

2ej
86

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**Facultad de Medicina
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



**DETERMINACION DE MARCADORES VIRALES PARA
HEPATITIS B EN PACIENTES HEMOFILICOS**

**TESIS CON
FOLIO 1000000000**

TESIS DE POSTGRADO

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA**

**P R E S E N T A
Dr. VICTOR EDUARDO NARVAEZ CASILLAS**

México, D. F.

Centro Médico La Raza

1 9 8 4



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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

	Página
1.- ANTECEDENTES CIENTIFICOS	1
2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
3.- HIPOTESIS	5
4.- UNIVERSO DE TRABAJO	6
5.- MATERIAL Y METODOS	6
6.- RESULTADOS	8
7.- DISCUSION	9
8.- CONCLUSIONES	10
9.- BIBLIOGRAFIA	11

**DETERMINACION DE MARCADORES
VIRALES PARA HEPATITIS B EN
PACIENTES HEMOFILICOS.**

II. DISEÑO DE LA INVESTIGACION.

1.- ANTECEDENTES CIENTIFICOS.

En la actualidad el tratamiento integral del paciente hemofílico ha contribuido enormemente a mejorar la calidad de vida y a abolir prácticamente la mortalidad - por hemorragia, debido fundamentalmente al tratamiento - sustitutivo con factor VIII en forma de crioprecipitados o bien, en forma de concentrados liofilizados comerciales (4,6).

En este grupo de pacientes, la Hepatitis viral B se comprueba por cuadro clínico, solamente en 4 a 25% de las veces ⁽¹²⁾. Sin embargo, a pesar de esta baja frecuencia de identificación clínica, al efectuar exámenes específicos, como el método de radioinmunoensayo, se demuestran frecuencias que van del 65 al 80%. Se denominan "marcadores" al antígeno de superficie (AgSHB), al anticuerpo para el antígeno de superficie (AcSHB) y al anticuerpo para el antígeno central o Core (AcCHB), de la Hepatitis B, los cuales pueden encontrarse en la sangre o en otros productos de los individuos enfermos o de los portadores, permitiendo su investigación identificar casi siempre el virus causante, y con esto precisar un pronóstico y definir mejor la epidemiología de la enfermedad ⁽³⁾

Estudios de Levine en 1977, demostraron la presencia de AgSHB y AcSHB para Hepatitis B en 3 y 25% respectivamente ⁽⁷⁾; Cdornelli y Ortega en 1981, en estudio pediá-

trico, encontraron alta frecuencia de AgsHB que correlacionó con 23.6% de Hepatitis aguda y 0.8% de Hepatitis crónica (15)

Existen reportes controversiales en cuanto al uso de factor VIII en forma de concentrados comerciales VS críofrecipitados en relación a la frecuencia de Hepatitis post transfusional; Biggs (1) reporta en 5 años de observación incremento de cuadros ictericos en relación al uso de concentrados desde 1974, con significación estadística para hemofilia A pero no para hemofilia B.

(7)

En 2 publicaciones, una americana (7) y otra británica (1), usando las dos variantes de tratamiento, se encontró mayor disfunción hepática desde el punto de vista laboratorial en el grupo de concentrados liofilizados que en el grupo de críofrecipitados. Esto se explica por la necesidad de múltiples donadores (500 a 10,000) para la obtención de los concentrados comerciales, en comparación al número de donadores necesarios (8) para la obtención de los críofrecipitados, que obviamente explica el alto riesgo de transmisión para la Hepatitis en el primer grupo, denominándoseles "pool grande" y "pool pequeño" respectivamente, de acuerdo al número de donadores necesarios.

(3,5)

En relación a la Hepatitis B (3,5) el AgsHB califica como portador, enfermo y como potencial transmisor (cuadro 1).

Se identifica 24 a 40 días después de la exposición, excepto cuando se transmite por transfusión sanguínea, en cuyo caso aparece más tempranamente ⁽⁸⁾; en general desaparece 1 a 12 semanas después del momento en que las transaminasas alcanzan su máxima elevación. En el 5% permanece positivo, lo que sugiere progresión hacia la Hepatitis crónica o portador asintomático ^(9,10) este marcador no determina la eliminación del virus o la conversión a portador.

