



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD "LA RAZA"

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA MÉDICA

**"CORRELACIÓN ENTRE NIVELES SÉRICOS DE REPLICACIÓN VIRAL Y EL
GRADO DE DAÑO HEPÁTICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
HEPATITIS B CRÓNICA"**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA
DRA. LAURA DOLORES DÍAZ LEÓN

ASESOR DE TESIS:
DRA. LAURA CELIA Cerdán SILVA



IMSS

MÉXICO, DF

2006



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.

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
JUSTIFICACIÓN	14
OBJETIVOS	15
HIPÓTESIS, MATERIAL METODOS, DISEÑO DEL ESTUDIO	16
GRUPO DE ESTUDIO	17
CRITERIOS SELECCIÓN	17
VARIABLES DE ESTUDIO	18
METODOLOGÍA	22
RECURSOS	23
RESULTADOS	24
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES	27
BIBLLIOGRAFIA	28
ANEXOS	

RESUMEN

“CORRELACIÓN ENTRE NIVELES SÉRICOS DE REPLICACIÓN VIRAL Y EL GRADO DE DAÑO HEPÁTICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HEPATITIS B CRÓNICA”

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En el departamento de Gastroenterología pediátrica del Hospital General CMN La Raza Dr. Gaudencio González Garza del IMSS se encuentran en control pacientes con diagnóstico de Hepatitis B crónica, este grupo de pacientes el tratamiento siempre es motivo de discusión ya que hasta la fecha no logra ser curativo al 100% porque se toma en cuenta la replicación viral del sujeto y el daño hepatocelular provocado por el virus en este; nosotros consideramos importante investigar si existe correlación entre la determinación de la carga viral y los hallazgos histopatológicos, por la preocupación de no realizar ningún tipo de intervención para evitar que el paciente pediátrico pueda evolucionar hacia la cirrosis hepática vs. hepatocarcinoma

OBJETIVO GENERAL: “Correlación entre niveles séricos de replicación viral y el grado de daño hepático en pacientes pediátricos con hepatitis b crónica”

HIPOTESIS GENERAL. “a mayor replicación viral igual daño hepatocelular

VARIABLES DEL ESTUDIO. Replicación viral cuantitativa y daño hepático

TIPO DE ESTUDIO, DISEÑO METODOLÓGICO. No experimental, transversal correlacional, analítico, retrolectivo.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO. El proyecto se establece para un tiempo de 6 meses, Se revisarán los expedientes de los pacientes con el diagnóstico de hepatitis b crónica y se incluirán los que cuenten con reporte de biopsia y replicación viral, posteriormente se analizarán los datos.

ASPECTOS ÉTICOS. No se llevará a cabo ningún procedimiento invasivo.

RECURSOS HUMANOS. El Hospital cuenta con el personal altamente calificado para toma de biopsia e interpretación viral

RECURSOS MATERIALES Y FINANCIEROS. Son proporcionados por el investigador

FACTIBILIDAD. En el servicio se cuenta con una gran base de datos la cual utilizaremos para sustentar este estudio.

RESULTADOS. Al realizar la correlación entre los niveles séricos de replicación viral del virus de la hepatitis B con el grado de daño hepático utilizando el coeficiente de correlación de rango de Kendall, se obtiene una $r=0.35$ con p de 0.3 no significativa.

CONCLUSIONES. La determinación de PCR se debe de realizar en todo paciente con sospecha de hepatitis b crónica para conocer la replicación viral. La toma de biopsia hepática es necesaria en los pacientes con hepatitis b crónica debido a que algunos pueden tener cifras muy elevadas de replicación viral con un daño mínimo del hepatocito y otro grupo de pacientes a la inversa. En nuestro estudio no obtuvimos significancia estadística, pero lo consideramos relevante debido a que mostró la utilidad del protocolo de estudio de los pacientes con hepatitis b crónica que permiten un óptimo y oportuno tratamiento. El índice de Knodell más frecuente fue estadio 2, lo que traduce que en la edad pediátrica la hepatitis B crónica cursa con un mínimo daño hepático.

PALABRAS CLAVES.:

Hepatitis b crónica, daño hepático, índice de knodell, reacción de polimerasa en cadena, pruebas de función hepática, serología para hepatitis b.

INTRODUCCIÓN

La Hepatitis B crónica es una enfermedad necroinflamatoria difusa del hígado debida a la infección por los virus hepatotropos A, B, C y otros, transmitida por vía parenteral o entericamente. La diferencia entre aguda se establece cuando dura más de 6 meses.

La causa de la “hepatitis por transfusión” se describió por primera vez en 1965 como una proteína hallada en el suero de un aborigen australiano y en 1970 se observó bajo el microscopio electrónico.¹

Resultó ser un virus esférico de 42nm de diámetro, forma parte de la familia hepadnavirus. Es un organismo con cubierta doble. La capa externa o cubierta expresa al “antígeno Australia”, hoy llamado antígeno de superficie de hepatitis B (HbsAg) La capa interna se denomina núcleo y expresa un segundo antígeno: el antígeno central de la Hepatitis B. La presencia de una cubierta viral se ha vinculado con la transmisión parenteral, cronicidad y carcinoma. Dentro del núcleo reside el genoma viral que es una transcriptasa inversa (polimerasa de DNA) y un tercer antígeno e de la hepatitis B. Se han identificado varias mutaciones del genoma de HVB que quizás determinan los desenlaces de la evolución fulminante, la latencia o la respuesta al tratamiento. En ocasiones un solo individuo se infecta con cepas múltiples. Se han identificado dos grupos mutantes: prenuclear y pre-S/S.²

Si bien el HVB puede infectar otros órganos como el bazo, los riñones o el páncreas, solo se ha observado que se multiplica en el hígado. Todavía se está estudiando la patogenia de la infección crónica adquirida por HVB. Se conjetura que los neonatos son propensos a sufrir la infección crónica a consecuencia de su sistema inmunitario inmaduro, esta suposición se corrobora al observar que estos niños suelen sufrir una lesión inflamatoria hepática mínima o nula. Se ha demostrado que la interferencia placentaria pasiva de IgG de antiHbc en ocasiones impide que las células T citotóxicas reconozcan al HbcAg a través de la

barrera placentaria y puede inducir tolerancia inmunitaria, la cual se logra a través de la falta de respuesta de células T.

En la infección crónica se han observado diversos patrones de expresión de los antígenos del virus de la hepatitis B. Usualmente se observa una expresión focal variable del HBsAg y del antígeno core de la hepatitis B. Así pues, parece existir alguna correlación entre el patrón de expresión de los antígenos VHB en el tejido hepático y el tipo de hepatitis.

En términos globales existe una relación inversa entre la cantidad de antígenos del VHB, especialmente HBsAg en los hepatocitos y la gravedad de la lesión hepática. ¹

Aunque el virus de la hepatitis B no es directamente citopático, su replicación activa está relacionada con la necroinflamación en el hígado. Por lo tanto esto es compatible con la hipótesis de que la lesión hepatocelular está mediada por la respuesta inmunitaria del huésped frente a los antígenos diana codificados por el virus, expresados sobre la superficie del hepatocito durante la replicación viral. Los linfocitos T por los antígenos vírales y de histocompatibilidad sobre la superficie del hepatocito, representan las células efectoras. ^{2, 3}

EPIDEMIOLOGIA

La Hepatitis B es un problema importante de salud en todo el mundo: 300 millones de personas sufren la infección crónica que produce 250 000 muertes anuales. No se conoce la frecuencia verdadera de esta infección en la niñez porque entre 85-95% de las infecciones en este grupo de edad son asintomáticas.

