



 **MINISTERIO
DE SALUD**

Hepatitis Virales B y D

Módulos Técnicos
Serie de documentos monográficos



5

Módulo Técnico dirigido al médico y otros profesionales de la salud, que frente a esta enfermedad necesiten información sistematizada en clínica, diagnóstico y procedimientos de vigilancia epidemiológica que sea útil para las acciones de prevención y control de estos daños.

MINISTERIO DE SALUD

Dr. Alejandro Aguinaga Recuenco

Ministro

Dr. Alejandro Mesarina Gutiérrez

Vice Ministro

OFICINA GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA

Dr. Percy Minaya León

Director General

Dr. Roberto Del Aguila Vásquez

Director Ejecutivo de Vigilancia y Evaluación Epidemiológica

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Eduardo Falconí Rosadio

Jefe

Dra. Nora Reyes Puma

Sub-Jefa

Catalogación hecha por el Centro de Documentación del I.N.S

Perú. Ministerio de Salud

Hepatitis virales B y D. – Lima : Instituto Nacional de Salud, 2000.

68 p.; ilus.(Módulos técnicos. Serie de Documentos monográficos; 5)

1. Hepatitis B. 2. Hepatitis D 3. Hepatitis viral humana 4. Epidemiología
5. Vigilancia epidemiológica

I. Oficina General de Epidemiología (OGE)

II. Instituto Nacional de Salud (INS)

ISBN: 9972-820-09-2

Hecho el depósito legal: 1501222000-3019

@Ministerio de Salud. Oficina General de Epidemiología

Camilo Carrillo 402, Jesús María, Lima, Perú.

Telf.: 330-3403 / Fax: 433-5428

Postmaster@oge.sid.pe

@Instituto Nacional de Salud

Cápac Yupanqui 1400, Jesús María, Lima, Perú.

Telf.: 471-9920 / Faxes: 471-7443-2529

Postmaster@ins.sld.pe

Se autoriza su reproducción total o parcial siempre y cuando se cite la fuente.



Un proyecto conjunto de:

**LA OFICINA GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA (OGE)
EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD (INS)**

ELABORACIÓN Y REDACCIÓN

Jorge Darío Zavala Bandan

Médico residente de III año de la especialidad de Medicina de Enfermedades
Infecciosas y Tropicales - Universidad Nacional Mayor de San Marcos

César Cabezas Sánchez

Médico Cirujano por la Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Enfermedades Infecciosas y Tropicales, Universidad Peruana Cayetano Heredia
Instituto Nacional de Salud Lima - Perú

PARTICIPARON EN LA REVISIÓN Y CORRECCIÓN DE LOS TEXTOS

Ricardo Ruiz Chávez

Médico Gastroenterólogo - Hepatólogo, Hospital Militar Central, Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Hernan Vildósola G.

Médico Gastroenterólogo, Instituto de Medicina Tropical Daniel Alcides Carrión, Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Magna Suárez Jara

Bióloga, Instituto Nacional de Salud

Carolina Guevara

Msc Bióloga, Instituto de Investigación de Enfermedades Tropicales de la Marina de los Estados Unidos (NAMRID)

EDICIÓN

Víctor Alberto Laguna Torres

Msc Médico Infectólogo, Oficina General de Epidemiología
Responsable del Proyecto de Sistematización de la Información en
Enfermedades Infecciosas con impacto en Salud Pública

Rosa María Uzátegui Perea

Instituto Nacional de Salud

COMITÉ EDITOR

Dra. Patricia Caballero Ñopo

Presidenta

Dr. Zuño Burstein Alva

Miembro

Dra. Yvonne Torres de Yon

Miembro

Dr. César Náquira Velarde

Miembro

Dra. Silvia Seraylan Estradaç

Miembro

HEPATITIS VIRALES B y D

Módulo Técnico

Indice

I. INTRODUCCIÓN ..	9
- Generalidades de la hepatitis Viral Hepatitis B Hepatitis D	
- Historia de la enfermedad La Hepatitis Viral en el mundo	
II. AGENTES ETIOLÓGICOS	14
- Hepatitis B Estructura - Genoma Viral – Replicación	
- Hepatitis D	
III. PATOGENIA.....	17
- Hepatitis Viral B Enfermedad Extra	
- Hepática Hepatitis D	
- Características de virus que causan hepatitis	
IV. ANATOMIA PATOLÓGICA	20
- Hepatitis Viral Aguda	
- Hepatitis Viral Crónica Hepatitis crónica persistente - Hepatitis crónica activa	

V. ASPECTOS CLINICO	21
- Hepatitis B Aguda Fases - Hepatitis aguda sintomática anictérica - Hepatitis icterica - Los hallazgos físicos	
- Manifestaciones extrahepáticas	
- Evolución	
- Complicaciones	
Hepatitis fulminante - Hepatitis crónica - Cirrosis hepática — Hepatocarcinoma	
- Hepatitis D	
- Hepatitis crónica por virus D	
VI. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	29
- Distribución	
Rutas de transmisión en general - Modo de transmisión - Grupos de riesgo - Factores de riesgo	
Transmisión del VHB en niños	
- Epidemiología de la Hepatitis D	
La Hepatitis B y D en el Perú	
Distribución - Grupos de riesgo	
VII. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO	37
- Marcadores Serológicos	
- Anatomía patológica	
VIII. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	51
- Virus responsables de Hepatitis Viral	
- Hepatitis de causa infecciosa	
- Otras Hepatitis de causa no infecciosa	
Hepatitis crónica autoinmune - Hepatitis crónica asociada a fármacos	
IX. PROCEDIMIENTOS PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA	56
- Definiciones operativas – Casos	
- Conducta frente a un brote o epidemia	
- La Hepatitis B como parte del síndrome icterico hemorrágico	
X. MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL.....	59

- Medidas de prevención
Hepatitis B: Inmunoprofilaxis
- Medidas de prevención Hepatitis D
Profilaxis - Hepatitis D

XI. ANEXOS 68

XII. BIBLIOGRAFIA..... 72

I Introducción

Generalidades de la Hepatitis Viral: Hepatitis B y Hepatitis D

Las hepatitis virales son una de las principales causas de hepatopatía (en todo el mundo), observándose una tendencia a incrementarse en los últimos 20 años.

Actualmente, se conocen cinco virus responsables de hepatitis (A, B, C, D y E), con características clínicas, y epidemiológicas bien definidas en las diversas regiones del mundo². Estos cinco virus infectan el hígado provocando inflamación y necrosis hepatocelular sin que exista un compromiso importante en otros órganos. Además de ellos, existen evidencias epidemiológicas y virológicas de otros dos virus consignados como F y G³, Y últimamente se está mencionando un nuevo tipo de virus con características aún no definidas del todo y que por el momento recibe el nombre de virus no A, no B, no C, no D, no E, y no O.

Además de los mencionados, otros virus pueden, eventualmente, producir daño hepático, provocando cuadros de hepatitis indistinguibles de los anteriormente citados, sin embargo, son enfermedades sistémicas con características propias en las cuales el hígado no es en general el órgano blanco. Entre ellos destacan las infecciones por citomegalovirus, virus

Los cuadros de hepatitis causados por todos estos agentes son muy similares. En consecuencia, el diagnóstico etiológico depende de pruebas serológicas específicas para cada uno de estos virus.

Epstein- Barr, rubeola, fiebre amarilla, virus herpes simple, Coxsackie, sarampión, varicela y otros.

Por último, existe un pequeño sub grupo de pacientes con cuadros de hepatitis los cuales no presentan indicios serológicos de infección por ninguno de los agentes virales conocidos. En ellos es probable que la enfermedad sea causada por un agente aún no identificado, o que la enfermedad hepática no sea de origen infeccioso.

La hepatitis viral aguda puede ser una enfermedad grave. El índice de mortalidad global asociado con la hepatitis viral es aproximadamente 1 %⁴⁶. La enfermedad tiene una mortalidad mayor en pacientes de edad avanzada, y en las hepatitis cuya etiología corresponde al tipo B y D, en los cuales es más frecuente la evolución a hepatitis fulminante que en los otros tipos de hepatitis.

Además de la morbilidad y mortalidad asociadas con la enfermedad aguda, la progresión de las hepatitis virales B, C y D de un estado agudo a

crónico también puede conducir a secuelas graves, como hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular²². Las formas crónicas de hepatitis virales son causas frecuentes de insuficiencia hepática que llevan finalmente a la necesidad de un transplante hepático.

A nivel mundial, la hepatitis B es la causa más importante de cirrosis hepática y cáncer de hígado.

Se estima que aproximadamente el 5% de la población mundial es portadora crónica del virus de la hepatitis B, sin embargo en zonas endémicas, ésta cifra tiende a incrementarse²²

El Perú es un país con regiones endémicas definidas para la hepatitis B, razón por la que ésta enfermedad cobra importancia epidemiológica y de salud pública para nuestra sociedad.²⁸

HISTORIA DE LA ENFERMEDAD

LA HEPATITIS VIRAL EN EL MUNDO

Hipócrates es considerado como el primero en mencionar el signo de ictericia, sin embargo se sabe que los hinos lo describieron hace varios miles de años antes que él⁹. Desde entonces la literatura europea ha mencionado muchos casos al respecto, siendo los primeros brotes descritos en los siglos XVII y XVIII, en especial durante épocas de guerra.

La primera sugerencia que la enfermedad era causada por un agente infeccioso viral fue sugerida por Mc Donald. Posteriormente en los Estados Unidos se describieron algunos brotes asociados al consumo de alimentos y agua contaminados. Se planteó entonces como principal puerta de entrada de esta infección a la vía oral, y pasó a llamársela "hepatitis infecciosa".

A partir de 1833 se comenzó a registrar otra forma de hepatitis, caracterizada por inicio agudo, período

prolongado de incubación y que se presentaba luego de transferir suero humano a una persona, tal como sucedió con los trabajadores de un astillero en Bremen (Alemania), a los cuales se les administró vacuna antivariólica que contenía linfa humana y desarrollaron la enfermedad⁶. Desde entonces se le llamó "hepatitis sérica" y se reconoció a la vía de transmisión

percutánea como la más importante.

Observaciones realizadas a comienzos del siglo XX, sugerían que la llamada "hepatitis sérica" se presentaba en forma repetida después del uso de agujas y jeringas contaminadas, también en personas que padecían enfermedades venéreas, y además luego de la transfusión de sangre. Aunque algunos de estos casos pudo deberse a agentes como el virus de la hepatitis C (HCV), la mayoría de ellos indudablemente estuvieron relacionados al virus de la hepatitis B.

En las décadas del 40 y 50, se demostró diferencias antigénicas entre el grupo de las "hepatitis" lo que llevó a plantear que eran causadas por más de un agente etiológico. Las denominaciones de hepatitis A y B fueron finalmente propuestas en 1947, por Mac Callum, luego de analizar las epidemias de hepatitis viral surgidas durante la segunda guerra mundial⁹.

En 1965 Blumberg y Col, hallaron en forma casual un antígeno viral en suero humano mientras investigaban el polimorfismo de las proteínas séricas humanas. Este antígeno fue hallado en el suero de un aborígen australiano por lo que fue llamado "antígeno australiano"⁴. Varios años después se demostró que se trataba de un antígeno relacionado con la hepatitis infecciosa, recibiendo su nombre actual: antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg).