El AcsHB tarda semanas en aparecer una vez que no se encuentra el AgsHB, y el encontrar tal anticuerpo implica recuperación de la infección. Existe un período de negatividad de ambos marcadores entre el tiempo que desaparece el AgsHB y aparece el AcsHB, período conocido como de "vacío" ⁽³⁾ En el caso de AgsHB negativo y AcsHB positivo, indica infección pasada o inmunización pasiva o activa.

El AgcHB o Core no suele encontrarse libremente en sangre, ya que está inmunológicamente secuestrado en los viriones que contienen AgsHB ⁽¹¹⁾ El AcCHB puede identificarse poco después de la aparición del AgsHB y permanece todo el tiempo que suceda la duplicación viral; durante el período de vacío este anticuerpo puede ser el único marcador perceptible de Hepatitis B y si es IgG y se acompaña de AcCHB, indica recuperación de la enfermedad ^(13,14)

La identificación simultánea de AcCHB, AcSHB y AgSHB implica en cambio mal pronóstico, pues se acompaña de Hepatitis fulminante o Hepatitis crónica. En infección aguda y particularmente en enfermedad crónica existen - títulos altos, lo que contrasta con bajos niveles de AgSHB y AcSHB; esta prueba ayuda a distinguir entre la replicación viral y la inmunización activa.

El antígeno "early" o temprano (AgeHB) de la Hepatitis B puede encontrarse en casos de Hepatitis aguda una semana después de la aparición del AgSHB. Es también indicador de replicación viral y relacionado con infectividad muy - potente; en cambio tener positivo el anticuerpo contra el antígeno e (AceHB) lo hace poco probable de transmisibilidad. El AgeHB desaparece dos semanas antes del AgSHB, - excepto en casos que evolucionan como Hepatitis crónica - prolongada. La conversión AgeHB positivo en AceHB positivo sugieren declinación de la duplicación viral y buen pronóstico.

2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Si consideramos que el paciente hemofílico es multi-transfundido y con alto riesgo de padecer Hepatitis, nos enfrentamos a la necesidad de conocer el pronóstico de esta complicación mediante estudio amplio de marcadores virales, que proporcionan mayor información, dada la posibilidad de hepatopatía crónica grave.

3.- HIPOTESIS.

3.1 HIPOTESIS VERDADERA.

La identificación de marcadores virales para la Hepatitis B es útil para conocer el estado de portador, enfermedad aguda y Hepatitis crónica en pacientes hemofílicos.

3.2 HIPOTESIS NULA.

La identificación de marcadores virales para la Hepatitis B no es útil para conocer el estado de portador, enfermedad aguda y Hepatitis crónica en pacientes hemofílicos.

4.- PROGRAMA DE TRABAJO.

UNIVERSO.

Se estudiaron 20 pacientes con Hemofilia A adscritos al servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza.

Criterios de inclusión: Se incluyeron pacientes de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 3 y los 16 años, con una media de 10 años sin importar el número de Unidades transfundidas, ni la variedad del producto.

No hubo criterios de exclusión.

Como grupo control se tomó un estudio de 914 pacientes sanos efectuado en 1984 en el Hospital de Infectología del Centro Médico La Raza, en población abierta.

METODO.

Toma de muestra sanguínea venosa periférica obtenida con jeringa desechable, separación del suero; una vez separado, congelación a 20 grados C antes de procesarse. Utilización del método de Radioinmunoensayo para determinación de AgsHB, AcsHB, AcCHB, AqsHB + AcCHB y AcsHB + AcCHB.

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante la "t" de Student para muestras independientes.

RESULTADOS.

Del estudio de 20 pacientes hemofílicos correspondientes al servicio de Hematología Pediátrica del CMR comparado con un grupo control de 914 pacientes sanos, se obtuvieron los siguientes resultados:

Para el AgsHB se obtuvo un 5% de positividad en el grupo problema y un 1.53% de positividad para el grupo control, con una $t = 0.70$ y una p no significativa.

Para el AcsHB se obtuvo un 60% de positividad en el grupo problema y un 7.5% para el grupo control, con una $t = 4.77$ y una p menor de 0.01, altamente significativa.