⁴ La consecuencia más importante de la infección pediátrica es el portador crónico. Cerca del 10% de los pacientes con la primera infección en cualquier grupo de edad se convierten en portadores crónicos. Niños menores de cinco años constituyen entre 1-3% de los casos crónicos. La epidemiología va a depender de la edad, la ubicación geográfica y el modo de transmisión. ⁵

EDAD.

Contribuye a la aparición de síntomas de cronicidad, se considera que la edad al momento de la infección inicial es el factor que más contribuye a la prevalencia.³

DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

Tiene distribución mundial, pero los índices de prevalencia varían en grado considerable entre las regiones altamente endémicas, en especial en los países en desarrollo y las regiones poco endémicas como los países desarrollados.⁴

MODOS DE TRANSMISIÓN

No cuenta con reservorios ambientales, animales, el único es el ser humano. La vía tradicional es parenteral, a través de productos hematológicos contaminados o el abuso de drogas intravenosas. También se puede transmitir por vía percutánea o transmucosa al tener contacto con la sangre u otros líquidos corporales contaminados (sangre, semen, saliva). La vía de transmisión en la población pediátrica puede dividirse en tres grupos de edad: perinatal, lactancia y adolescentes.^{5,6} La infección materna aguda durante el tercer trimestre es la que tiene mayor riesgo de transmisión perinatal, se postula que durante el parto hay contacto con los líquidos infectados. Lo que no se conoce es si el virus atraviesa las mucosas, el aparato intestinal o las abrasiones cutáneas. Los lactantes adquieren la infección de forma horizontal, no se sabe si es a través de la leche proveniente de los pezones lacerados. En los adolescentes se ha observado infección sexual del 50% y 47% por uso de drogas intravenosas.⁶

HEPATITIS B CRÓNICA.

Se define como la persistencia de antígenos circulantes durante más de 6 meses, suele acompañarse de anti-HBC y marcadores de multiplicación viral (HbeAg y DNA HBV). Los portadores asintomático se definen como las personas

positivas respecto HbsAg, pero sin datos de hepatitis clínica, aminotransferasas normales. Las infecciones crónicas se manifiestan de manera variable, generalmente la historia clínica, establece un hallazgo o de manera incidental al estudiar otras patologías. En raras ocasiones se diagnostica desde el principio en un niño con cirrosis establecida y hepatopatía terminal. ⁵

COMPLICACIONES.

CIRROSIS. Se encuentra en un 3-5% de las biopsias realizadas.

CARCINOMA HEPATOCELULAR. Se calcula que cada año surgen 320 000 casos nuevos de carcinoma hepatocelular en el mundo, es de suma importancia ya que a nivel mundial se encuentran zonas endémicas. Se consideran factores predisponentes larga duración de la enfermedad, género masculino y cirrosis.

MANIFESTACIONES EXTRAHEPATICAS. Crioglobulinemia mixta esencial, poliarteritis nodosa y glomerulonefritis. . ⁶

DIAGNÓSTICO.

El espectro diagnóstico del virus de la hepatitis B refleja su compleja estructura y biología. Es útil distinguir entre las pruebas de detección o de “primera línea” y las de seguimiento o de “segunda línea”. Los diferentes marcadores serológicos de la infección aparecen a intervalos distintos y es necesario detectarlos para confirmar el diagnóstico y definir el estadio de la infección.

Las transaminasas séricas se incrementan, pero son inespecíficas, suelen detectarse con o sin la aparición de síntomas y alcanzan en ocasiones niveles de 20 veces o más de lo normal. ^{4,5}

El HbsAg es el primer marcador serológico que aparece, se reporta incluso dentro de las primeras dos semanas después del contacto precede a la aparición de síntomas por un promedio de 4 semanas. En la mayor parte de los laboratorios clínicos se utilizan métodos cualitativos, pero no cuantitativos porque la cantidad del antígeno no se correlaciona con la actividad de la enfermedad.

El HbeAg aparece casi simultáneamente además del DNA del virus de la hepatitis B, alcanza un punto máximo y luego desciende de forma paralela en la etapa aguda. Que permanezca positivo por más de 10 semanas nos habla de una tendencia a la cronicidad. ^{5,6}

El tercer marcador es el DNA viral, alcanza su punto máximo cuando se inician los síntomas y luego desciende. La cantidad de este marcador permite definir la actividad de la enfermedad, la carga viral y la respuesta potencial al tratamiento.

El cuarto marcador que aparece es el anti- HBc casi siempre se manifiesta entre la tercera y quinta semana después de que aparece HbsAg pero antes del inicio de los síntomas. Su presencia indica infección antigua o en evolución. No aparece después de la vacuna y es útil para distinguir entre inmunidad por una vacuna o por infección natural. La clase IgM suele persistir solo durante unos pocos meses después de la enfermedad aguda por lo que su detección constituye un valioso marcador para este proceso. En cambio la clase IgG anti-HBc persiste generalmente durante toda la vida. ⁷

El quinto es Anti-HBs confiere una inmunidad protectora e indica una infección antigua en resolución.

El ultimo marcador es el anticuerpo contra Hbe-Ag aparece comúnmente al desaparecer el antígeno Hbe. ^{6,7}

CONTROL DE LA POSTIVIDAD DEL HBsAg

Si se obtiene un resultado positivo, deben de realizarse pruebas adicionales:

1. Aunque los modernos inmunoanálisis son altamente específicos, pueden ocurrir errores en el lavado o fallo de los instrumentos, esto se excluye mediante un segundo análisis. Las muestras se pudieron haber contaminado

2. Determinar el anti-HBc. Un resultado positivo es una buena confirmación.
3. Los análisis cuantitativos de la IgM anti-HBc darán información sobre la fase en la que se halla la infección.
4. La prueba para DNA del VHB ayudara a reconocer la contagiosidad potencial y la actividad del virus.
5. Si no se dispone de la prueba de DNA del VHB, el HBeAg y el anti-HBe pueden dar información sobre la contagiosidad y la actividad del virus.
6. Si el HBsAg es repetidamente positivo, pero todos los demás análisis son negativos, hay que comprobar la especificidad de la reacción HBsAg mediante neutralización tras incubación previa con anti-HBs.⁸

ESPECIFICIDAD, SENSIBILIDAD Y CUANTIFICACION

El HBsAg es la piedra de toque en el diagnóstico de la hepatitis viral desde 1968. Cualquiera que sea la cantidad presente de HBsAg, aun la más pequeña tiene significado diagnóstico, dado que no existen valores normales, el rango con el que contamos es de 0.02 a 1 ng/ml, los valores más altos han sido 1 000 000 ng/ml y los valores típicos oscilan entre 10 000-100 000 ng/ml. El hallazgo confirmado y específico del HBsAg en sangre u otros líquidos de un sujeto demuestra que los genes para las proteínas del HBs están presentes y se expresan en algún lugar del organismo. Esto significa que también podría estar presente el genoma vírico infeccioso que se replica y se secreta a la sangre, sin embargo el grado de viremia, puede variar desde menos 1 virus por ml a 10^9 /ml y no pueden hacerse conclusiones válidas del resultado positivo del HBsAg sobre el estado de salud del individuo y por eso es necesario realizar una complementación diagnóstica con el apoyo de los hallazgos obtenidos a través de la biopsia hepática.^{1,7,8}