El descubrimiento del HBsAg y el reconocimiento que se trataba de un

antígeno viral llevó a su búsqueda en la población demostrándose que el VHB tiene distribución mundial y que las tasas de infección en algunas partes del mundo como regiones de Asia, Africa y Oceanía son extremadamente altas. Posteriormente se reconoció que la mayoría de las partículas de HBsAg en suero no eran viriones, sino parte del armazón que lo conforma. Finalmente los viriones, llamados también partículas de Dane fueron identificados como partículas más grandes y complejas que las partículas de HBsAg, detectadas originariamente.

Las nuevas pruebas serológicas aportaron evidencia que muchos casos de hepatitis sérica se asociaban con infección por VHB, y que esta infección podía persistir durante muchos años.

En 1973, Feinstone y colaboradores identificaron el virus de la hepatitis A (VHA) en heces de pacientes infectados utilizando la técnica de inmunoelectroscopía⁹.

A partir de 1975, observaciones clínicas mostraban la existencia de otros tipos de virus hepatotrópicos los cuales no encuadraban en las características conocidas de la hepatitis A y B. Además, se reconoció que no todos los casos relacionados a hepatitis post transfusional se asociaban con infección por VHB. Se introdujo, entonces, el término hepatitis no A no B, a fin de englobar este nuevo grupo de virus desconocidos y cuyo diagnóstico dependía de la exclusión por pruebas de laboratorio de las otras formas ya conocidas.

El más importante de este nuevo grupo fue llamado virus de la Hepatitis C

(VHC), el cual finalmente fue aislado en 1987 por clonación de su cadena de ácidos nucleicos en los laboratorios de Michael Houghton en Chiron Corporation, y en el centro de Control y Prevención de enfermedades, (CDC - Atlanta) y se demostró que era un flavivirus, un virus RNA³⁷ que no está relacionado con el VHB.

A partir de 1977, Rizetto y colaboradores, con el descubrimiento del entonces llamado agente D, mostraron otra forma de hepatitis, que ocurre necesariamente asociada a infección por el virus de la hepatitis B.

El Centro de Control de Enfermedades de Atlanta (CDC) estima que aproximadamente 7,500 personas se infectan por (VHD) cada año¹².

Investigaciones recientes lograron identificar nuevos agentes etiológicos. Así en la India se describió un tipo de hepatitis no A no B relacionado a transmisión entérica surgiendo entonces, la denominación de hepatitis E (HEV)³⁶. Este virus ha sido donado completamente y se ha demostrado que es muy distinto al VHC. Se ha descrito también el virus de la hepatitis G, actualmente aceptado por la comunidad internacional.

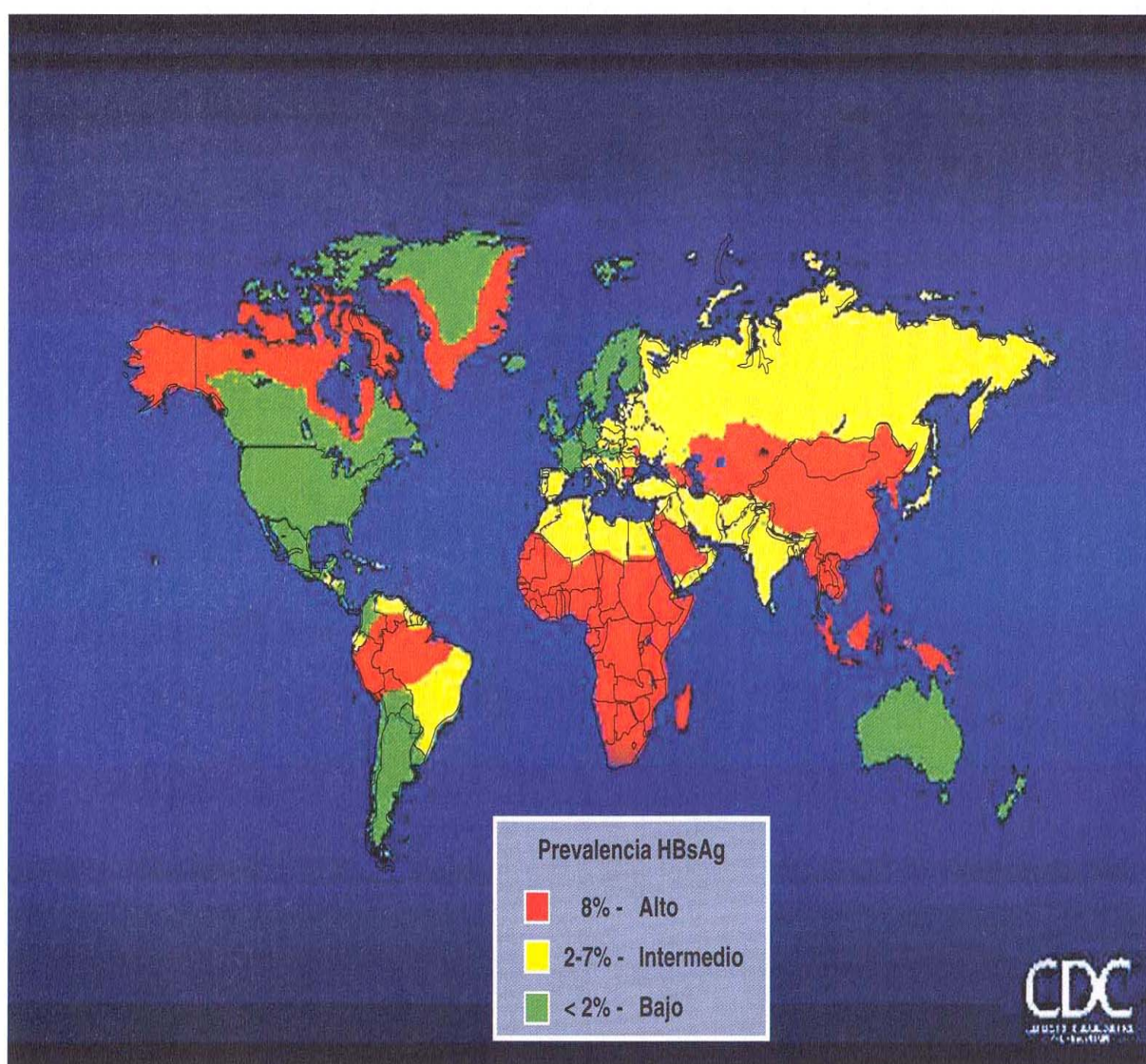
Por último, Nisawaka y Col. han identificado recientemente (1997), un nuevo virus en pacientes con hepatitis post transfusional. Ha sido llamado por el momento virus no A, no B, no C, no D, no E, no G y ha sido relacionado con cuadros de hepatitis fulminante.⁵

El ritmo acelerado con que se desenvuelven las investigaciones científicas, con el uso de avanzadas técnicas de laboratorio, nos permitirá en

el futuro, próximas identificaciones de otros agentes etiológicos causantes de hepatitis por virus, todavía no reconocidos.

En este módulo técnico se tocarán los puntos relacionados a la hepatitis B y D, exclusivamente.

Fig. N° 1 DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LA HEPATITIS CRÓNICA POR VHB



II Agentes Etiológicos

HEPATITIS B

El agente de la hepatitis B es un virus DNA perteneciente a la familia Hepadnaviridae, y es causa principal de enfermedad aguda o crónica del hígado y eventualmente, de cirrosis y carcinoma hepatocelular. El período de infectividad se extiende de seis semanas a seis meses.

El agente etiológico fue identificado en 1965. Dane y colaboradores describieron partículas de 42 nanómetros (nm)⁶ de diámetro que consisten en el virus completo de la hepatitis B, el cual desde entonces pasó a ser conocido como partícula Dane.

ESTRUCTURA⁶

A la microscopía electrónica aparece como una partícula esférica con dos componentes, uno externo y el otro interno.

La parte externa del virus, llamada también **envoltura**, está compuesta por proteínas, lípidos y carbohidratos y es allí donde se ubica el llamado antígeno de superficie (HBsAg). El HBsAg no solamente es componente de la envoltura sino que también puede ser liberado de las células infectadas como pequeñas partículas esféricas, las cuales miden 22 nm de diámetro, tienen aspecto heterogéneo, o pueden adoptar forma de bastón. Son consideradas partículas incompletas de la envoltura viral.

El HBsAg puede ser identificado en

suero 30 a 60 días después de la exposición al VHB y persiste en él por períodos variables.

La nucleocápside llamada **core** contiene un DNA bicatenario (dos cadenas, una larga y otra corta), y dos proteínas, una DNA polimerasa y una proteína que podría ayudar a la síntesis de la cadena larga de DNA. Aquí se ubica el antígeno una larga y otra corta), y dos proteínas, una DNA polimerasa y una proteína que podría ayudar a la síntesis de la cadena larga de DNA. Aquí se ubica el antígeno soluble en el suero de muchos pacientes con hepatitis B.

GENOMA VIRAL⁹

El virus de la hepatitis B contiene uno de los genomas más pequeños entre todos los virus conocidos en la actualidad. Está compuesto por dos cadenas de DNA, una de ellas es larga, de longitud fija y compuesta por 3200 nucleótidos y la otra es de longitud variable, dispuestas ambas en forma circular.

En la última cadena se han identificado cuatro regiones que codifican proteínas virales:

- **La región env o S**, que incluye las regiones Pre S1 Y Pre S2, las cuales codifican una proteína de 226 aminoácidos que compone la envoltura del virus o HBsAg.

- **La region C (core o nucleocapside)** codifica la síntesis de las proteínas del core, de 185 aminoácidos. El antígeno core (HBcAg) puede ser fraccionado, perdiendo 34 amino ácidos de su extremo carboxílico, y se convierte en el antígeno "e" (HBeAg) de aproximadamente 17,500 daltons. Esto se debe a que el genoma de la región core consta de una nueva región denominada "región precore" la cual no es necesaria para la expresión del antígeno core, pero sí para la secreción en suero del antígeno E.⁷
- **La region P (polimerasa)** es la mas extensa, ya que abarca el 75% del genoma viral. Se encarga de codificar la síntesis de una DNA polimerasa con características de transcriptasa reversa.
- **La Region X**, codifica la síntesis de una proteína de 154 aminoácidos cuya función aún es desconocida. Se cree que podría encargarse de activar la transcripción regulada por VHB.

REPLICACIÓN

La replicación del VHB es compleja e incluye un pregenoma intermediario de tipo RNA que es convertido a DNA por la acción de una transcriptasa reversa que viene a ser la misma DNA polimerasa viral⁴.

El hepatocito infectado sintetiza más HBsAg del necesario para formar los nuevos virus y este exceso escapa de la célula formando otros tipos de partículas que pueden reconocerse por microscopía

electrónica como diferentes a las partículas de Dane.

Estas nuevas partículas no son infecciosas pero sí muy inmunogénicas y superan en aproximadamente 10,000 veces la cantidad de las partículas de Dane llevando las concentraciones séricas de HBsAg a niveles generalmente muy altos⁹

Se ha mostrado que el virus de la hepatitis B retiene infecciosidad para los seres humanos durante 6 meses cuando es almacenado en suero a 30°e, y durante 15 años si es almacenado a-20° C.