Para AcCHB se obtuvo un 45% de positividad en el grupo problema y un 5% para el grupo control, con una $t = 3.50$ y una p menor de 0.01.

Para el AcsHB + AcCHB se obtuvo un 45% de positividad en el grupo problema y un 2.95% en el grupo control, con una $t = 3.77$ y una p menor de 0.01.

Para el AcCHB + AgsHB se obtuvo un 5% de positividad en el grupo problema y un 0.3% en el grupo control con una $t = 0.96$ y una p no significativa.

CUADRO - 1

INTERPRETACION DE LOS MARCADORES EN HEPATITIS B

MARCADOR	SIGNIFICADO
AgsHB _____ +	
AcsHB _____ -	
AccHB _____ -	
AgeHB _____ -	
AceHB _____ -	
AgsHB _____ -	
AcsHB _____ +	
AccHB _____ -	
AgeHB _____ -	
AceHB _____ -	
AgsHB _____ -	
AcsHB _____ -	
AccHB _____ +	
AgeHB _____ -	
AceHB _____ -	
AgsHB _____ +	
AcsHB _____ -	
AccHB _____ +	
AgeHB _____ +	
AceHB _____ -	
AgsHB _____ +	
AcsHB _____ -	
AccHB _____ +	
AgeHB _____ -	
AceHB _____ +	
AgsHB _____ +	
AcsHB _____ +	
AccHB _____ +	
AgeHB _____ +	
AceHB _____ +	
AgsHB _____ -	
AcsHB _____ +	
AccHB _____ +	
AgeHB _____ -	
AceHB _____ +	
AgsHB _____ -	
AcsHB _____ +	
AccHB _____ +	
AgeHB _____ -	
AceHB _____ -	
AgsHB _____ -	
AcsHB _____ -	
AccHB _____ -	
AgeHB _____ -	
AceHB _____ -	

Portador ó hepatitis crónica

Antecedente de exposición. Inmunidad

Hepatitis por virus B, etapa inicial

Hepatitis por virus B aguda ó crónica de infección elevada.

Hepatitis por virus B de infecciosidad baja

Seroconversión de AgsHB a AcsHB
Portador de AgsHB con AcsHB heterotípico
Hepatitis fulminante ó crónica.

Recuperación de hepatitis por virus B

Recuperación de hepatitis por virus B con AceHB de corta duración.

Susceptible a Hepatitis B ó periodos de "Vacio"

CUADRO - 2

MARCADORES VIRALES PARA HEPATITIS B
EN GRUPO CONTROL DE 914 PACIENTES SANOS

PRUEBA	No. Casos	%
Ags HB	14	1.5
Acs HB	69	7.5
Acc HB	46	5.0
Ags HB + Acc HB	3	0.3
Acs + Acc	27	2.9

HEMATOLOGIA PEDIATRICA
HG. CMR.