SIGNIFICACION DIAGNOSTICA DEL HBsAg

El hallazgo confirmado demuestra que los genes para las proteínas de HBs están presentes y se expresan en algún lugar del organismo. No hay que olvidar que se adquiere pasivamente durante la vacunación. Si se encuentra presente debemos de monitorizar, en los casos de resolución disminuye hasta en un 50%. Y el resultado negativo no excluye su presencia, ya que tendríamos las siguientes alternativas:

- El sujeto puede estar incubando la infección,, puede permanecer negativo hasta 6 meses después de la exposición
- Los genomas del VHB pueden estar en fase latente e inactivos, pero es posible que se reactiven
- Es posible que la proteína HBs se exprese, pero no se secrete; esto puede ocurrir cuando se produce selectivamente LHBs. En estos casos solo una biopsia puede determinar un diagnostico más fiable.
- El HBsAg puede secretarse en cantidades demasiado pequeñas como para poder detectarse con las técnicas analíticas habituales.
- El HBsAg circula en cantidades superiores a 1ng/ml en la sangre, pero se halla cubierto por el anticuerpo. ^{7,8}

PCR

Se han utilizado diversos análisis como la visualización con el microscopio electrónico de la partícula redonda del virus B sin embargo con el advenimiento del análisis para el DNA fueron desplazados todos estos. El análisis del DNA polimerasa proporcionó la clave para aislar y clonar el genoma del VHB, este análisis ofrece resultados cuantitativos que permiten el control de la terapéutica antiviral. Este análisis ha quedado remplazado por el DNA del VHB pero sigue siendo útil para investigar sustancias antivíricas que inhiben al DNA del VHB. ⁹

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se ha introducido en otros terrenos diagnósticos y ha servido de ayuda para identificar variantes del virus de la hepatitis B. La sensibilidad está limitada entre 10-100 copias virales (equivalentes genómicos) según el procedimiento de extracción se puede analizar en cada prueba muestras entre 1 micromilitro y varios mililitros de suero, los mejores resultados se obtienen después de una laboriosa extracción mediante una digestión con proteinasa K, extracción con cloroformo, fenol y presentación con etanol. La reacción requiere de oligonucleótidos sintéticos (200-24 pares como pares de cebadores) se efectúa habitualmente en un termostato programable que repite automáticamente los ciclos de desnaturalización por el calor, apareamiento de los cebadores y síntesis de DNA conducidas por la TAq-polimerasa. El DNA amplificado se detecta generalmente por tinción, con bromuro de etidio, tras electroforesis en gel de agarosa. El tamaño del fragmento está determinado por la distancia entre el par de cebadores así la determinación del tamaño mediante la electroforesis en gel permite un control de la especificidad. La técnica es muy sensible y específica pero la elevada sensibilidad crea el problema de la contaminación por lo tanto parece necesario llevar a cabo la pre y la post amplificación.¹⁰

Es necesario evitar la contaminación cruzada entre las muestras del suero. El significado diagnóstico de la PCR ha permitido identificar que prácticamente todos los portadores de HBeAg positivo y la mayoría de HBsAg antiHBe positivos tienen DNA del VHB en sangre. La PCR ha confirmado que la transmisión accidental de unidades de sangre HBsAg y antiHBe positivo suelen producir infección por VHB en el receptor. Esta técnica ha permitido detectar niveles muy bajos del VHB en sueros HBsAg negativos con o sin anti-HBc y ha hecho posible identificar nuevas variantes del VHB incapaces de secretar el HBeAg.^{3,4}

Una importante ventaja de la PCR es la producción de fragmentos de DNA que pueden secuenciarse directamente después de la amplificación o durante esta. Además del análisis de los sueros, la PCR es útil para el análisis de biopsias

hepáticas, leucocitos u otras células del paciente; a menudo es la única técnica que permite detectar el DNA del VHB de esas muestras⁷.

TRATAMIENTO.

Se ha observado que el tratamiento con interferón alfa es claramente beneficioso para mejorar el curso de la hepatitis B crónica. Sin embargo, las recomendaciones para efectuar el tratamiento han de hacerse con precaución, ya que no se conoce bien todavía cuales son la dosis y la pauta optima; además, el tratamiento solo es eficaz en el 30-50% de los pacientes y los efectos secundarios pueden ocasionar problemas. En último término, las combinaciones de interferón alfa con otros medicamentos antivirales pueden constituir la mejor clase de tratamiento.⁸

El objetivo inmediato del tratamiento consiste en erradicar la replicación viral y mejorar la hepatopatía subyacente. Los niveles séricos de DNA del VHB disminuyen después de haber iniciado el tratamiento pero permanecen detectables hasta 4-12 semanas después, cuando los niveles descienden hasta valores no detectables, usualmente al cabo de unos meses; en casos raros hasta 12-18 meses. La pérdida del antígeno va seguida casi siempre por una caída de las aminotransferasas séricas hasta el margen normal, y por mejoría en la histología hepática.⁷

La eliminación de DNA del HBeAg durante el tratamiento con interferón suele asociarse a una exacerbación subclínica y transitoria de la hepatitis, como se pone de manifiesto por la elevación de 2-10 veces en los niveles de aminotransferasas séricas.

Este patrón de respuesta sugiere que el interferón actúa por aumento de la respuesta inmune al VHB lo que desencadena la inhibición de la replicación viral así como por los efectos del interferón sobre las células T citotóxicas. Uno de los protocolos de tratamiento más recomendable consiste en dar 5 millones de

unidades diarias, o 10 millones de unidades 3 veces por semana durante 4 meses. La administración es por vía subcutánea.¹⁰

EFFECTOS SECUNDARIOS.

Es común que produzca efectos secundarios pero habitualmente se pueden combatir sin necesidad de interrumpir el tratamiento. Estos efectos secundarios pueden ser: fiebre alta, escalofríos, malestar general, debilidad y dolores musculares, cefalea, caída de cabello, anorexia perdida de peso, mayor necesidad de sueño e irritabilidad comienzan después de 4-6 horas de la inyección y duran de 6-12 hrs. Los efectos adversos más significativos y que dan lugar a más dificultades en el tratamiento con interferón alfa son de índole psicológica: irritabilidad, ansiedad, depresión, autocontrol deficiente, labilidad emocional. Estos efectos son el motivo más común de que se tenga que interrumpir el tratamiento precozmente. Los efectos poco comunes y graves del tratamiento consisten en convulsiones, vértigo, psicosis aguda, infecciones bacterianas, reacciones auto inmunes, insuficiencia renal y miocardiopatía aguda; los cuales la mayoría de estos son reversibles una vez que se suspende el tratamiento.⁴

PACIENTES QUE NO RESPONDEN Y GRUPOS ESPECIALES

Los pacientes que no responden al tratamiento con interferón alfa plantean un difícil problema terapéutico. En la actualidad se han valorado otros medicamentos antivirales especialmente en los pacientes resistentes con interferón. Aunque tras el inicio del tratamiento en una proporción importante de pacientes se reduce o se elimina el DNA viral y se normaliza la bioquímica hepática, la mejoría terapéutica no se mantiene; hasta un 80% de los pacientes que responden experimentan una recaída de ALT y de la viremia después de suspendido el tratamiento, debido a un exceso de mutaciones.⁵

PREVENCIÓN.

