseen la suficiente sensibilidad.
- Valorar correctamente la transfusión sanguínea.
- Uso de material punzocortante desechable.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Dehesa M, Morán V. Hepatitis aguda. *Gastroenterol Mex.* 1996; 60: 317-325.
- 2 - Krugman MS. Hepatitis viral A,B y C. *Pediatrics in Review* 1996; 13:244-247
- 3.- Dirección General de Epidemiología; Sistema Unico de Información para la Vigilancia Epidemiológica, S.S.A. 1998: 97, 98 ,100, 102, 141, 142, 235, 236, 424, 425.
- 4.- Fishman L, Lavine J. Actualización sobre la hepatitis viral. *Center for Childhood Liver Disease* 1998:55-63
- 5 - White DO: Hepatitis viral A, B y C. En Fenner FJ, White DO. *Virología Médica.* New York, 1996, pp 104-117.
- 6 - Sjogren M, Rubin A. Aspectos generales de hepatitis viral. *Gastroenterology* 1996; 7: 885-900.
- 7 - O Chrio J, Scheifele D, Ho M. Hepatitis A Virus Infection in Urban Children. *The Journal of Infections Diseases*1997: 176: 1610-1613.
- 8.- Jara P, Lara J. Hepatitis virales A,B,C,D y E. *Gastroenterología y Hepatología* 1996: 287-291 y 294-297.
- 9 - Shah U, Habib Z, Kleinman R. Liver Failure Attributable to Hepatitis A virus Infection. *Pediatrics* 2000: 105: 436-438.
- 10.- Resti M, Azzari C, Rosse ME. Hepatitis A virus. *Advances in Pediatric Infectious Diseases* 1999: 14: 109-113.
- 11 - Specter S, Hodinka R.L: Hepatitis viral A,B,C. In Specter S (3ra. ed.): Washington, 2000, pp 315 -318.
- 12.- Iorio R, Porzio S. Hepatitis A y B. Simposiun de hepatitis virales A y B. *Brasil* 1996: 25-30.
- 13.- Castillo I, Ruíz M. Perinatal transmission of hepatitis B. *Archives of Disease in childhood* 1996: 59:1001-1009.
- 14.- Jonnas M, Baron M, Bresee JS. Sexually Transmitted Diseases. *Archives of disease in childhood* 1999: 140: 26-29

- 15.- González SN: Hepatitis viral A, B y C. En González SN. Infectología Clínica Pediátrica. México 1997, pp 611-618.
- 16.- Stuar CG, Masser B, Silverman A. Clinical Outcome of Hepatitis C as a Function of Mode of Transmission. *Hepatology* 1998; 28: 562-567.
- 17.- Ortiz F, Figueroa R, Lara J. Prevalencia de marcadores serológicos de los virus de la hepatitis A, B, C y D en embarazadas. *Salud Pública de México* 1996; 38: 317-322.
- 18.- Hiroshi Y, Yasuda L, Lino S. Persistent viremia after recovery from self-limited acute hepatitis B. *Hepatology* 1998; 27: 1788-1381.
- 19.- Fried MW. Tratamiento de la hepatitis viral crónica. *Division of Digestive Diseases* 1996; 1: 013-925.
- 20.- Bortolotti F, Jara P. Long term effect of alpha interferon in children with chronic hepatitis B. *Pediatric Hepatology* 2000; 46: 715-718
- 21.- Halsey N, Moolton L, Walcher R, et al. Hepatitis B vaccine Administered to Children. *Pediatrics* 1999; 103: 1243- 1247
- 22.- Ruiz MM, Leal OA. Hepatitis C virus infection in children. *J. Hepatology suppl* 2000; 31: 124-129.
- 23.- Guerrero RJ, Castañeda MA. Prevalencia y factores de riesgo de la hepatitis C. *Salud Pública de México* 1996; 38: 94-98.
- 24.- Trevisan A, Bicciato F, Paruzzolo P. Risk of hepatitis C virus infection in the mothers and infants. *Pediatrics* 1998; 102: 355-359.
- 25.- Moyer MS. Hepatitis C virus infection. *Adv in Pediatric Infectious Disease* 1999; 14: 109-127.
- 26.- Granovsky M, Minkoff H. Hepatitis C virus infection in the mothers and infants *Pediatrics* 1998; 102: 355-359.
- 27.- Liang H. Virus hepatitis C. *Ann Intern Med* 2000; 132: 296-305.
- 28.- Azzari Ch, Resti M, bortolotti F. Serum Levels of hepatitis C virus RNA in infants and children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 314-317.