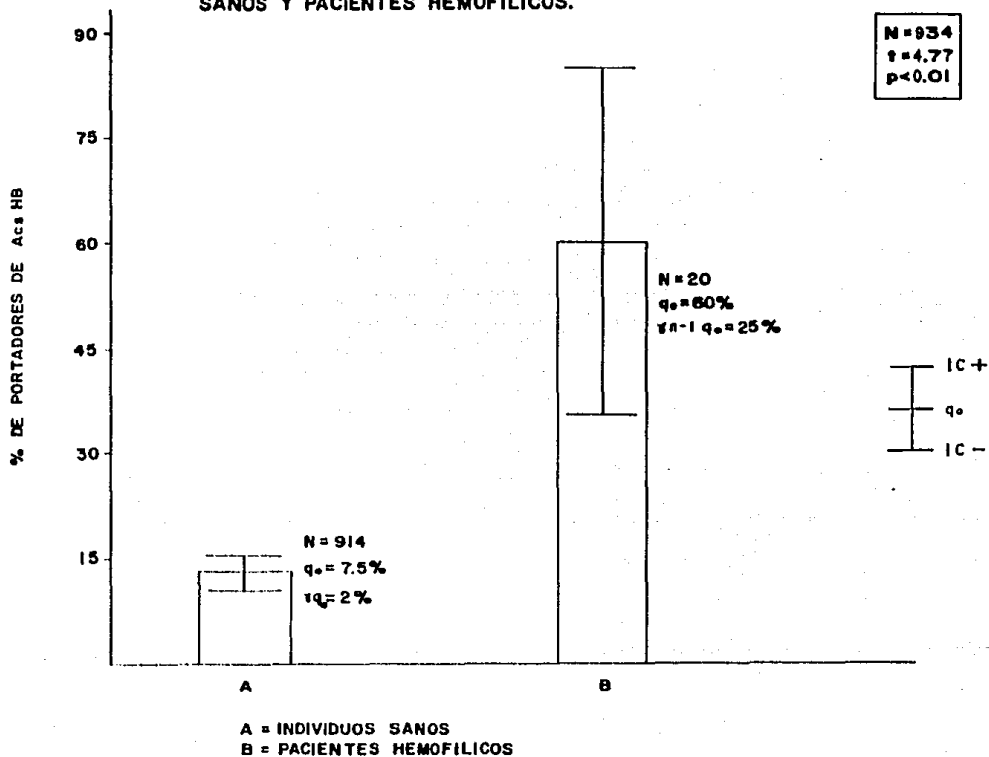
CUADRO - 3
HEMOFILIA Y MARCADORES VIRALES HEPATITIS B
20 CASOS

PRUEBA	No. CASOS	%
Ags	1	5
Acs	12	60
Age	—	—
Acc	9	45
Ags + Acc	1	5
Acs + Acc	9	45

HEMATOLOGIA PEDIATRICA
HG. CMR.

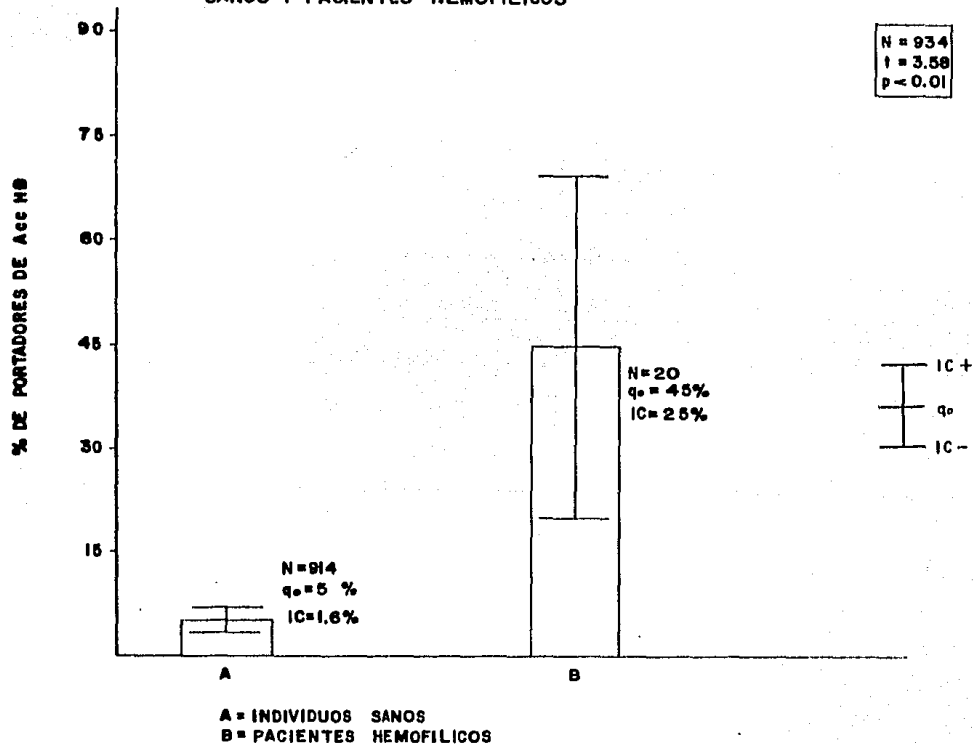
CUADRO - 4

COMPARACION DEL PORCENTAJE DE PORTADORES DE Acs HB ENTRE INDIVIDUOS SANOS Y PACIENTES HEMOFILICOS.