Se ha demostrado que la vacunación antihepatitis B es un método eficaz para prevenir la enfermedad tanto en adultos como en recién nacidos. Las vacunas anti VHB son bien toleradas y se han descrito escasos efectos adversos importantes; entre los más comunes destacan: reacciones locales, dolor, sensibilidad al tacto, prurito, eritema, equimosis, tumefacción, y la formación de un nódulo.¹⁰

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La transmisión de la infección de la hepatitis viral B difiere en niños de acuerdo al medio ambiente y a diversas poblaciones en el mundo. Hay poblaciones altamente endémicas como África, Asia donde la transmisión es primordialmente vertical. En países desarrollados como EU es común observar casos nuevos provenientes de niños adoptados de población inmigrante y el mecanismo de transmisión sigue siendo horizontal o de niño a niño. En México existe subregistro de hepatitis virales y los datos que se conocen de su frecuencia tienen dos fuentes: las estadísticas que proporcionan los bancos de sangre de diversos hospitales del país, y los reportados en el Boletín del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Actualmente en México, se estima que alrededor de 0.5 a 1.4 millones de personas se han infectado por el virus de Hepatitis B. El mecanismo de transmisión es horizontal y la población afectada generalmente corresponde al grupo de pacientes con enfermedades crónicas que han ameritado hemotransfusión. A nivel mundial el protocolo para el manejo de un niño con hepatitis B crónica consta:

- ✚ Probar el Antígeno HBs positivo en por lo menos durante 6 meses en niños mayores de 2 años de edad,
- ✚ Elevación de ALT dos veces por arriba de lo normal por mas de 6 meses y evidencia de la replicación viral por mas de 4 logs
- ✚ La biopsia no se realiza para establecer un tratamiento sino para documentar el daño hepático secundario a la infección.

En el departamento de Gastroenterología pediátrica del Hospital General CMN La Raza Dr. Gaudencio González Garza del IMSS el protocolo para manejo de este grupo de pacientes difiere con lo establecido a nivel mundial hasta hace un año, porque no contaba con el procedimiento (PCR) otras instituciones nos apoyaron para la realización de este de manera cualitativa. Por tal situación se realizaron diversos protocolos para ofrecer un adecuado tratamiento a este grupo de pacientes, observando disminución de los niveles de aminotransferasas sin

modificación en la replicación viral cualitativa e histológica. Con la interrogante de continuar o suspender el tratamiento debido a que este está indicado para disminuir la carga viral y de esta manera evitar daño hepatocelular.

Actualmente contamos con la determinación cuantitativa de la carga viral y ha sido posible determinarse a este grupo de pacientes, que continúa en vigilancia a través de la consulta externa. A pesar de esto la decisión de iniciar un tratamiento a base de antivirales como interferón alfa y/o lamivudina resulta difícil en muchos casos en los que la replicación viral no es tan importante y el daño hepatocelular es mínimo.

Por tal motivo para nosotros es de gran interés conocer la correlación que existe entre el número de copias del virus B de la hepatitis y el grado de daño hepatocelular, para tener un criterio en la toma de decisión de nuestros pacientes. Nosotros nos formulamos la siguiente pregunta:

¿Existe correlación entre la replicación viral y los hallazgos histopatológicos en pacientes pediátricos con Hepatitis B crónica?

JUSTIFICACIÓN.

La hepatitis B crónica es una enfermedad que con el advenimiento de la inmunización a partir del año 2000 se espera una disminución en la frecuencia, sin embargo con el incremento de enfermedades oncológicas y hematológicas en la edad pediátrica que requieren durante su tratamiento múltiples transfusiones de biológicos continua la prevalencia de esta entidad en la edad pediátrica. Por el curso de la enfermedad siempre es motivo de controversia el inicio de uso de interferón por su pobre respuesta en algunos casos, para disminuir la carga viral y por ende evitar daño hepatocelular.

Existen algunos artículos en la literatura mundial que han tratado de encontrar la correlación entre los niveles de replicación y el daño hepatocelular sin lograr llegar a un acuerdo. En nuestro medio no contamos todavía con un método diagnóstico que cuantifique la replicación viral, situación que genera controversia para decidir en que casos utilizar el tratamiento médico, mas aún en aquellos pacientes en los que el daño hepatocelular es mínimo como es el caso de los pacientes pediátricos.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Identificar la correlación entre niveles séricos de replicación viral y el grado de daño hepático en pacientes pediátricos con hepatitis B crónica.

OBJETIVO SECUNDARIO.

1. Conocer la edad promedio más frecuente de diagnóstico.
2. Conocer la enfermedad asociada más frecuente.
3. Conocer de acuerdo a la clasificación de Knodell el estadio más frecuente.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS GENERAL

“A mayor replicación viral igual daño hepatocelular”

HIPOTESIS NULA

“A mayor replicación viral menor daño hepatocelular”

GRUPO DE ESTUDIO

El estudio se realizó en el Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” Unidad Medica de Alta Especialidad “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social, durante los meses de marzo a julio de 2006.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

INCLUSIÓN.

1. Expediente de paciente pediátrico con diagnóstico de Hepatitis B, con reporte de biopsia hepática y reporte de PCR cuantitativo.

NO INCLUSIÓN.

1. Paciente con diagnóstico de Hepatitis B crónica con biopsia hepática insuficiente y sin reporte de pcr cuantitativo.
2. Expedientes extraviados.

TIPO DE MUESTREO.

1. Consecutivo

TAMAÑO DE LA MUESTRA

1. Todos los expedientes de pacientes con Hepatitis B crónica

VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLE INDEPENDIENTE

1. PCR CUANTITATIVA

Definición conceptual:

Cuantificación del número copias replicables obtenidas del suero del plasma.

Definición operacional:

Cuantificación por arriba de 100 000 copias de replicación.

Tipo de variable:

Cuantitativa, discreta

Escala de medición:

Intervalo

Indicador:

Por arriba de 100 000 mil copias de replicación

2. DAÑO HEPATOCELULAR

Definición conceptual:

Es una inflamación del hepatocito, con fibrosis de moderada a severa

Definición operacional:

El índice de knodell; es un índice de actividad histológica que se utiliza para clasificar las biopsias hepáticas de pacientes con hepatitis. Este índice resulta de la suma de cuatro factores: la necrosis periportal, la degeneración intralobular y necrosis focal, la inflamación portal y fibrosis. Es importante disponer de este índice desglosado para saber el grado de inflamación y de fibrosis y así poder determinar el tratamiento combinado.

El índice oscila de 0 a 22 y por encima de 4-5, sobre todo con existencia de fibrosis, supone un daño hepático significativo.

INDICE DE KNOPELL O INDICE DE LA ACTIVIDAD HISTOLÓGICA

1.- NECROSIS PERIportal +/- EN PUENTES	
A. Ninguna	0
B. Necrosis leve	1
C. Necrosis moderada (Afecta a < 50% de la circunferencia de la Mayoría de los tractos portales)	3
D. Necrosis marcada (Afecta a > 50% de la circunferencia de la Mayoría de los tractos portales)	4
E. Necrosis moderada + necrosis en puentes	5
F. Necrosis marcada + necrosis en puentes	6
G. Necrosis multilobular	10
2.- DEGENERACIÓN INTRALOBULAR Y NECROSIS FOCAL	
A. Ninguna	0
B. Leve (cuerpos acidófilos, degeneración en balón y/o focos de necrosis hepatocelular en < 1/3 de lóbulos)	1
C. Moderada (afectación de 1/3 a 2/3)	3
D. Marcada (afectación de > 2/3)	4
3.- INFLAMACIÓN PORTAL	
A. Sin inflamación	0
B. Leve (células inflamatorias en < 1/3 de tractos portales)	1
C. Moderada (1/3 – 2/3)	3
D. Marcada (>2/3)	4
4.- FIBROSIS	
A. Sin fibrosis	0
B. Expansión de fibrosis portal	1
C. Fibrosis en puentes (porto-portales o porto-centrales)	3
D. Cirrosis	4

Tipo de variable:

Ordinal

Escala de medición:

Ordinal

Indicador.