HEPATITIS D

Es un virus de pequeño tamaño, tan solo tiene 35-37 nm de diámetro. Es un virus defectuoso, es decir, necesita de la presencia del virus B para multiplicarse y, aunque no se conocen totalmente sus mecanismos de replicación, se sabe que su envoltura es el HBsAg del VHB, el cual recubre su genoma junto con una proteína que es el antígeno delta⁸.

El genoma es una pequeña molécula de RNA envuelta y circular, compuesta por una sola cadena de aproximadamente 17000 nucleótidos. Es un virus posiblemente citopático.

El virus de la hepatitis B le ofrece al virus de la hepatitis D (VHD) partículas de su antígeno de superficie que sirven para que el VHD proteja su RNA interno y mantenga la integridad la partícula viral y su capacidad infecciosa.

La importancia de la infección por el virus de la hepatitis D está en el hecho que provoca frecuentemente hepatopatía

significativa. Pacientes con infección aguda evolucionan comúnmente a cuadros de hepatitis aguda intensa y hasta fulminante, mientras que aquellos con infección crónica terminan generalmente en cirrosis.

Aparte de ser encontrado en los hepatocitos puede ser aislado del suero en la fase inicial de la enfermedad.

III Patogenia

HEPATITIS VIRAL B

La infección de los hepatocitos por VHB provoca necrosis hepatocelular a cual se acompaña de una respuesta inflamatoria y posteriormente regenerativa. La infección primaria por VHB puede asociarse con un cuadro leve hasta la hepatitis severa que puede llegar a ser fulminante.

Aún no han sido establecidos todos los mecanismos que contribuyen a la lesión del hepatocito, sin embargo, se cree que es el propio sistema inmunológico el causante del daño final. Los mecanismos involucrados para explicar la patogenia de la hepatitis viral son los siguientes⁹ :

- El mecanismo más importante que pudiese explicar el daño hepático, probablemente sea **la respuesta de las células T citotóxicas dirigida hacia el HBcAg y el HBeAg en los hepatocitos infectados por el VHB**, lo que llevaría a destrucción del hepatocito por el propio sistema inmunológico.
- Existiría un **efecto citopático directo de la expresión del HBcAg en los hepatocitos infectados**. Esta posibilidad es sugerida debido a observaciones experimentales donde las células en cultivo que expresan HBcAg desarrollan cambios citopáticos y mueren⁹.
Es decir, parece ser que el HBcAg de por sí es tóxico para las células

y esto se manifestaría con el daño a los hepatocitos infectados.

- Un posible tercer mecanismo es la expresión y secreción ineficaz de HbsAg en grandes cantidades. Esto ha sido planteado debido a que observaciones realizadas en células hepáticas de ratón presentan lesiones al acumularse un exceso de HBsAg en ellas.
En los hepatocitos de pacientes con hepatitis B, se ha observado células con aspecto en vidrio esmerilado, lo que se ha interpretado como células que contienen grandes cantidades de HBsAg acumulado.
- Respecto a la hepatitis fulminante por virus B se ha planteado la posibilidad de la presencia de un virus que ha sufrido mutación a nivel de la región precore que codifica el antígeno "e", el cual no le permitiría expresar este marcador en suero, y desencadenaría una respuesta inmune por parte del mismo organismo (Ver Complicaciones: hepatitis fulminante).

ENFERMEDAD EXTRA HEPÁTICA

Síndromes con manifestaciones extrahepáticas han sido asociados con infección por VHB donde se ha demostrado que los complejos antígeno-anticuerpo desempeñan un papel importante.

El **síndrome similar a la enfermedad del suero** que se presenta

en ello a 20% de pacientes durante un episodio agudo de hepatitis B¹² se acompaña por complejos antígeno de superficie-anticuerpo y niveles bajos de complemento en suero, líquido sinovial y membranas sinoviales de las articulaciones afectadas. (Ver Características Clínicas).

- **En un tercio de pacientes con poliarteritis nodosa se ha demostrado infección persistente por VHB.** No obstante, esta enfermedad es rara. Estos pacientes también tienen niveles bajos de complemento y además complejos HBsAg-anti HBs circulantes.

Un número importante de glomerulonefritis membranosa se ha asociado con hepatitis crónica activa e infección persistente por VHB. Los depósitos de inmunocomplejos pueden observarse a lo largo de las superficies subepiteliales de las membranas basales glomerulares¹⁰ y se han observado depósitos nodulares de HBsAg, inmunoglobulina y C3 en los glomérulos por tinción de inmunofluorescencia. (Ver Evolución y complicaciones).

Raramente otros síndromes se asocian con VHB como **la acrodermatitis papular** del lactante, observada en los países mediterráneos y el Japón⁹. Asimismo algunos casos de **crioglobulinemia**. Además, se ha observado un número importante de casos de **anemia aplásica** luego de episodios de hepatitis viral aguda, básicamente B y C⁴.

HEPATITIS D

La infección simultánea por VHB y VHD puede conducir a hepatitis grave o fulminante con más frecuencia que por hepatitis B solamente¹¹.

El VHD parece desempeñar un papel más sobresaliente en la hepatopatía crónica, especialmente en áreas geográficas donde es común, como en Italia, los países mediterráneos y la selva amazónica. Pueden ocurrir exacerbaciones en portadores de HBsAg cuando adquieren posteriormente infección por VHD.

El mecanismo de lesión de los hepatocitos asociados con la infección por VHD no ha sido todavía dilucidado del todo, siendo muy probable la participación del sistema inmunológico en ella.

Tabla N° 1 PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LOS VIRUS QUE CAUSAN HEPATITIS

TIPOS DE VIRUS	MATERIAL GENÉTICO	PERÍODO DE INCUBACIÓN	VIA DE TRANSMISIÓN	RIESGO DE CRONICIDAD
A	RNA	15-45 días	Fecal Oral	No demostrado
B	DNA	6 sem-6 meses	Sexual Parenteral sangre y hemoderivados, procedimientos quirúrgicos. Solución de continuidad Perinatal Horizontal	ALTO (5-10%)
C	RNA	35- 70 días	Parenteral, sangre hemoderivados y vía sexual	ALTO (50-70%)
D	RNA	35 días (°)	Sexual Parenteral sangre y hemoderivados, procedimientos quirúrgicos. Solución de continuidad	ALTO (80% EN LA SUPER INFECCIÓN)
E	RNA	24-48 días	Fecal Oral	No existe

(°) Experimentalmente en chimpancés

IV Anatomía Patológica

HEPATITIS VIRAL AGUDA

LOS hallazgos típicos en la biopsia hepática de un paciente con hepatitis viral aguda son los siguientes:

- 1) Desorganización lobulillar
- 2) Dilatación celular y Desorganización eosinofílica
- 3) Necrosis de los hepatocitos
- 4) Infiltrado de células Mononucleares en el parénquima y los tractos portales
- 5) Grados variables de colestasis.

Estos cambios son difusos y generalizados. Los conductos biliares por lo general presentan un aspecto normal, pero puede haber algún grado leve a moderado de **colestasis**

En la hepatitis viral típica la **necrosis celular** es sectorial y foca!. La hepatitis más severa puede asociarse con áreas de necrosis coalescente o con puentes de necrosis, necrosis multilobulillar o necrosis masiva.

La necrosis multilobulillar y masiva se observa en la hepatitis fulminante.

HEPATITIS VIRAL CRÓNICA

Los criterios clínicos e histológicos para el diagnóstico, clasificación y el tratamiento de la hepatitis crónica son controversiales. La hepatitis crónica es un síndrome. Clínicamente se define por la persistencia de pruebas de función hepática anormales y hepatitis durante 6 meses. Existen dos formas clínicas de

hepatitis crónica²² :

1- Hepatitis crónica persistente

Los pacientes casi siempre están asintomáticos. Tienen valores séricos de transaminasas normales o discretamente elevados. Estos pacientes generalmente poseen sólo HBsAg positivo y son considerados "portadores asintomáticos". El patrón histológico que presentan es característico. En la **Hepatitis Crónica Persistente (HCP)**, la inflamación se limita a los espacios porta y no hay necrosis de hepatocitos.

Otro patrón histológico relacionado con la hepatitis crónica persistente es la **Hepatitis Crónica Lobulillar (HCL)**, en la cual existe inflamación de los espacios porta, con inflamación parenquimatosa en punteado. No hay necrosis en sacabocados.

2- Hepatitis crónica activa

Estos pacientes tienen invariablemente marcadores de replicación viral como HBeAg y DNA de VHB en el suero, o antígeno core en el hígado. Cursan con aumento de transaminasas hepáticas y con manifestaciones clínicas definidas. Histológicamente, en la **Hepatitis Crónica Activa (HCA)**, las alteraciones inflamatorias se asocian a necrosis continua de hepatocitos. La principal complicación de este tipo de hepatitis crónica es el desarrollo de cirrosis.

En la infección por hepatitis B, los hepatocitos presentan un aspecto típico en "vidrio esmerilado".

V Aspectos clínicos

Hepatitis B Aguda

Las manifestaciones clínicas de la hepatitis B aguda son indistinguibles de las demás hepatitis virales, sin embargo la presentación clínica puede variar de persona a persona.

El período de incubación de la hepatitis aguda varía entre 4 a 28 semanas, aunque en la mayoría de los casos el intervalo es de 60 a 110 días³⁸.

La evolución en una presentación clásica de la hepatitis viral se puede dividir en cuatro fases¹²:

- **PRIMERA FASE:** De replicación viral. Los pacientes se encuentran asintomáticos. Se pueden dosar marcadores serológicos y enzimáticos propios de una hepatitis.
- **SEGUNDA FASE:** Corresponde a los pródromos. Sintomatología general e inespecífica como anorexia, náuseas, vómitos, malestar y fiebre. Generalmente el paciente es diagnosticado de gastroenteritis o proceso viral agudo.
- **TERCERA FASE:** Es la fase icterica. Aparece coluria. No todos presentan ésta fase como veremos más adelante.
- **CUARTA FASE:** De convalecencia

y resolución de la enfermedad.

No todas las hepatitis tienen las mismas características clínicas, distinguiéndose las siguientes formas clínicas:

En la hepatitis asintomática. Hay elevación de las transaminasas séricas. La infección por VHB puede ocurrir sin anomalías asociadas de la función hepática y se detecta sólo por pruebas serológicas específicas para el virus.

Esto sobre todo cuando la infección ocurre en las etapas tempranas de la vida.

La hepatitis aguda sintomática anictérica, presenta síntomas como cefalea, malestar general, pérdida del apetito, náuseas y en ocasiones, vómitos, fiebre moderada (temperatura de 37,5-39°C) Y escalofríos. La sintomatología raramente es intensa. La pérdida del apetito es frecuente y a menudo se caracteriza por una alteración real del gusto o aversión a los alimentos y al tabaco. Es frecuente el malestar abdominal y dolor en el hipocondrio derecho. La orina se vuelve oscura y las heces claras o color arcilla.

En la **hepatitis icterica**, la coloración de la piel se presenta entre los dos a siete días de haber iniciado el cuadro prodrómico de la enfermedad. Tan solo el 30% de las hepatitis virales en general presentan ictericia. La gran mayoría son anictéricas. En los casos ictericos, los síntomas pueden progresar, persistir sin modificaciones, disminuir en intensidad

o desaparecer rápidamente con el inicio de la ictericia. Puede observarse escleróticas ictericas cuando el nivel de bilirrubinemia excede de 2,5 o 3 mg/dl. En el 50 % de los pacientes aparece prurito leve que dura solo algunos días pero en ocasiones los pacientes pueden tener prurito prolongado o intenso. Pueden presentarse artralgias en el 10-20% de estos pacientes.