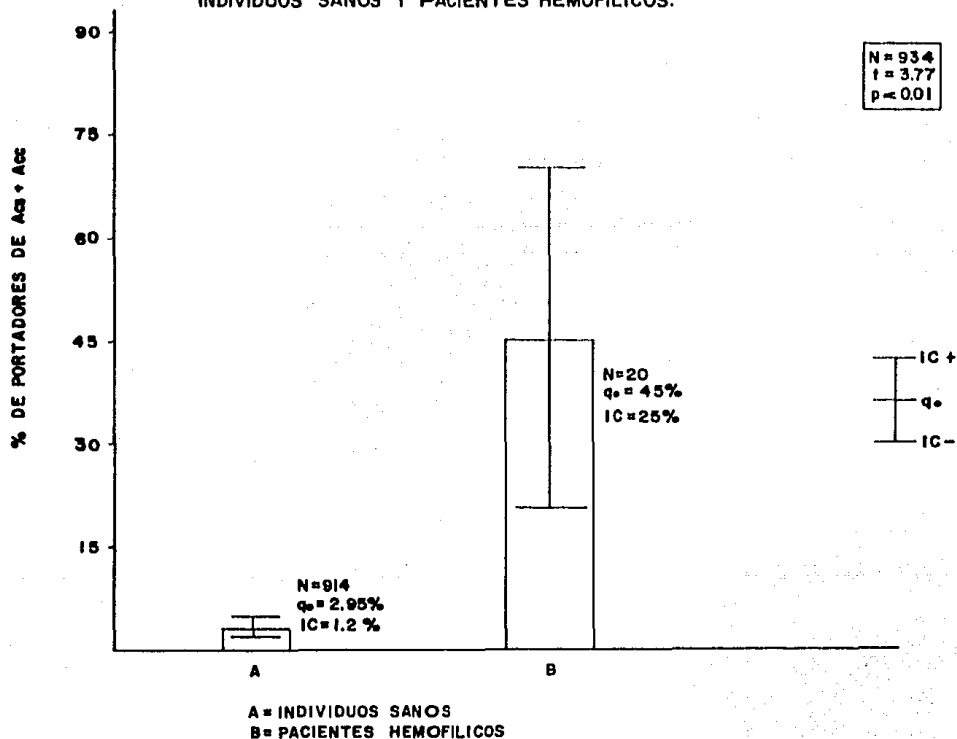
CUADRO - 5

COMPARACION DEL PORCENTAJE DE PORTADORES DE Acc HB ENTRE INDIVIDUOS SANOS Y PACIENTES HEMOFILICOS



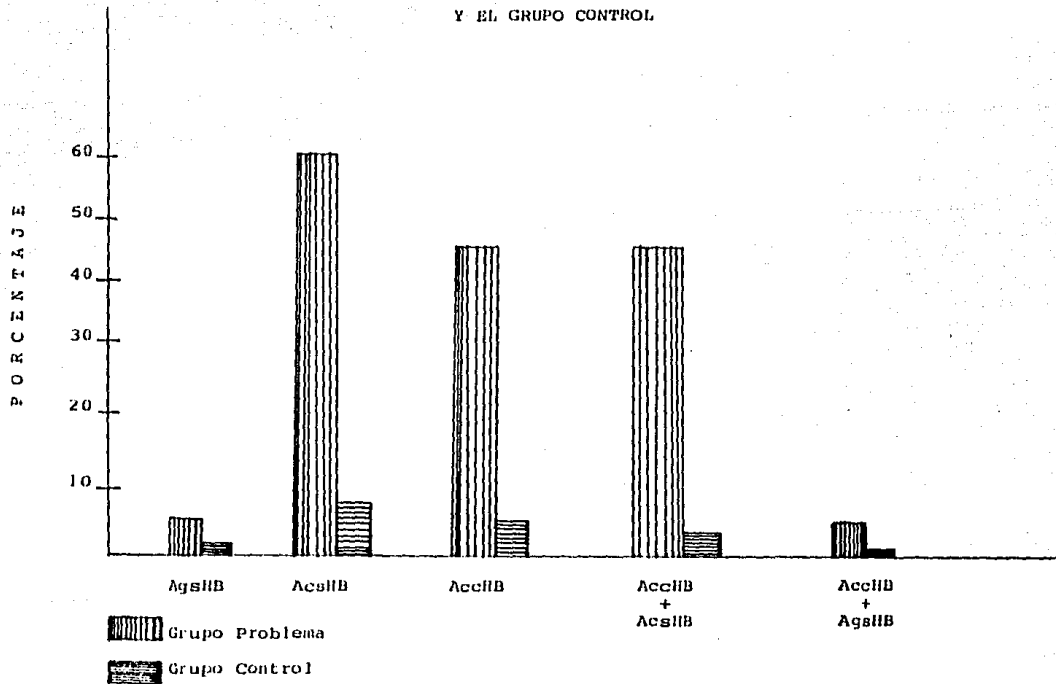
CUADRO - 6

COMPARACION ENTRE EL PORCENTAJE DE PORTADORES DE Acs + Acc ENTRE INDIVIDUOS SANOS Y PACIENTES HEMOFILICOS.

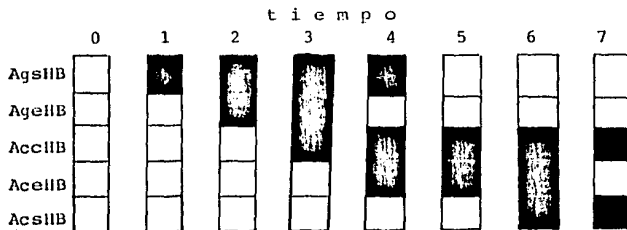
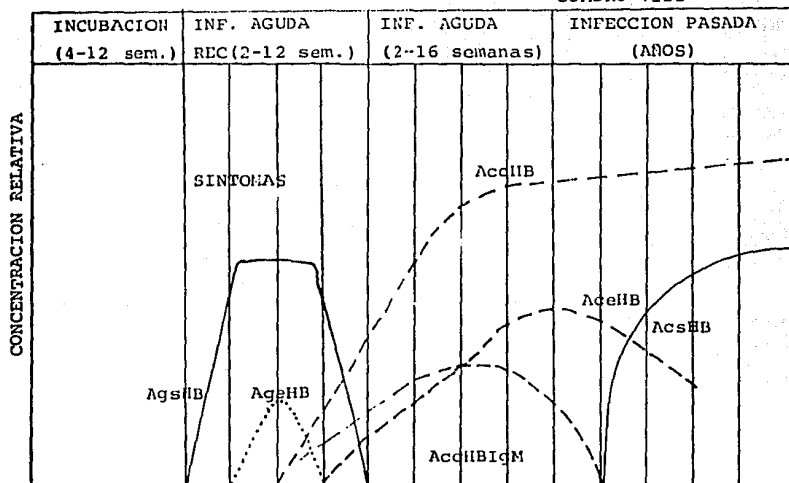


CUADRO VII

PORCENTAJE DE IDENTIFICACION DE MARCADORES VIRALES EN EL GRUPO PROBLEMA
Y EL GRUPO CONTROL



CUADRO VIII



- 1) Fase aguda temprana
- 2) Fase aguda temprana (infeccioso)
- 3) Fase aguda (infeccioso portador)
- 4) Fase aguda (todavía infeccioso)
- 5) Fase convaleciente (potencialmente infeccioso).
- 6) Fase de recuperación (no infeccioso, inmune).
- 7) Fase de recuperación (inmune)

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 9 -

DISCUSION.

Por las caracterfsticas de su padecimiento y las necesidades de tratamiento, el hemofílico representa un grupo de pacientes que se encuentra en alto riesgo de adquirir Hepatitis post-transfusional.

Nuestro grupo de trabajo recibió crfoprecipitados y concentrados liofilizados comerciales, productos considerados de alto riesgo para la transmisión del virus de la Hepatitis B.