1. Realización de biopsia hepática, y se establecerá daño de acuerdo a clasificación de Knodell

VARIABLES UNIVERSALES

NOMBRE VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	NATURALEZA VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR	FUENTE DE INFORMACIÓN
EDAD	Tiempo transcurrido desde nacimiento hasta el diagnóstico	Cualitativa ordinal	Ordinal	De 1-16 años	Expediente
GÉNERO	Condición orgánica que distingue entre hombre y mujer	Cualitativa dicotómica	Nominal	Masculino y Femenino	Expediente

METODOLOGIA

Del archivo de la jefatura de gastroenterología pediátrica se revisaron las hojas de la consulta externa para obtener la cédula de los pacientes con diagnóstico clínico de hepatitis B. Se revisaron los expedientes y se incluyeron a los pacientes pediátricos con diagnóstico de Hepatitis B, con reporte de biopsia hepática y reporte de PCR cuantitativo, posteriormente se capturó la información en la hoja de recolección datos. (Anexo no.1)

No se incluyeron a los pacientes cuyo expedientes no fueron localizados y a los pacientes que al revisar su expediente se encontró que tenían el diagnóstico de Hepatitis B crónica con biopsia hepática insuficiente y sin reporte de pcr cuantitativo.

Se realizó una base de datos en el programa Microsoft Excel y posteriormente se realizó el análisis estadístico con el programa SPSS 12.

PLAN DE ANÁLISIS

ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Se calcularon las medidas de tendencia central y dispersión: Para la cuantificación de la carga viral seria media y desviación estándar. Para el daño hepatocelular se representaron en Gráficas

ANÁLISIS INFERENCIAL

Se utilizó para valorar la correlación entre los valores séricos de la replicación viral del virus de la hepatitis B y el grado de daño hepático de acuerdo a Knodell con la prueba del coeficiente de correlación de rango de Kendall aceptando como significativa una $p=0.05$ o menos

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 25 pacientes, de los cuales el 52 % (13) fueron niños y 48 % (12) niñas, (Gráfica 1)

Se registró la distribución de enfermedades asociadas; donde la enfermedad asociada más frecuente en paciente con Hepatitis B crónica fue LLAL1 en el 76 % (19) de los pacientes y la segunda fue IRC en el 24 % (6) de los pacientes (Gráfica 2)

La edad promedio fue de 8.24 años +/- 2.69 años, con una edad mínima de 5 años y una edad máxima de 13 años (Gráfica 3)

El 20 % (5) de los pacientes tuvieron una edad de 6 años, el 16% (4) de 7 años, 12 % (3) de 5, 8, y 13 años respectivamente, 8 % (2) de 9, 10, y 12 años para cada uno, y solo 1 paciente de 10 años (4%).

Se registró la distribución de las enzimas de las pruebas de funcionamiento hepático, donde se observa que las enzimas AST, ALT y GGT se encontraron elevadas en pacientes con Hepatitis B. El nivel sérico promedio de la enzima AST fue de 94 UI/L +/- 50.39 UI/L con un valor mínimo de 59 UI/L y un valor máximo de 252 UI/L. El nivel sérico promedio de la enzima ALT fue de 121 UI/L +/- 89.57 UI/L con un valor mínimo de 51 UI/L y un valor máximo de 402 UI/L. El nivel sérico promedio de la enzima GGT fue de 116 UI/L +/- 66.03 UI/L con un valor mínimo de 55 UI/L y un valor máximo de 315 UI/L. (Gráfica 4)

Se reportó la distribución de las enzimas DHL y FA, las cuales se encontraron elevadas en pacientes con Hepatitis B. El nivel sérico promedio de DHL fue de 271.24 UI/L +/- 69.87 UI/L con un valor mínimo de 150 UI/L y un valor máximo de 400 UI/L. El nivel sérico promedio de FA fue de 318.4 UI/L +/- 108.14 UI/L con un valor mínimo de 160 UI/L y un valor máximo de 554 UI/L. (Gráfica 5)

La distribución de bilirrubina total, bilirrubina indirecta y bilirrubina directa, se observó elevada en todos los pacientes. El nivel sérico promedio de BT fue de 0.92 mg/dL +/- 0.24 mg/dL con un valor mínimo de 0.38 mg/dL y un valor máximo de 1.40 mg/dL. El nivel sérico promedio de BI fue de 0.40 mg/dL +/- 0.18 mg/dL con un valor mínimo de 0.16 mg/dL y un valor máximo de 0.90 mg/dL. El nivel sérico promedio de BD fue de 0.50 mg/dL +/- 0.21 mg/dL con un valor mínimo de 0.20 mg/dL y un valor máximo de 0.90 mg/dL (Gráfica 6)

Se registró la distribución de los niveles séricos de replicación viral. El nivel sérico promedio de PCR fue de 548 280 UI +/- 298 000 UI con un valor mínimo de 120 000 UI y un valor máximo de 970 000 UI. (Gráfica 7)

En la Gráfica 8 y 9 se registró la distribución del índice de Knodell. Los estadios más frecuentes de acuerdo al índice de Knodell fueron 2, 5, 6 y 7 en un 12 % tres pacientes respectivamente para cada grupo, en segundo lugar se encuentran los estadios 0, 1, 3, 9, 10 en un 8 % 2 pacientes respectivamente para

cada grupo y en tercer lugar los estadios 4, 8 y 15 en un 4 % 1 paciente respectivamente.

Al realizar la correlación entre los niveles sericos de replicación viral del virus de la hepatitis B con el grado de daño hepático utilizando el coeficiente de correlación de rango de Kendall, se obtiene una $r=0.35$ con p de 0.3 no significativa

DISCUSIÓN

Gracias al advenimiento de la inmunización contra hepatitis B a nivel mundial, esperamos que en los años venideros no tengamos pacientes con esta entidad, por el momento aun son motivo de preocupación medica; en primer lugar porque en nuestro medio no contamos con el apoyo de laboratorio para poder realizar una serologia completa de primera instancia, recientemente contamos con el apoyo del Hospital de Infectologia del mismo centro medico, para la realización de la reacción de cadena de polimerasa (PCR) y el único método diagnostico con el que contamos es el mas invasivo (biopsia hepática percutanea) por ello el objetivo de esta investigación.