Los hallazgos físicos¹² comunes a todas las formas de hepatitis incluyen:

- Sensibilidad a la palpación del hipocondrio derecho.
- Hepatomegalia (un incremento de hasta 15 cm en el ancho vertical) habitualmente con un borde sensible y redondeado.
- Ictericia de escleróticas, mucosas y piel. (el 80% de pacientes pueden no presentado)
- El bazo se palpa en el 10-15% de los pacientes. Puede observarse un agrandamiento leve de los ganglios linfáticos, particularmente en la región cervical posterior.
- Pueden desarrollarse angiomas en araña que desaparecen después de la recuperación.
- Puede presentarse ginecomastia transitoria aunque no es habitual.

Por lo general, los niños se recuperan en 2 semanas y los adultos en 4-6 semanas.

MANIFESTACIONES EXTRAHEPATICAS

Entre los pacientes con hepatitis B icterica aguda, el 20 % presenta un **trastorno similar a la enfermedad del suero** con erupción maculopapular eritematosa, urticaria, artralgias, artritis ocasional y, a veces, fiebre de varios días

a semanas antes del inicio de la hepatopatía clínicamente aparente⁹. Clásicamente la afección de las grandes articulaciones o las distales es simétrica. Los síntomas suelen durar 2-10 días y desaparecen sin cambios residuales, aunque los hallazgos pueden persistir durante semanas o incluso meses en casos poco comunes.

La hepatitis B aguda puede estar acompañada o seguida por **síndromes neurológicos** como meningitis, Guillain-Barré, mielitis o encefalitis, por **trastornos hematológicos** como agranulocitosis, trombocitopenia o anemia aplásica y por **anomalías electrocardiográficas** que incluyen arritmias. El papel de la infección viral en estos problemas no está bien definido. En Tailandia se ha relacionado a la anemia aplásica con hepatitis virales, pero, básicamente la A.¹³

La infección por el virus de la hepatitis B puede estar directamente asociada con una variedad de **enfermedades renales**. Esto se observa sobre todo en áreas endémicas, particularmente en niños.

El rol patogénico del VHB se ha documentado al hallar complejos antígeno-anticuerpo en las lesiones renales por inmunofluorescencia, incluyendo depósitos de HBeAg en la membrana basal. El DNA del VHB ha sido localizado en el glomérulo y túbulis renales pero su rol en la enfermedad renal se desconoce todavía.

El diagnóstico confirmatorio de la presencia de virus B aquí, es crucial, debido a que la terapia que se pudiese instalar a base de corticoides y agentes citotóxicos (si se sospecha causas idiopáticas) puede ser potencialmente peligrosa en la enfermedad por VHB, ya que puede suprimir el sistema inmune y

activar la replicación viral. Una posible excepción sería el uso de corticoides por corto tiempo para controlar el proceso inflamatorio en una vasculitis activa. Es necesario por ello realizar las pruebas serológicas pertinentes para descartar infección por VHB¹⁰.

EVOLUCIÓN

La hepatitis B, sin complicaciones, se resuelve en aproximadamente tres a cuatro meses. Pueden haber variantes durante el curso evolutivo.

En la **hepatitis aguda prolongada**⁹ las anomalías de laboratorio, así como la sintomatología pueden persistir más de 3 a 4 meses, incluso hasta 12 meses o más. Entre el 3-5% de los casos de hepatitis viral icterica aguda duran más de 3 o 4 meses. El pronóstico final no es diferente del que tienen los pacientes de evolución corta y típica, pero puede ser difícil distinguir la hepatitis B aguda prolongada de las formas crónicas de hepatitis, hasta que el HBsAg sea negativo y la enfermedad se resuelva.

En la **hepatitis B recurrente**, tras la recuperación, aparecen uno o más episodios similares a la enfermedad aguda inicial, aunque más leves. Las recaídas ocurren en pocos casos y se han atribuido a deambulación precoz, consumo de alcohol y tratamiento con corticosteroides durante la fase aguda. Una recaída debe distinguirse de un segundo episodio de hepatitis por un agente infeccioso diferente.

SITUACIONES ESPECIALES

Hepatitis viral B en la gestación

En general, ninguno de los virus, de

hepatitis conocidos es teratogénico.

En general, ninguno de los virus, de hepatitis conocidos es teratogénico.

Excepto en el caso de hepatitis E, el curso de la enfermedad durante un episodio agudo en el embarazo no difiere entre los diferentes tipos de hepatitis¹².

La infección aguda durante el embarazo puede provocar parto prematuro. La transmisión al recién nacido ocurre por vía transplacentaria (5%) en el parto (90%) y en post parto (raro). La frecuencia con que la infección se transmite es de 50-70% a partir de madres con infección aguda, durante el tercer trimestre y de 90% en portadoras crónicas con HBsAg y HBeAg positivos¹⁴.

La infección en gestantes depende de la endemicidad por VHB en el área.

En el Perú se ha encontrado alta prevalencia de hepatitis B en gestantes en diversos estudios: el Instituto Materno Perinatal de Lima, en el Hospital de La Merced (Junín), en el Hospital Guillermo De la Vega en Abancay y en el Hospital general de Huanta, sin embargo la prevalencia del HBeAg es muy baja.

Hepatitis viral B en niños.

La infección por vía transplacentaria generalmente es asintomática al nacer, pero puede aparecer hepatitis durante el período neonatal, con antígeno de superficie positivo. Los neonatos que adquieren la infección durante el parto, se hacen positivos para HBsAg a los 4-6

meses y la mayoría de ellos permanecen asintomáticos. Un 80% de los niños nacidos de madres HBsAg y HBeAg positivos se hacen portadores crónicos y un 25% a 30% desarrollan cirrosis o cáncer hepatocelular¹⁴.

Se observa en niños el predominio de las formas anictéricas, y los cuadros clínicos acompañados de exantema.

El curso clínico generalmente es benigno durante la fase aguda, y es rara la evolución hacia las formas graves y fulminantes. Sin embargo, si la comparamos con la Hepatitis A, la Hepatitis B tiene un riesgo mayor en 10 veces para evolucionar a formas fulminantes, sobre todo en pacientes con virus que tienen mutación puntual en el nucleótido 1896 de la región del precore (Ver Complicaciones).

El estado de HBeAg de la madre puede influir en la gravedad de la hepatitis B neonatal y aunque es frecuente que los recién nacidos de madres HBeAg positivas estén infectados por el VHB, las infecciones suelen ser subclínicas siendo el resultado habitual la persistencia de la infección. Se cree que esto se relaciona con la inducción de tolerancia inmunológica al HBeAg y al HBcAg en útero como resultado de la exposición del feto al HBeAg transmitido por vía transplacentaria. En contraste, la infección neonatal por una variante de VHB HBeAg- negativa (un mutante de codón de detención en la secuencia precore) de madres HBeAg- negativas, anti-HBe positivas puede producir hepatitis fulminante en lactantes, lo cual es compatible con la ausencia de tolerancia específica HBcAg/HBeAg en estos lactantes. No obstante la mayoría de las infecciones

neonatales por madres HBeAg- negativas, anti-HBe positivas no se asocian con hepatopatía grave y el papel de los mutantes virales no está del todo establecido.

El mayor riesgo de la hepatitis viral en edades tempranas es su evolución hacia las formas crónicas de infección, siendo mayor del 90% en menores de un año.

Trasplante y VHB.

El trasplante renal está indicado en pacientes con infección por VHB. Hay estudios que muestran el curso clínico y la supervivencia con esta medida.^{10 9} En post transplantados de médula osea, se ha hallado aumento de hepatitis B en pacientes que recibieron trasplante alogénico.¹⁵

COMPLICACIONES :

HEPATITIS FULMINANTE

Forma grave acompañada por insuficiencia hepática con encefalopatía. La mortalidad es extremadamente alta. La muerte puede ocurrir antes del inicio de la ictericia; el 50% de las muertes se producen dentro de los 10 días del inicio de los síntomas y el 75% fallece en 3 semanas.

Se han propuesto varias definiciones para la hepatitis fulminante¹⁶: Trey y Davidson la definen como el desarrollo de encefalopatía dentro de las ocho semanas del inicio de los síntomas relacionados con hepatitis viral. Gimson y colaboradores definen un segundo grupo en el cual la encefalopatía puede ocurrir por encima de las ocho semanas, y lo llama " falla hepática tardía".

Finalmente O'Grady¹⁶ clasifica la hepatitis fulminante como:

- falla hepática hiperaguda si la encefalopatía se desarrolla dentro de los 7 días del inicio de los síntomas.

La desaparición del virus de la hepatitis B puede ser rápida en pacientes con hepatitis fulminante, lo que hace indetectable muchas veces los marcadores antigénicos serológicos, pero sí son detectables los anticuerpos. Algunos investigadores han demostrado que algunos pacientes que tienen anticuerpo s contra el antígeno e (Anti- HBe) y que tienen hepatitis crónica mantienen aún alguna pequeña fracción de viriones circulando.

En forma similar, la presencia de hepatitis fulminante en infantes ha estado asociado al antecedente de ser hijos de madres con anti HBe positivo.

Esto lleva a la especulación de que una baja dosis infectante de VHB puede causar una elevada respuesta inmune del hospedero que lleva a la falla hepática fulminante²⁰.

- falla hepática aguda si sucede entre lo 8 a 28 días del inicio de los síntomas.
- falla hepática subaguda, si ésta sucede entre las 5 a 12 semanas del inicio del cuadro hepático.

La encefalopatía con insuficiencia hepática se asocia con hiperexcitabilidad, deterioro del sensorio, asterixis, confusión, obnubilación y finalmente, coma. También pueden presentarse vómitos y convulsiones. La necrosis hepática extensa puede asociarse con una reducción rápida en el tamaño de una hepatomegalia inicial, asimismo con una caída en la actividad de las transaminasas séricas previamente elevada así como del HBsAg, y prolongación progresiva del

tiempo de protrombina. Estos parámetros son considerados como predictores de una evolución a la falla hepática, por lo que debería monitorizarse en todo paciente con hepatitis viral. Pueden desarrollarse oliguria y uremia, así como edema y ascitis.

El VHB es la principal causa de hepatitis fulminante comparado con los otros virus hepatotrópicos. Tradicionalmente, el curso fulminante ha sido atribuido a un aumento de la respuesta inmune del hospedero frente a los antígenos virales. Sin embargo, existen evidencias que indican que factores propios del virus pueden estar relacionados en la patogenia de la enfermedad¹⁷. Recientemente ha sido reportada una asociación significativa de falla hepática con infección por un mutante de VHB incapaz de producir antígeno "e", debido a una alteración en el codón 1896 de la región del precore del genoma viral.¹⁸ Sin embargo, no todos los estudios realizados hallan esta asociación¹⁹.

Precisamente los virus B mutantes mencionados no son capaces de producir antígeno "e" en cantidad masiva, por lo que los pacientes infectados solo presentarían anti HBe y estarían en riesgo de desarrollar hepatitis fulminante.

El mecanismo por el cual estos mutantes inducen hepatopatía aun no está claro. El antígeno core y el antígeno e han sido implicados como blancos de las células T. Otra hipótesis es que el virus mutante es directamente citopático para los hepatocitos, ya que sintetizaría una gran cantidad de antígeno core²⁰.