Se encontró un 60% de positividad para marcadores virales, lo que concuerda con lo reportado en la literatura mundial ⁽¹⁵⁾, siendo el más frecuente el AcSHB, con una p altamente significativa respecto al grupo control, lo cual traduce un elevado porcentaje de exposición al virus, significando su identificación fase de recuperación y un estado de inmunidad (tabla 8).

En segundo lugar en orden de frecuencia se identificaron AcCHB y AcCHB + AcSHB en un 45%, traduciendo el primero fase de convalecencia y potencial infectividad, o bien fase aguda cuando los títulos de AgsHB se encuentran fuera de niveles de detección, y fase de recuperación, no infectividad e inmunidad los segundos, lo que indica que estos pacientes han afrontado adecuadamente su infección.

Sólo en un 5% se identificó AgsHB, que traduce fase -

aguda temprana, siendo infeccioso cuando se acompaña de AgeHB (no realizado en el presente trabajo), porcentaje que puede explicarse por la permanencia relativamente fugaz del marcador en la sangre (1 a 12 semanas).

En otro 5% se identificó AcCHB + AgsHB, que traducen - fase aguda, infectividad y estado de portador.

Se considera que toda población de hemofílicos debe estudiarse sistemáticamente con el fin de determinar su estado de inmunidad y de identificar los pacientes portadores crónicos del virus, para de esta manera, proporcionar una asistencia adecuada, tomar medidas apropiadas para evitar su propagación, y quizás en un futuro determinar candidatos a inmunización activa.

CONCLUSIONES.

1. El paciente hemofílico presenta riesgo elevado de exposición al virus de la Hepatitis B, debido a la necesidad de transfusiones repetidas.
2. La determinación de marcadores virales para Hepatitis B en pacientes hemofílicos es útil para determinar estado de enfermedad portador y Hepatitis crónica en pacientes hemofílicos, aún en ausencia de datos clínicos.

1. Biggs, R., Hemophilia treatment in The United Kingdom from 1966 to 1974. Brit. J. Haematol. 1977 35:487.
- 2.- Schimp, M. Congress World Hemophilia. Costa Rica 1981.
3. Islas Andrade S., Cherem J.H., Lifshitz G. Utilidad clínica de los marcadores virales en Hepatitis Rev. Méd. IMSS, 1984, 22:133.
4. Foro Internacional: "What is the importance of the small pool concept in the preparation of fraction I cryoprecipitates for the prevention of posttransfusion Hepatitis. Vox San 1980, 38:106.
5. Burrell C.J., Serological markers of Hepatitis B infection Clin. Gastroenterol 1983, 9(1):47.
6. Hoofnagle J.H., Gerety J.R., Tabor E. Transmission of non A non B Hepatitis Ann. Inter. Med. 1977, 87:14"
7. Levine P.H., McVerry B., Attock B. Health of the intensively treated hemophiliac with special reference to abnormal liver chemistries and splenomegaly Blood, 1977, 50(1):1.
8. Giles, J.P., McCollum R.W: Viral Hepatitis relation of Australia SH antigen to the willowbrook MS-2 strain New Eng J Med 1969, 281:119.
9. Szness, W., Dienstag, J.L Distribution of antibody to Hepatitis A antigen in urban adult population New Eng

- J Med 1976,295:755.
10. Islas,A.S. Hepatitis después de transfusión.Tesis recepcional Medicina]nterna Hospital General CMN IMSS, 1983.
 11. Dienstag J.L. Diagnosed prevention of viral Hepatitis Harrison's Principles of Internal Medicine Mac Graw Hill Book, New York,1983(722).
 12. Myers F.J,Tembre Villa Zubiri C.L., Klatsky A.V. Recurrent acute Hepatitis following the use of factor VIII concentrates. Blood 1980,55(5):748.
 13. Lander J.I,Giles S.P,Krugman S. Viral Hepatitis type B(MS-2 strain) detection of antibody after primary infection New Eng J. Med 1971,285:303.
 14. Hoofnagle,J.H,Barker,L.E. Antibody to Hepatitis B case antigen. Am.J.Med.Sci. 1979, 1975:270.
 15. Ayala, J.J., Charles, J.F., Gallegos A. Frecuencia de marcadores de la Hepatitis B en pacientes hemofílicos. Rev. Med. IMSS. 1983, 21:481.