En nuestro estudio observamos que 11 pacientes con clasificación de Knodell por arriba de 5 (situación que indica fibrosis), la replicación viral observada tuvo un rango entre 140 000 a 950 000 copias y en los que se reporto una clasificación de Knodell por debajo de 4 el rango fue de 125 000 a 580 000 copias virales, evidentemente todos los resultados de PCR se encuentran por arriba de lo normal y no así los reportes de las biopsias tomadas a los pacientes que mostraron en 14, un daño mínimo al clasificarse por debajo de 4 (Knodell); no obtuvimos significancia estadística situación que podríamos adjudicar al tamaño de la muestra, pero nosotros consideramos que quizás este trabajo valida aun mas el concepto de que los pacientes con Hepatitis B crónica requieren un protocolo de estudio amplio que permita establecer no solo la actividad viral que específicamente se obtiene a través de PCR (reacción de cadena de polimerasa) sino que es necesario con todo y lo invasiva que parezca la toma de biopsia hepática, debido a que esta permite evaluar el grado de daño hepático y así poder determinar el tratamiento oportuno e individualizado en cada paciente, situación que es semejante a lo reportado en la literatura mundial.

CONCLUSIONES

1. La determinación de PCR se debe de realizar en todo paciente con sospecha de hepatitis b crónica para conocer la replicación viral.
2. La toma de biopsia hepática es necesaria en los pacientes con hepatitis b crónica debido a que algunos pueden tener cifras muy elevadas de replicación viral con un daño mínimo del hepatocito y otro grupo de pacientes a la inversa.
3. En nuestro estudio no obtuvimos significancia estadística, pero lo consideramos relevante debido a que mostró la utilidad del protocolo de estudio de los pacientes con hepatitis b crónica que permiten un óptimo y oportuno tratamiento.
4. El índice de Knodell mas frecuente fue estadio 2, lo que traduce que en la edad pediátrica la hepatitis B cronica cursa con un mínimo daño hepático.

BIBLIOGRAFIA

1. Gerber, M.A; Anatomía patológica de la hepatitis vírica aguda y crónica. Gastroenterología.
2. Tram, T; Martin, P. Hepatitis B: epidemiology and natural history. Clinics in Liver Disease. Vol. 8, May 2004.
3. Eliofozon, S.A; Jonas, M.M. Hepatitis B and C in children: current treatment and future strategies. Clinics in Liver Disease. Vol 10. 2006; 133-148.
4. Valla, D. EASL international consensus conference on Hepatitis B. Journal of Hepatology. Vol. 38. 2003; 553-540
5. Fishman, L.N; Jonas, M.M; Lavine, J.E. Actualizacion sobre hepatitis viral. Joint program in Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2004.
6. Söderstrom, A; Norkrans, G; Conradi, N; Krantz, M; Horal, P; Lindh, M. Histologic activity of childhood cronic Hepatitis B related to viremia levels, genotypes, mutations and epidemiologic factors. Journal of Pediatric Gastroenterologic and Nutrition. Vol.38. October 2003; 487-493
7. Peignoux, M; Boyer, N; Colombat, M. Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. Journal of Hepatology. Vol.36. 2002; 543-546.
8. Saracco, G; Rizetto, M. A practical guide to the use of interferons in the management of Hepatitis virus infections. Drugs. Vol. 53. 2000; 74-83.
9. Hu, K.Q. A practical approach to management of cronic hepatitis B. International Journal of Medical Sciences. 2005; 17-23.

10. Jonas, M.M; Kelley, D.A; Mizerski, J. The New England journal of medicine.
Vol. 346. 2002. 1706-1713.

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“CORRELACIÓN ENTRE NIVELES SÉRICOS DE REPLICACIÓN VIRAL Y EL GRADO DE DAÑO HEPÁTICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HEPATITIS B CRÓNICA”

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

GÉNERO _____ EDAD _____ CÉDULA IMSS _____

INFORMACIÓN DEL EXPEDIENTE CLÍNICO:

AST _____ ALT _____

BT _____ BD _____ BI _____

FA _____ DHL _____

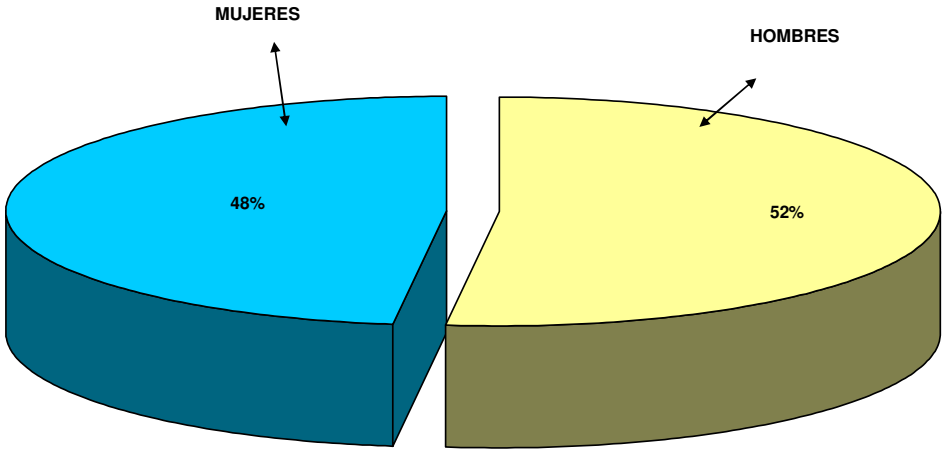
PCR CUANTITATIVO _____ PANEL VIRAL _____

DIAGNÓSTICO DE FONDO _____

INDICE DE KNOPELL _____

FECHA DE DIAGNÓSTICO DE HEPATITIS B _____

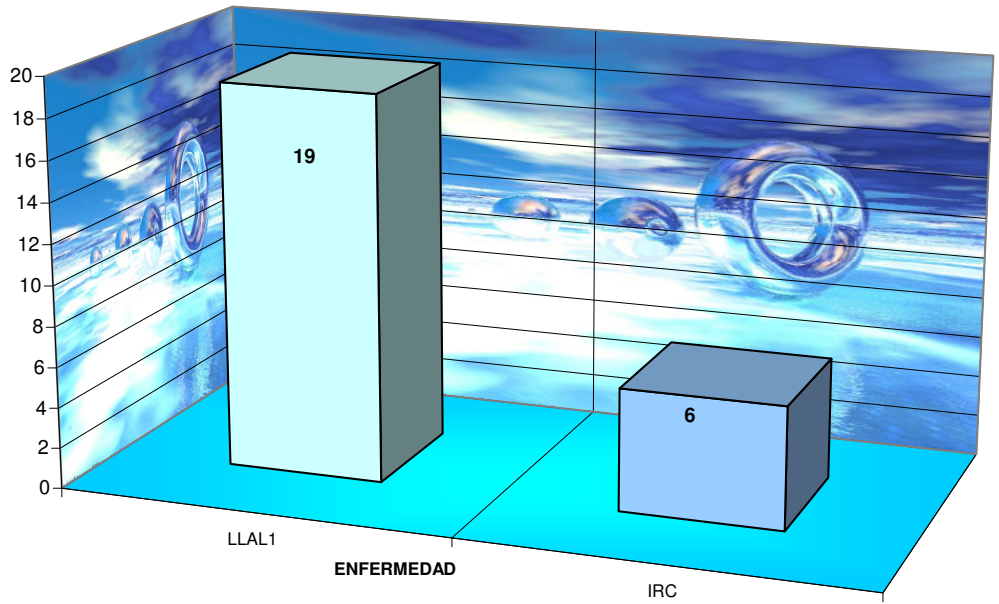
GRAFICA 1. DISTRIBUCIÓN DE HEPATITIS "B" POR GÉNERO