Se han aislado estos **mutantes virales** de niños mayores y adultos con hepatitis

B grave. Las mutaciones en la secuencia de codificación de las proteínas del core no se han analizado en forma tan completa y aún no se ha determinado la cuestión de la virulencia alterada para estos mutantes⁹.

La infección primaria por VHB acompañada por el agente delta también puede acarrear un riesgo especial de hepatitis fulminante. (Ver Diagnóstico diferencial). En el Perú se han hecho estudios de hepatitis fulminante en niños. La mayoría está asociado a hepatitis A, con una mortalidad cercana al 69%.

HEPATITIS CRÓNICA

Enfermedad hepática necroinflamatoria que está presente en forma continua durante un período de seis meses o más. Suele diagnosticarse hepatitis crónica principalmente en tres situaciones:

- Paciente bajo seguimiento médico (sometido a pruebas de función hepática y serología repetidas) tras un episodio de hepatitis aguda que presenta elevación continua de los niveles de transaminasas séricas durante más de 6 meses.
- Paciente que comienza con síntomas inespecíficos como anorexia, malestar general y pérdida de peso, y en el que se descubren alteraciones en las pruebas de función hepática sugestivas de hepatitis, con aumento de las cifras de transaminasas. Los estudios descubren una causa de hepatopatía (viral, autoinmune o toxica/metabólica) y cuando la enfermedad se prolonga durante más de 6 meses, se realiza una biopsia hepática para establecer el tipo de inflamación crónica del hígado.

- Muchos pacientes están totalmente asintomáticos y reciben atención médica solo por haberseles detectado VHB o VHC en estudios de rutina, por ejemplo, al donar sangre. Es necesaria la biopsia hepática para determinar el tipo de hepatitis crónica que padecen.

El VHB es una causa frecuente de hepatitis crónica y su prevalencia está en relación directa con la de portadores crónicos de VHB en la población. En el área mediterránea un tercio de las hepatitis crónicas son causadas por este agente. Aun no se conocen bien todos los factores que hacen que la infección se vuelva crónica; éstos pueden ser genéticos (ciertos tipos de HLA), estado inmune (más frecuente en inmunodeprimidos), dosis de inoculación viral baja (poco poder antigénico), edad (muy frecuente en infecciones neonatales), etc. Se sabe que se establece cuando la respuesta inmune es ineficaz para destruir completamente los hepatocitos infectados.

La hepatitis crónica por virus B afecta aproximadamente al 5% de la población. En países endémicos es probable que esta cifra sea mayor, y es una de las principales causas de cirrosis y carcinoma hepatocelular.²²

Puede existir HEPATITIS CRÓNICA ACTIVA e INFECCIÓN PERSISTENTE POR VHB éstas dos variedades tienen características importantes que deben ser manejadas por el gastroenterólogo. La hepatitis crónica tiene hasta tres fases y la infección persistente) generalmente es asintomática. No presenta marcadores virales de replicación ni actividad de la enfermedad y se detecta sólo por la persistencia del HBsAg y un número importante

de pacientes con infección crónica por VHB finalmente desarrollan cirrosis²².

CIRROSIS HEPÁTICA

Es una enfermedad crónica, difusa e irreversible del hígado, caracterizada por la existencia de fibrosis y nódulos de regeneración que conducen a una alteración de la arquitectura hepática⁴.

Un 5 a 10% de las cirrosis se deben a VHB y estudios recientes también implican al VHC como responsable en áreas endémicas¹². La cirrosis suele diagnosticarse entre los 40 a 50 años, aunque la edad de su aparición está en relación con el momento de la infección. Es más frecuente en el varón.

Sin descompensaciones el paciente es oligosintomático, luego aparecen ascitis, hemorragia digestiva y encefalopatía hepática. La supervivencia mediana de la cirrosis compensada es de alrededor de diez años. Con las complicaciones el pronóstico es malo. La probabilidad de supervivencia, de tres años después de la descompensación de la enfermedad es alrededor del 30%³⁸.

HEPATOCARCINOMA

Las áreas geográficas con mayor incidencia de carcinoma hepatocelular también son áreas donde la infección por VHB es común y donde las infecciones persistentes por VHB se producen con frecuencia elevada⁹. En Perú, se ha observado una relación causal entre hepatitis B infantil y hepatocarcinoma y los estudios indican que el estado de portador de HBsAg es factor de riesgo para Hepatocarcinoma en Perú.²³

Los marcadores serológicos de la infección por el VHB son más frecuentes

en los pacientes con cáncer primario hepático que en los controles⁴.

Aunque la asociación de infección por VHB con carcinoma hepatocelular es muy fuerte, no se ha identificado un mecanismo hepatocarcinógeno viral. La falta de asociación exclusiva con infección por VHB y la ausencia de un mecanismo obvio por el cual el virus podría causar estas mutaciones puntuales hace improbable un papel directo del VHB en la causalidad de éste tipo de cambio.

Se ha calculado que el 80% de los carcinomas hepatocelulares en el mundo están asociados con infección por VHB³⁹, sin embargo existen otros factores para los casos restantes de carcinoma hepatocelular. Ellos incluyen infección crónica por VHC, hepatopatía alcohólica crónica, hemocromatosis y otras causas de cirrosis. La hepatitis B crónica y otros factores de riesgo para carcinoma hepatocelular parecen compartir la característica común de producir hepatopatía necroinflamatoria crónica (necrosis de los hepatocitos, regeneración, inflamación que a veces conducen a cirrosis) y cuando éste proceso patológico continúa durante muchos años, puede conducir a carcinogénesis. Por lo tanto, el papel del VHB en el carcinoma hepatocelular puede no ser a través de un mecanismo oncogénico viral específico sino como un agente que produce hepatopatía necroinflamatoria crónica, que es un proceso que puede ser carcinogénico, cualquiera que sea el agente que produzca la lesión de los hepatocitos.

HEPATITIS D

Existen dos tipos de infección aguda por

virus D⁸ :

Coinfección.

La infección de ambos virus ocurre simultáneamente. Hay un cuadro de hepatitis aguda clásica que pasa a crónico en un 10% (el individuo se convierte entonces en portador de ambos virus). Estos pacientes tienden a una enfermedad más severa que aquellos infectados por VHB solamente. Un tercio de estas coinfecciones llegan a desarrollar hepatitis fulminante.

Frecuentemente se presenta como forma colestásica prolongada. Se han estudiado enfermos con hepatitis fulminante HBsAg positivo y se ha visto que un número elevado tienen infección simultánea con virus D. El riesgo de desarrollo de hepatitis fulminante en la coinfección es del 3%.

En algunos casos, especialmente en drogadictos, se observan dos picos de elevación de transaminasas, separados por un intervalo de 4 semanas, el primer brote es por el virus B y el segundo por el virus D.

Superinfección

Es la que ocurre cuando un portador crónico del HBsAg se infecta por virus D. Si el individuo era portador asintomático de HBsAg el cuadro clínico es el de una hepatitis aguda que puede confundirse con la causada por virus B, sin embargo se distingue de ella porque además de ser positivos los marcadores del virus D, el Anti-HBc IgM es negativo. Se produce una rápida evolución hacia la hepatitis crónica. Si el paciente tenía previamente una **hepatopatía crónica activa por virus B**, se agrava su evolución clínica, se elevan las transaminasas y se produce una

progresión rápida a cirrosis hepática.

El pronóstico de la superinfección es desfavorable en el 95% de las series por evolucionar hacia la cronicidad, convirtiendo al individuo en portador de ambos virus. 11

Se han descrito casos en los que después de la sobre infección no se detecta HDVAg en el hígado, indicando infección transitoria y pudiendo excepcionalmente terminar con el estado de portador crónico del HBsAg.

Hay mayor riesgo de hepatitis fulminante en superinfecciones D (del 7% al 20%), probablemente por el efecto aditivo patógeno de los dos virus.

HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS D

Todos los portadores crónicos del virus D tienen hepatopatía severa, en forma de hepatitis crónica activa o de cirrosis hepática. La mayoría de las lesiones histológicas son indiferenciables de las producidas por otros virus no A no B.

En los estudios prospectivos se ha demostrado que el 41 % de las hepatitis crónicas activas por virus D evolucionan a cirrosis hepática en un intervalo corto (entre 2 y 6 años). En los usuarios de drogas endovenosas que con frecuencia están infectados por el virus HIV y tienen replicación viral activa del virus B, es más frecuente la evolución a la cirrosis en un breve intervalo de tiempo.

VI Aspectos Epidemiológicos

Distribución

La infección por HVB es un problema de salud pública mundial. Se estima que aproximadamente más de 300 millones de infectados existen en todo el mundo los cuales 250,000 mueren anualmente por enfermedad hepática relacionada a HVB¹²

La prevalencia de portadores de VHB varía desde 0.1 % a 2% en áreas de baja prevalencia (Estados Unidos, Canadá, Europa occidental, Australia y Nueva Zelanda), hasta 3 a 5% en áreas de prevalencia intermedia (países mediterráneos, Japón, Asia central, Medio Oriente y Latinoamérica). En áreas de alta prevalencia, el porcentaje se eleva hasta 20%³⁹ (China y Africa Subsahariana).

El amplio rango de la frecuencia de portador es de VHB en diferentes partes del mundo, está relacionado a la edad de la infección, la cual está inversamente relacionada al riesgo de cronicidad. Así, la progresión de una infección aguda a crónica es aproximadamente 90% en niños que la adquirieron perinatalmente, 20 a 50% para quienes se infectaron entre el año y los 5 años de edad, y menos de 5% para quienes lo adquirieron en edad adulta.⁴

Rutas de transmisión en general

Las potenciales rutas de transmisión están determinadas por fluidos corporales en los que el virus es

encontrado en los individuos infectados. El virus se halla en altas concentraciones en sangre, suero y exudados serosos, y en moderadas concentraciones en semen, fluidos vaginales y saliva. La exposición a sangre y el contacto sexual son modos eficaces de transmisión⁹.

HVB ha sido encontrado en bajas concentraciones en heces y leche, sin embargo estos fluidos no han sido asociados con la transmisión del virus. No hay por lo tanto, contraindicación para que un recién nacido hijo de madre portadora de VHB reciba lactancia materna, sin embargo, los expertos recomiendan que debería evitarse

ante cualquier patología de la glándula mamaria o presencia de lesiones en los pezones²⁴

Modo de transmisión⁹

El modo de transmisión varía según el área de prevalencia de la infección. En áreas de alta prevalencia donde la infección es altamente endémica predomina la transmisión perinatal; mientras que, en áreas de prevalencia intermedia predomina la transmisión horizontal, especialmente en niños. La transmisión vía sexual y a través de drogas intravenosas predomina en áreas de baja prevalencia en población adulta.

Trasmisión perinatal: La frecuencia de transmisión en niños nacidos de

madres con HBeAg positivas es cercana al 90%. La transmisión ocurre en el momento del parto por exposición a la sangre materna en el canal vaginal, y post natalmente a través del contacto estrecho entre madre e hijo. La infección trasplacentaria es rara.

No está demostrado que el virus provoque malformaciones.

Transmisión horizontal: Los niños pueden adquirir VHB a través de pequeñas heridas en la piel o mucosas, o por contacto cercano con otros niños o familiares infectados (peridomiciliaria). Además, el VHB puede sobrevivir fuera del cuerpo humano por largos períodos. Se plantea la transmisión horizontal como una de las principales rutas para la adquisición de hepatitis B en la población pediátrica de las zonas endémicas de nuestro país, habiéndose realizado algunos estudios al respecto.

Transfusión: Esta vía de infección ha disminuído significativamente, desde que se ha logrado excluir donantes infectados por medio de la detección del HbsAg. Los pacientes que requieren múltiples transfusiones como los hemofílicos están en riesgo constante.

Transmisión sexual: es el mayor modo de transmisión en países en desarrollo. Se estima que el 30% de casos adquiridos por VHB se debe a esta vía.

Inoculación percutánea: observada en adictos a drogas endovenosas. Otras rutas incluyen el uso de agujas contaminadas, tatuajes, cirugía oral y acupuntura.

Infección Nosocomial: VHB es el virus más común transmitido en los hospitales. La transmisión puede darse

de paciente a paciente, o de paciente a trabajador de salud, particularmente cirujanos, patólogos, trabajadores de unidad de hemodiálisis y unidades de oncología. Puede ocurrir la transmisión de trabajadores de salud a pacientes, aunque esto es infrecuente.

Los donantes de órganos para trasplante, son rutinariamente evaluados con HBsAg para descartar VHB. La transmisión ha sido reportada después del trasplante de órganos extrahepáticos como riñones y córnea de donantes seropositivos. Se ha reportado series de casos donde los receptores de órganos de donantes con anti core positivo, desarrollaron HBsAg posteriormente.

Otras rutas de transmisión han sido planteadas tales como picaduras de insectos y mordeduras de murciélagos, las cuales no han sido todavía plenamente demostradas²⁸.

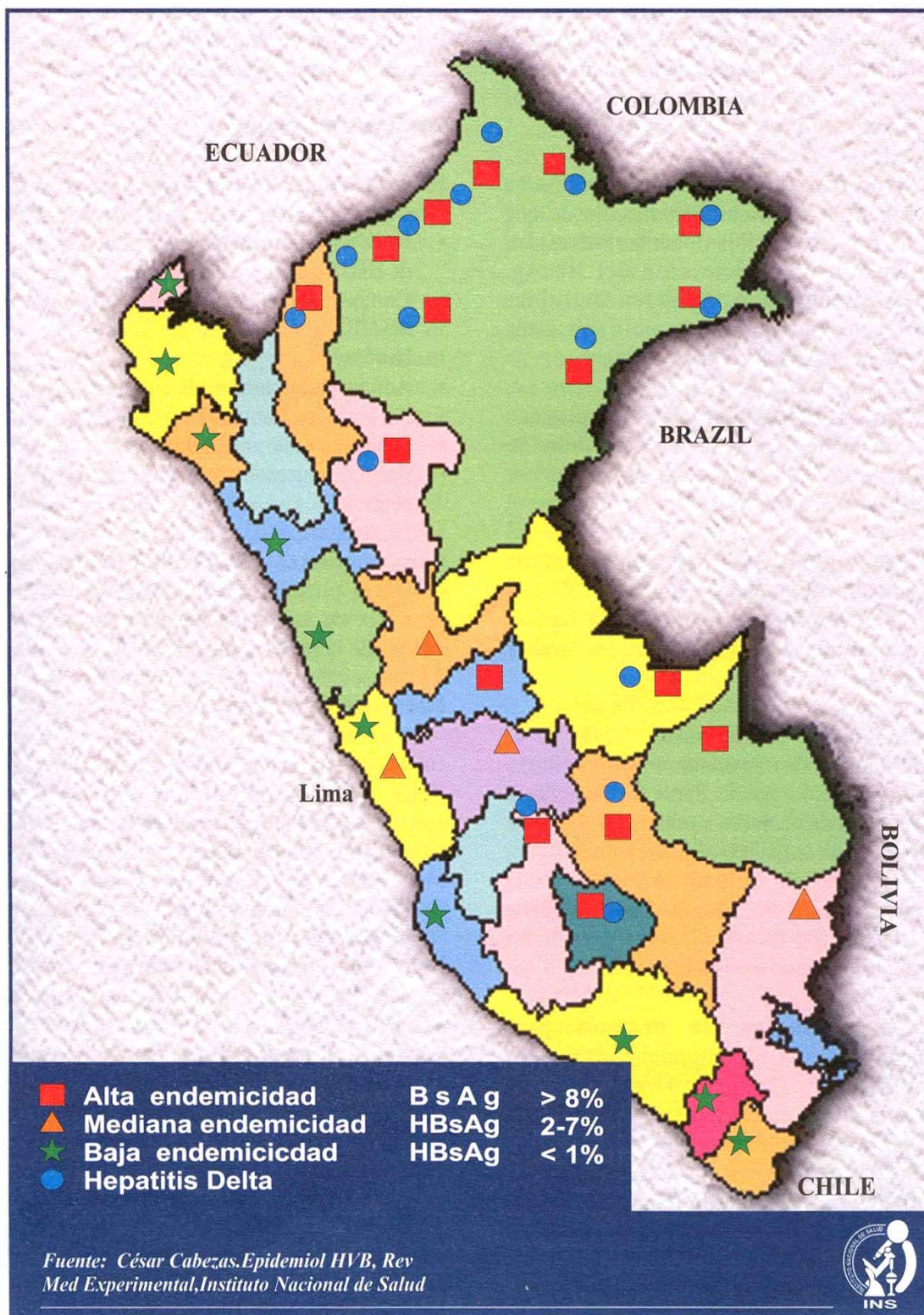
Grupos de riesgo

Entre los grupos de alto riesgo para adquirir infección por el virus de la HVB tenemos⁸:

- Recién nacidos de madres portadoras de HbsAg
- Compañeros(as) sexuales de portadores del HbsAg
- Homosexuales
- Adictos a drogas por vía endovenosa
- Pacientes en hemodiálisis
- Pacientes politransfundidos
- Personas internadas en instituciones Cerradas
Personal de salud.

Los familiares intradomiciliarios de personas portadoras del HBsAg, tienen un riesgo de infección 5 a 6 veces superior que los de la población general.

Fig. N° 2 DISTRIBUCIÓN DE LAS HEPATITIS VIRALES B Y D EN EL PERÚ



Factores de riesgo⁹

Aunque la mayoría de las infecciones por VHB suelen producir una enfermedad autolimitada benigna, ocurren tasas de mortalidad relativamente altas entre los casos ictericos bajo ciertas circunstancias ya que se sabe que varios factores influyen en la gravedad de la hepatitis B aguda. Uno de estos factores es **la edad**. En general, los lactantes y los niños pequeños tienen una enfermedad inicial más leve o asintomática que los grupos etarios mayores y cuanto mayor es el paciente, más prolongada es la fase icterica. La mortalidad en la hepatitis postransfusión parece estar relacionada con la edad.

En los pacientes con complicaciones como insuficiencia hepática, la mortalidad también puede estar correlacionada con la edad. La supervivencia es rara en estos pacientes por encima de los 40 años, en comparación con un número importante de pacientes más jóvenes que sobreviven. La hepatitis grave o fulminante parece ser rara en lactantes y niños pequeños, pero puede ocurrir. Se ha afirmado que el mejor pronóstico de los pacientes más jóvenes con hepatitis grave se debe a su capacidad de regenerar los hepatocitos después de la necrosis hepática.

Otro factor que influye en la gravedad de la enfermedad es **la magnitud del inóculo**. Algunos estudios de transmisión experimental han mostrado que cuanto es mayor la dosis del virus, más corto es el período de incubación y más probable que ocurra una hepatitis icterica. Las dosis virales más altas recibidas por pacientes

pueden ocurrir en transfusiones de sangre infecciosa. El mal pronóstico de estos pacientes puede estar relacionado con el gran inóculo del virus que resulta de la transfusión de sangre o con la gravedad de las enfermedades subyacentes asociadas o con ambas. Desde el advenimiento de las pruebas para HBsAg, la mortalidad de la hepatitis postransfusión parece ser menor.

Se ha implicado a la **presencia de hierro** en suero como un factor que afectaría la evolución de un cuadro de hepatitis B. La explicación al parecer, se debería a que el hierro es un nutriente de las células T, las cuales se potencian en su presencia y esto traería como consecuencia mayor activación del sistema inmune y mayor daño hepático²⁵

Un factor final asociado con hepatitis B grave en algunos casos es la **infección simultánea por VHD** como se destacó antes.

Transmisión del VHB en niños

Las principales **fuentes de infección** en la población infantil son las madres portadoras, los miembros de la familia y compañeros de juego.

Se estima que la **infección vertical** (intraútero) puede llegar al 5%, el mecanismo de transmisión estaría relacionado a daño placentario que permitiría el paso del virus al feto¹⁴

La **transmisión perinatal** ocurre alrededor del parto y estaría en relación a la micro perfusión durante la labor del parto o a la contaminación durante el

pasaje del producto por el canal del parto.

Los niños que no adquieren la infección en las dos etapas mencionadas, lo adquieren en los primeros años de vida, así alrededor del 40% de los niños nacidos de madres portadoras del HbsAg pueden ser infectados antes de los 5 años. El contacto intradomiciliario con infectados permite la transmisión de persona a persona. Diversos estudios en hogares donde hay portadores, han mostrado la contaminación con HbsAg de objetos como el cepillo de dientes (hasta 50%) mamaderas (35,5%) Y juguetes (12%).²⁸

La transmisión horizontal, es una de las rutas cuyo mecanismo no está aún clarificado, sin embargo existen muchas evidencias de ésta forma de transmisión, principalmente en zonas hiperendémicas la cual sucede en los primeros años de vida. La transmisión vertical y perinatal, aun cuando constituye una forma importante de contagio, no explica la elevada prevalencia de hepatitis B en edades tempranas de vida en estas regiones.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA HEPATITIS D

La prevalencia global de infección por virus D en portadores crónicos del virus B es del 5% (hay unos 15 millones de personas en el mundo infectadas por el virus D)¹². La hepatitis viral D tiene una distribución mundial asociado a dos patrones epidemiológicos:

Uno relacionado a difusión no parenteral del virus, como en el sur de Italia²⁶, el área Amazónica y algunas partes de Africa, postulándose en este caso la transmisión de persona a persona,

en ausencia de exposición percutánea.

El otro patrón está asociado a transmisión parenteral como el caso de hemofílicos, politransfundidos y drogadictos endovenosos tal como sucede en EE.UU. y en el Oeste de Europa

Las vías de transmisión de la hepatitis D son comunes a las del virus B, siendo la fundamental la parenteral. También puede transmitirse por fluidos orgánicos¹¹. Si las condiciones higiénicas son malas, aumenta su difusión; esto explica su mayor prevalencia en países tropicales, fundamentalmente en estratos sociales bajos.

En los países occidentales, donde la prevalencia del virus B es baja, la infección por el virus D está confinada a los hemofílicos politransfundidos y a los adictos a drogas por vía parenteral, siendo además el 50-60% seropositivos para el HIV. Los hemofílicos politransfundidos tienen entre un 30-70% marcadores de virus D.

El riesgo de transmisión por transfusión es mayor si el receptor es portador crónico del virus B, porque cantidades mínimas de virus D desarrollan la infección. Se ha calculado que el riesgo de transmisión es 30 veces inferior al del virus B.