n: 25

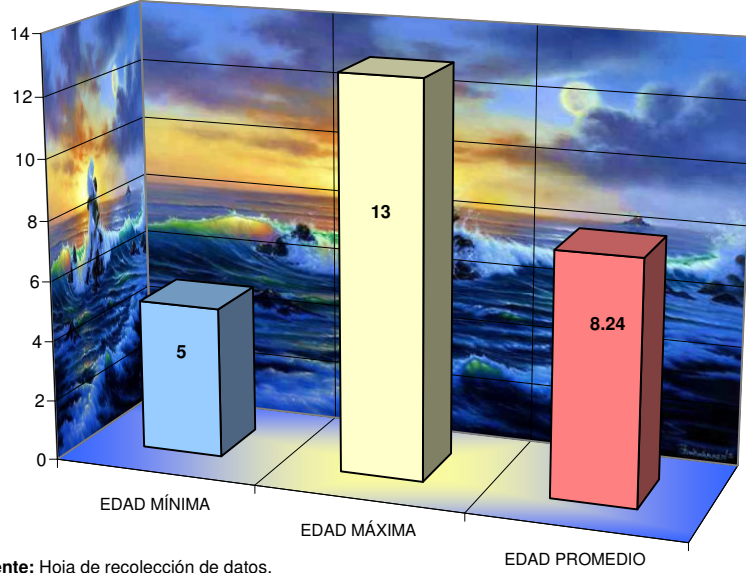
Fuente: Hoja de recolección de datos.

GRAFICA 2. DISTRIBUCIÓN DE ENFERMEDADES ASOCIADAS



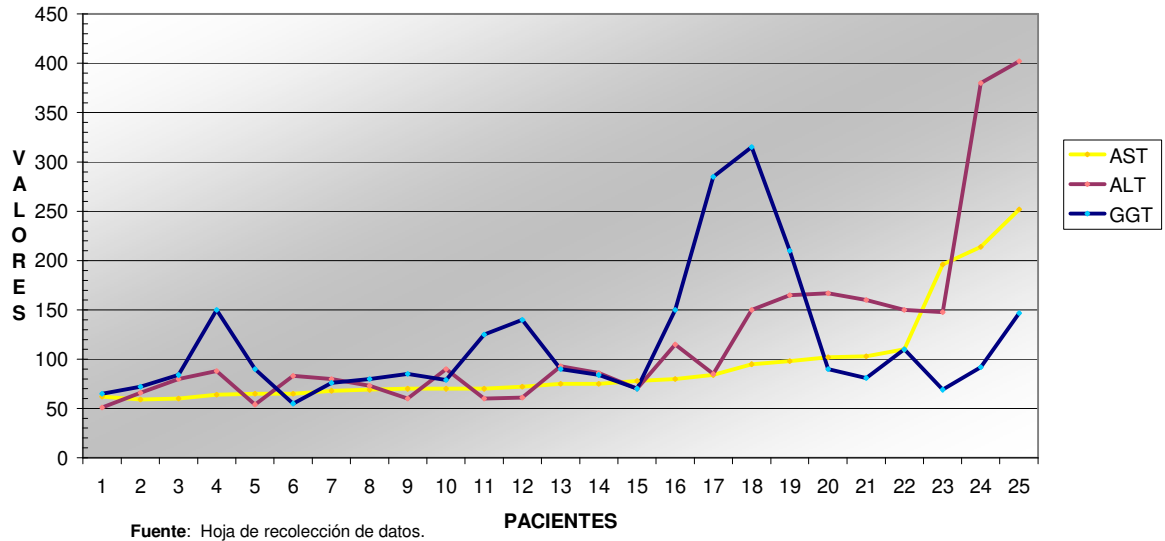
Fuente: Hoja de recolección de datos.

GRAFICA 3. DISTRIBUCIÓN DE HEPATITIS "B" POR EDAD



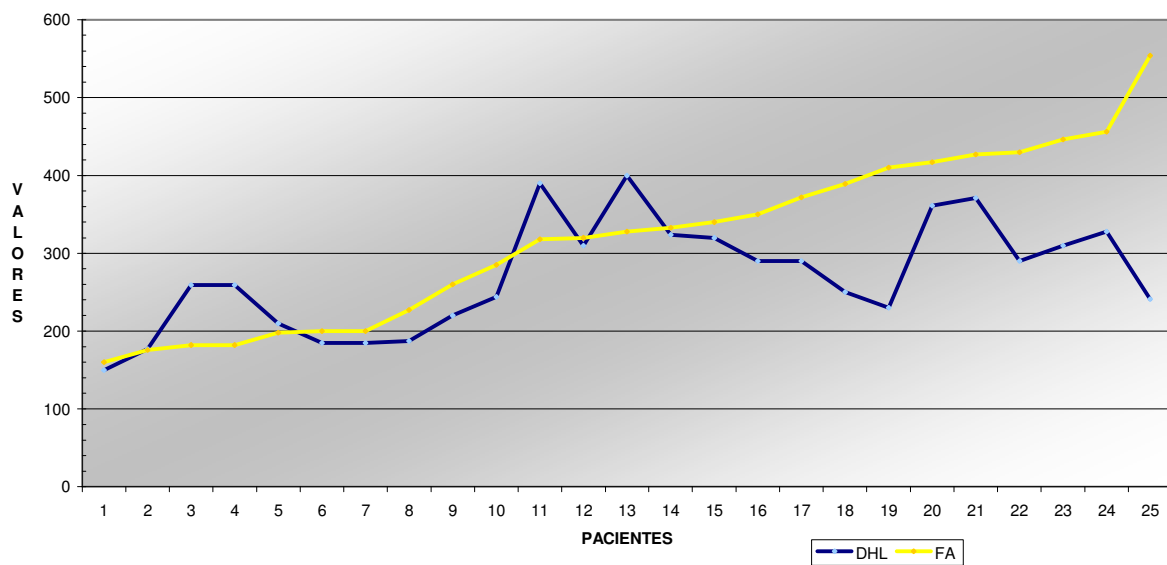
Fuente: Hoja de recolección de datos.

GRAFICA 4. DISTRIBUCION DE AST, ALT Y GGT EN PACIENTES CON HEPATITIS B



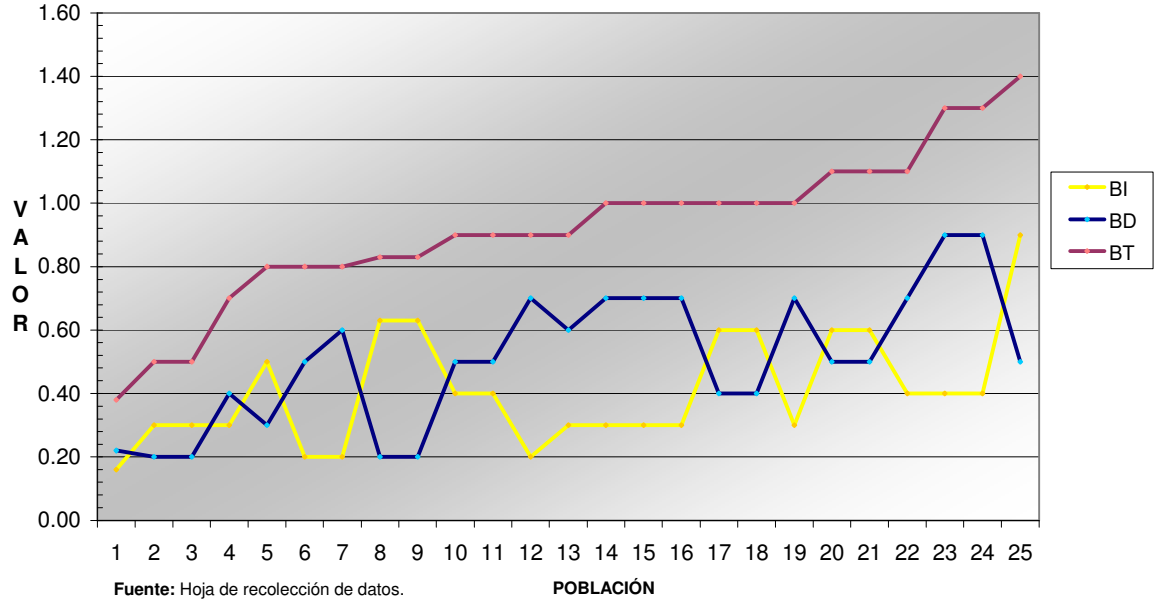
Fuente: Hoja de recolección de datos.