Los grupos de riesgo para adquirir infección por hepatitis D son similares a los de hepatitis B. Así se hallan en riesgo, drogadictos por vía intravenosa, hemofílicos, multitransfundidos, residentes en zonas endémicas y las personas privadas de su libertad.

La importancia de la transmisión perinatal es mínima, y solo en madres HBeAg positivas

La infección D es infrecuente en los hemodializados y en los deficientes mentales ingresados en instituciones cerradas.

En los estudios realizados en Estados Unidos con homosexuales masculinos la prevalencia es baja, y en Europa no se ha detectado en este colectivo, a no ser que sean además adictos a drogas endovenosas.

En el sur de Italia se describió inicialmente que el 50% de los portadores crónicos del HBsAg estaban sobreinfectados por el virus D; sin embargo estudios más recientes indican que sólo se trataría del 10%.

La infección es endémica en la Rusia Asiática, algunos países de África Central y en algunas zonas de América del Sur. En estos países se han descrito epidemias de infección D en forma de hepatitis fulminante.

Cerca del 25% de casos de fulminante, están asociados a coinfección con VHD, además la infección por virus D agrava la enfermedad hepática crónica en los portadores del HBsAg, así aquellos portadores que tienen además anticuerpos anti-Delta tienen 4 veces más riesgo de enfermedad crónica que aquellos que no presentan dichos anticuerpos.

Los PATRONES DE ENDEMICIDAD para el HVD se han definido como de **muy baja** cuando la prevalencia es de 0 a 2% en portadores asintomático del HbsAg y menos del 5% en casos de hepatitis B **crónicas**, baja cuando la prevalencia de VHD es de 0 a 9% en portadores asintomático y del 10 a 25% en casos de hepatitis crónica o cirrosis; **moderada**, cuando la

prevalencia es de 10 a 19% en portadores asintomático y 30 a 50% en casos de hepatitis crónica; y elevada cuando la prevalencia está por encima del 20% en los portadores asintomático del HbsAg y por encima del 60% en casos de hepatitis crónicas.

LA HEPATITIS B Y D EN EL PERÚ

Distribución

En general al Perú se le ha ubicado entre los países de endemicidad intermedia para HVB, pero las prevalencias son significativamente diferentes entre las regiones y aún dentro de ellas en los diferentes poblados³¹.

Así en la selva la endemicidad está entre media y alta con prevalencias que van del 2,5 % en la población de Iquitos, hasta el 20% en la población nativa. En la costa la prevalencia fluctúa entre 1 y 3,5 %. En la sierra los estudios son coincidentes en cuanto a la prevalencia en esta región, siendo baja en las localidades de la vertiente occidental de los Andes y de media a alta en valles interandinos de la vertiente oriental de los Andes, siendo particularmente alta en los valles interandinos de Huanta y Abancay, ubicados cerca a los 2,400 metros sobre el nivel del mar.

Ambas formas de asociación pueden estar relacionadas con hepatitis fulminante y las formas crónicas de hepatitis, además de la cirrosis y hepatocarcinoma.³¹

La prevalencia de la enfermedad varía además entre localidades cercanas. Así, un estudio realizado en la selva central del Perú demuestra que tres localidades (Vitoc, San Vicente y Pichanaki, pertenecientes a la provincia

de Chanchamayo - Junín), tienen prevalencia elevada para hepatitis B, mientras que en la localidad de Iscozacín, cercana a ellas, la prevalencia es baja²⁷. En el Perú se ha evidenciado la presencia de infección por el virus D en la región de la selva, especialmente en comunidades nativas y en una localidad de la sierra como Abancay y Huanta donde se ha encontrado una prevalencia del 14% de marcadores VHD en escolares aparentemente sanos, además el 17% de los que tuvieron infección por VHB tiene infección por virus D y el 56.5% de los portadores crónicos de HbsAg también tiene marcador HVD^{28,29}.

Estudios realizados en el Valle del Río Apurímac revelan que la tasa de infección en población nativa asintomática es del 59.7%³⁴ En la Unidad Básica de Salud Santa Ana (La Convención-Cusco) existe un incremento de casos de HVB en los últimos años.

Un aspecto que llama la atención es la presencia de hepatitis viral B y D en Valles interandinos en la sierra, como describimos anteriormente, en la magnitud que se ha descrito en la selva amazónica, donde existe una alta prevalencia. Algunos estudios al respecto hallan relación entre la infección por hepatitis B y D con el consumo de masato en comunidades nativas, sugiriendo una vía de transmisión horizontal a través del contacto con la saliva.³⁰

Se observa que el mayor número de casos confirmados se encuentra en el departamento de Lima, por ser la capital, con mayor densidad poblacional, con mayor número de Hospitales Nacionales e Institutos de referencia nacional, mayor flujo migratorio y por la mayor

facilidad en realizar el diagnóstico confirmatorio (90% del total de casos confirmados frente al 64% del promedio nacional). Se debe tener en cuenta que los departamentos de Cusco, Huánuco, Loreto, Junín, Amazonas y San Martín han sido considerados como departamentos endémicos para la transmisión de la HVB. Si analizamos la letalidad de la HVB por departamentos Apurímac (17%), Ayacucho (9%) y Loreto (8%) tienen la más alta letalidad, frente al 2% de promedio nacional. Se debe tener en cuenta que los fallecimientos que son notificados generalmente son los que se presentan por complicaciones tempranas, por ejemplo en Apurímac una de las causas de la alta letalidad fue la presencia concomitante de Hepatitis por Virus delta.

Grupos de riesgo

Se han realizado varios estudios en el Perú, respecto a la prevalencia de infección por HVB en grupos de riesgo, mostrando que en promedio hay mayor riesgo de infección entre los trabajadores más expuestos a sangre y/o secreciones. Asimismo se muestra una mayor prevalencia que en población general, en hemodializados, prostitutas y drogadictos de PBC, en éstos últimos en relación a su promiscuidad, más que al uso de drogas por vía endovenosa.

En zonas hiperendémicas, donde la infección ocurre en los primeros años de vida, no se encuentra mayor prevalencia en trabajadores de salud que en la población en general, aunque debe considerarse que los susceptibles a la infección mantienen un mayor riesgo en estas zonas por razones vinculadas a su ocupación.³¹

Basados en la información recogida de los estudios seroepidemiológicos en población general aparentemente sana, se puede concluir que entre el 8% y 86% tienen algún marcador de HVB, ésta marcada diferencia estaría en relación al año, a la zona de estudio, al diseño, marcadores y técnicas de laboratorio utilizados.

Estudios recientes muestran cambios en el patrón epidemiológico, así en el primer estudio seroepidemiológico realizado entre 1965-1972 por Madalengoitia en población urbana y rural de la selva, encontró 1,8% de portadores del HbsAg en promedio, con prevalencias máximas de 6,4%, mientras que los estudios realizados en la década del 80, muestran prevalencia de 3 a 4% en poblaciones urbanas de la selva y mayor al

10% en áreas rurales de ésta región. Adicionalmente la acentuada migración en las últimas dos décadas por problemas económicos y socio-políticos, de zonas hiperendémicas a zonas de baja endemicidad, agrega focos de transmisión al mosaico que desde ya constituye la distribución de las HVB y HVD en el país.³¹

En el Perú hay estudios que muestran un patrón de **transmisión horizontal**, como los realizados en Huanta, donde se observa elevada prevalencia de infección por el VHB en población infantil sin evidencias de los clásicos mecanismos de transmisión, como la parenteral y/o sexual. Este mismo estudio muestra una baja tasa de infección en menores de un año, lo cual hace ver que la transmisión vertical o perinatal no es más importante que la que ocurre en los primeros años de vida, en las zonas hiperendémicas. Teniendo en cuenta éste mecanismo de transmisión en los primeros años de vida,

es importante considerar que los programas de inmunización debieran comprender a esta población susceptible.^{31,32} Gracias a estos estudios, el programa ampliado de inmunizaciones (PAI) del Ministerio de Salud del Perú, inició un Programa Piloto de Inmunización contra HVB en dos zonas hiperendémicas como Abancay (1991) y Huanta (1994)³¹, demostrándose la factibilidad de su inclusión en el Programa Ampliado de Inmunizaciones del Ministerio de Salud, y además la mejora en las coberturas de vacunación con las otras vacunas. Actualmente, el PAI contempla vacunación contra hepatitis B en otras áreas endémicas del país. Igualmente es importante considerar a otros grupos de riesgo como pacientes que ingresan a programas de hemodiálisis, transplante de órganos, trabajadores de salud y grupos susceptibles que se desplazan a áreas endémicas de HVB y D, como los militares, trabajadores de exploración en la selva, etc.

VII Diagnóstico de Laboratorio

El diagnóstico de hepatitis viral se realiza en base a tres criterios:

- EPIDEMIOLOGICO
- CUADRO CLÍNICO
- PATRÓN SEROLÓGICO

El criterio clínico-epidemiológico necesita necesariamente de la evaluación serológica para identificar el tipo de virus responsable del cuadro de hepatitis. Dato importante por las implicancias pronosticas que conlleva.

PRUEBAS DE LABORATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO DE HEPATITIS VIRAL

Para el diagnóstico de hepatitis virales (B,D) se utiliza la técnica ELISA (ENZIME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY) de alta sensibilidad y especificidad en la detección de los diferentes marcadores serológicos y permite establecer la etiología y evolución de la hepatitis viral aguda o crónica. El tipo de marcador a solicitar depende de la situación clínica.

Existen dos tipos de técnicas de ELISA: ELISA NO COMPETITIVO que es indirecto. La muestra se enfrenta con el antígeno que está en la fase sólida (placa de microtitulación o perlas de poliestireno). Si la muestra es positiva se forma el complejo Ag-Ac y al agregar el CONJUGADO reaccionará con el respectivo sustrato desarrollando color.

ELISA COMPETITIVO el anticuerpo de la muestra va a competir con el CONJUGADO por un número limitado de sitios de unión del antígeno. Habrá ausencia de color en una muestra POSITIVA debido a que el sustrato no encontrará a la enzima porque el conjugado ha sido desplazado por la muestra.

DETECCIÓN DE ANTIGENO DE SUPERFICIE DE HEPATITIS VIRAL B

Específicamente los pocillos MICROELISA han sido recubiertos con anti-HBs (monoclonal murino) y cada pocillo contiene una esfera de CONJUGADO anti-HBs (Ovino) marcado. Se incuba, en los micropocillos, la muestra problema y el control que contiene HBsAg. La esfera de CONJUGADO se disuelve en la muestra y se forma un complejo.

Anticuerpo I HBsAg I Anticuerpo marcado con enzima en fase sólida

Se lava con el Buffer fosfato. Se incuba con el SUSTRATO TMB y se pone amarillo cuando la reacción se para con ácido sulfúrico. Este color indica presencia de HBsAg y de lo contrario no hay coloración.

DETECCIÓN DE ANTICUERPO CONTRA EL ANTIGENO CORE ANTI.HBc TOTAL

Ensayo inmunoenzimático basado en el principio de ELISA COMPETITIVO.

Los pocillos de MICROELISA se recubren con el antígeno core de HVB, que constituye el antígeno en fase sólida. La muestra problema y el CONJUGADO (Anti HBc marcado con enzima) se incuban en los pocillos MICROELISA. Cuando la muestra no contiene anti HBc se formará complejo: Antígeno de fase sólida/anticuerpo marcado (CONJUGADO). La incubación con el sustrato TMB produce un color amarillo en el pocillo (NEGATIVO). Si la muestra contiene antiHBc compite con CONJUGADO por el antígeno en fase sólida no produciendo color (POSITIVO).