GRAFICA 5. DISTRIBUCION DE DHL Y FA EN PACIENTES CON HEPATITIS B

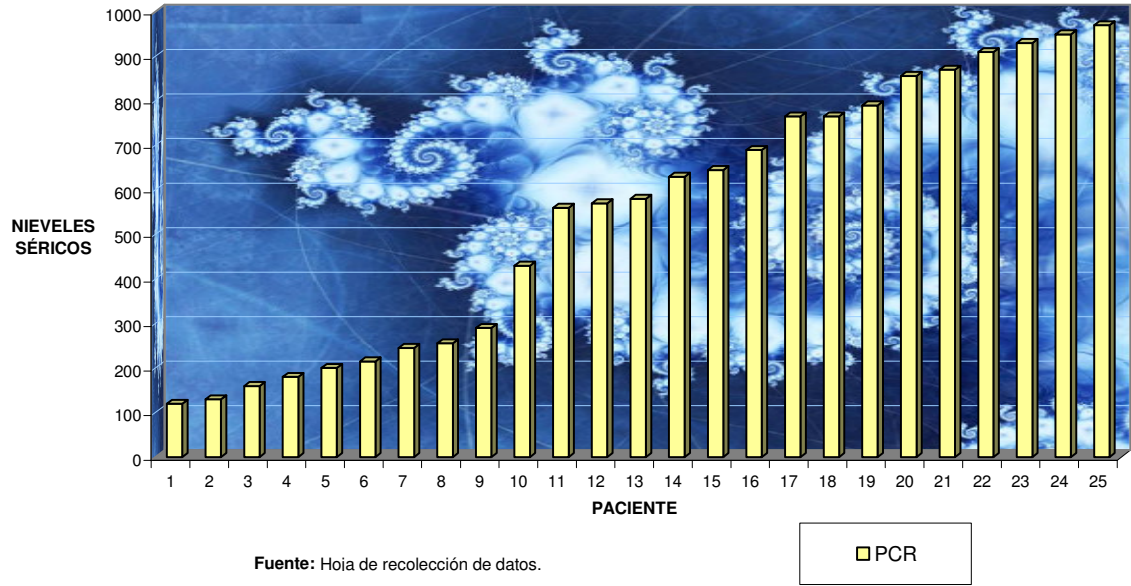


Fuente: Hoja de recolección de datos.

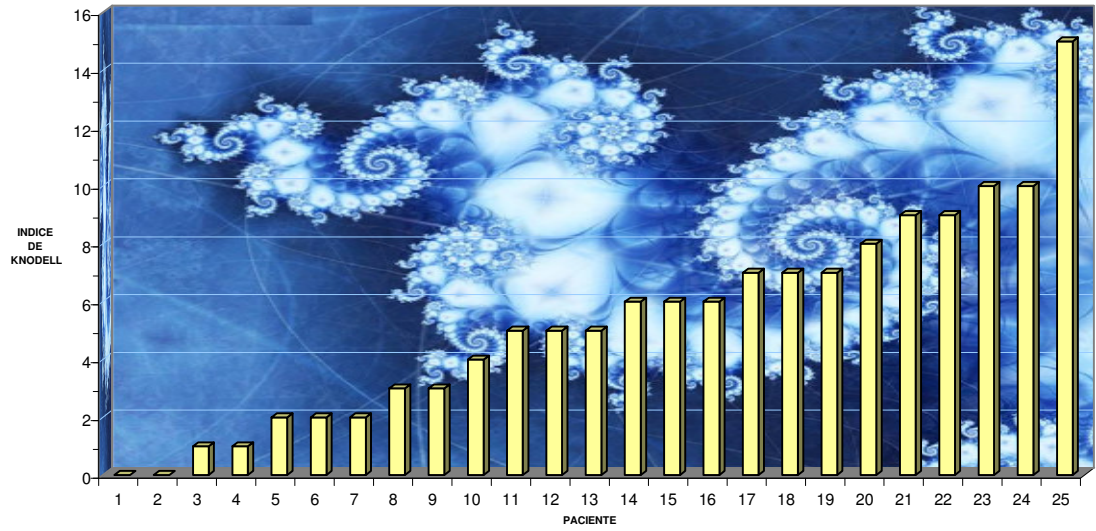
GRÁFICA 6. DISTRIBUCIÓN DE BILIRRUBINAS EN HEPATITIS "B"



GRÁFICA 7. DISTRIBUCIÓN POR PACIENTE DE NIVELES SÉRICOS DE PCR.

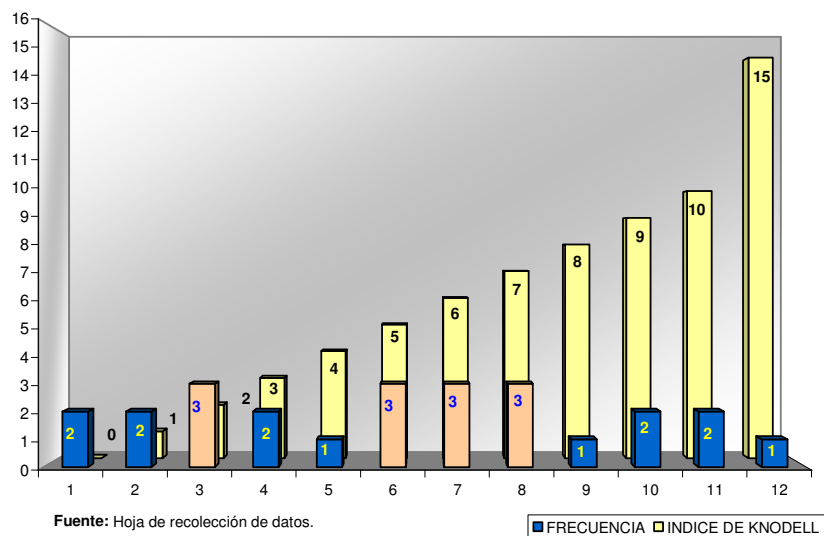


GRAFICA 8. DISTRIBUCIÓN POR PACIENTE DEL INDICE DE KNODELL



Fuente: Hoja de recolección de datos.

GRAFICA 9. ESTADIO MAS FRECUENTE DEL INDICE DE KNODELL EN HEPATITIS B



CORRELACIÓN ENTRE NIVELES SÉRICOS DE REPLICACIÓN VIRAL E ÍNDICE DE KNODELL.