Tabla N° 2 MARCADORES SEROLÓGICOS DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B³²

MARCADOR	Tiempo de aparición y evolución:	Significado
Antígeno de superficie por virus B (HBsAg)	<p>Primer marcador serológico en aparecer durante la infección primaria por VHB. Detección desde los 30 a 50 días post contacto, puede detectarse incluso en la primera y segunda semanas. Se encuentra en sangre, saliva, leche materna, semen, lágrimas, bilis, líquido pleural.</p> <p>Desaparece poco tiempo después de la aparición de la ictericia, puede estar positivo hasta por cuatro a cinco meses si se resuelve la enfermedad. Si persiste muchos años constituye el estado de portador crónico en el cual nunca aparecen anticuerpos contra éste antígeno. Se acepta que en el 1 al 2 % de éstos individuos el HBsAg va haciéndose negativo anualmente.</p>	<p>Indica infección activa o estado de portador y el paciente debe ser considerado como transmisor. Si permanece mas de seis meses, traduce estado de portador crónico. Se acepta que entre 5 a 10% de los pacientes con hepatitis aguda por VHB, pueden quedar como portadores crónicos.</p> <p>En pocos pacientes este antígeno no se llega a detectar en el suero y la infección únicamente puede ser establecida por la presencia de anticuerpos contra el antígeno del core del VHB.</p>
Antígeno E de la hepatitis por virus B (HBeAg)	<p>Generalmente aparece en forma simultánea o en los primeros días de la aparición del HBsAg. Puede persistir hasta por dos años. Es el segundo marcador en aparecer con frecuencia. Disminuye después de las primeras 10 semanas y desaparece justo antes que el HBsAg. Si permanece más de 10 semanas, por lo general traduce evolución hacia la infección crónica.</p>	<p>Replicación viral y riesgo de contagio. Solo se encuentra cuando el HBsAg es positivo.</p> <p>En el portador crónico puede persistir durante años antes de seroconvertirse a anti-HBe. En la madre, su presencia se asocia con el paso del VHB al recién nacido y al desarrollo de la infección perinatal. Los niveles de HBeAg generalmente están relacionados con la severidad del daño hepático. En algunos pacientes no hay evidencia de enfermedad activa a pesar de la persistencia del HBeAg así como del HBsAg, éstas personas son referidas como portadores benignos.</p>
Anticuerpo contra el antígeno E de la hepatitis B (Anti-HBe).	<p>Aparece generalmente desde los quince días a un mes después de la aparición de HBeAg, persistiendo positivo hasta los dos años.</p>	<p>Traduce menor riesgo de desarrollar hepatitis crónica activa.</p> <p>Se asocia también, con el estado de portador asintomático, sugiere el fin de la infección aguda y se relaciona con menor grado de infectividad, salvo se detecten niveles importantes de DNA polimerasa y HBeAg en tejido hepático.</p> <p>La terapia inmunosupresora puede potenciar la replicación viral con reaparición de HBeAg y/o DNA polimerasa en sujetos previamente negativos a estos marcadores³².</p>

	Tiempo de aparición y evolución:	Significado
DNA polimerasa	<p>Tercer marcador en orden de aparición</p> <p>Es un grupo de viriones que contienen DNA y DNA polimerasa. La DNA polimerasa es hallada desde las primeras etapas de la infección, poco después de la aparición del HBsAg y se eleva a altas concentraciones mucho antes que la enfermedad se manifieste. En la convalecencia la actividad de la enzima disminuye, pero puede persistir títulos bajos, si se llega al estado de portador crónico.</p>	<p>Marcador más fidedigno de infectividad y replicación viral activa.</p> <p>Su uso clínico se ve limitado por la complejidad de la técnica de laboratorio. Sin embargo, ésta prueba parece ser más sensible que las demás.</p>
Anticuerpo contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (Anti-HBs)	<p>Aparece 2 a 8 semanas después de la desaparición del HbsAg, en ocasiones hasta los 6 a 12 meses.</p> <p>Puede aparecer también en forma temprana y coincide con la presencia del antígeno de superficie y forma complejos inmunes, responsables o implicados en la génesis de las manifestaciones extrahepáticas.</p> <p>Permanece uno a dos años, puede quedar en forma indefinida. Período de ventana es el intervalo de tiempo entre la desaparición del HBsAg y la aparición del anti-HBs, aquí ninguno de los dos marcadores mencionados es detectado. En el 10% de pacientes los títulos de anti-HBs no son demostrables aún con pruebas muy sensibles.</p>	<p>Para fines prácticos traducen recuperación. Su presencia post-infección natural con VHB, se asocia con inmunidad a futuras infecciones. Pueden ser transferidos pasivamente por vía placentaria y permanecer por pocos meses. Las técnicas de laboratorio convencionales que utilizan anticuerpos policlonales (anti-HBs), están siendo reemplazadas por técnicas más específicas en base a anticuerpos monoclonales, las que han disminuido considerablemente, o aún eliminado el período de ventana inmunológica. Así, los sujetos en período de ventana inmunológica que sólo se diagnosticaban con el anti-HBe, ahora son menos frecuentes.</p>
Anticuerpos contra el antígeno central o core (Anti-HBc).	<p>Son los primeros anticuerpos en aparecer.</p> <p>Los anti-HBc pueden ser IgM e IgG. El anti-HBc IgM aparece entre 3 a 5 semanas después de la aparición del HBsAg y antes de la aparición de la hepatitis sintomática, pudiendo permanecer positivos hasta por seis meses, aunque se han informado casos en que pueden encontrarse hasta por dos años. Su presencia traduce infección reciente. Los anti-HBc IgG se detectan una vez que el organismo depuró los IgM. Los de la clase IgG permanecen positivos por varios meses o años después de la recuperación clínica.</p>	<p>Puede ser la única manifestación de infectividad en pacientes en quienes no se ha detectado el HBsAg. A diferencia de los anti-HBs no se les conoce función protectora. Pueden ser los únicos anticuerpos detectados durante el "período de ventana inmunológica"</p> <p>En la hepatitis fulminante puede ocurrir una depuración rápida del HBsAg y HBeAg, posiblemente debido a la formación de complejos inmunes siendo éste caso los anti-HBc IgM los únicos positivos.</p> <p>Por el contrario, la ausencia de este anticuerpo en un paciente HBsAg positivo sugiere super-infección con virus A, virus C o virus D.</p>

PERFILES DE DIAGNÓSTICO DE HEPATITIS B

TAB. PERFILES DE DIAG. HEPATITIS B

INFECCIÓN AGUDA

Dosar el HBsAg, que es el primero en detectarse. En la fase ventana el anti-HBc tipo IgM es el único marcador positivo para ésta evaluación.

ESTADO INMUNITARIO

Dosar el anti-HBs (protección inmunológica). Se puede asumir que a títulos detectables su acción es protectora.

ESTADO INFECTIVO

Dosar el HBeAg, para valorar el riesgo de infección del feto. En embarazadas.

REPLICACIÓN VIRAL

Se deben determinar el HBeAg, la DNA polimerasa o el DNA viral. Todos ellos traducen alto riesgo de contagiosidad.

PATRONES SEROLÓGICOS HEPATITIS B (Tabla N° 4)

HEPATITIS B AGUDA Y CRÓNICA

1.- Infección subclínica y clínica autolimitada

El antígeno de superficie (HBsAg) y el antígeno E (HBeAg) son los primeros marcadores en aparecer (3-4 semanas antes del comienzo de los síntomas). El HBsAg alcanza la máxima concentración en el comienzo de la enfermedad y persiste por 1 a 5 meses. El HBeAg desaparece antes que el HBsAg, dando lugar a la formación de anti-HBe. (Fig. N° 3)

El anti-HBc IgM aparece simultáneamente con los síntomas o poco después y alcanza rápidamente títulos altos; es el marcador más útil de infección por virus B; además si durante el período ventana se retrasa la aparición de anti-HBs, queda como único marcador positivo.

El último anticuerpo en aparecer es el anti-HBs. El intervalo entre la desaparición del HBsAg y la detección de su anticuerpo puede ser hasta de seis meses.

2.- Infección autolimitada sin HBsAg detectado

Un grupo de pacientes no llegan a

presentar HBsAg durante el curso de la hepatitis viral B. Por lo general, el anti-HBs aparece cuatro a doce semanas después de la exposición al virus B. También se detecta una respuesta de anti HBc pero sólo a títulos bajos y no persisten por mucho tiempo.

Este tipo de patrón serológico se asocia con infecciones asintomáticas que se acompañan de elevaciones menores de transaminasas.

3.- Patrón serológico de la infección crónica (Fig. N° 4)

Aproximadamente un 10% de los infectados siguen produciendo HBsAg después de 6 meses del contagio, persistiendo durante años e incluso toda la vida.

En los casos crónicos de hepatitis B no se suelen detectar anti-HBs. Los anti-HBc son significativamente más altos que en las infecciones autolimitadas y son de clase IgG, aunque en algunos casos se pueden detectar también IgM a títulos bajos o moderados, lo que significa infección persistente

El HBeAg puede detectarse durante mucho tiempo o bien negativizarse y aparecer anti-HBe.

Los pacientes crónicos pueden no presentar síntomas, y es más frecuente el desarrollo de formas crónicas tras hepatitis subclínicas que después de enfermedad aguda sintomática.

MARCADORES SEROLÓGICOS DEL VIRUS DE LA HEPATITIS D

Antígeno delta (HDV ag).

En el suero sólo se detecta al comienzo de la infección y en la infección crónica sólo por métodos muy sensibles. En el hígado se detecta transitoriamente en las infecciones agudas, y de forma más persistente en las crónicas.

Anticuerpo contra el antígeno delta

Indica que el individuo ha estado infectado por el virus D. Tiene efectos protectores frente a futuras exposiciones:

Anti -HDV IgM.

Indica infección activa ya sea en fase aguda o crónica. En el primer caso la tasa es baja y a títulos descendentes, y en el segundo caso es elevada y mantenida. Si en el curso de una hepatitis aguda estos anticuerpos

persisten, indicaría que va a evolucionar hacia la cronicidad.

RNA HDV.

Se detecta tanto en el suero como en el tejido hepático al comienzo de la enfermedad y en las formas crónicas.

PATRÓN SEROLÓGICO DE LA INFECCION POR VIRUS D ³³

Infección aguda de hepatitis D

La infección aguda puede ser diagnosticada en algunos casos por la presencia del antígeno delta (HD Ag) en el suero. Sin embargo, esto es poco frecuente. La técnica de diagnóstico más adecuada durante la infección aguda en el inmuno ensayo para el anti-HD IgM.

La diferenciación entre la forma aguda o crónica de la hepatitis D es hecha típicamente por los siguientes marcadores:

- Presencia (aguda) o ausencia(crónica) de anti-HBcIgM
- Antígeno circulante contra hepatitis D (agudo)
- Presencia de anticuerpos (IgM agudo) o IgG (crónico) contrahepatitis D.

Coinfección Hepatitis B-D (Fig. N° 5)

Se halla en forma transitoria, bajas concentraciones de anticuerpos contra hepatitis D. Anticuerpos IgM contra HDV son los únicos marcadores en el período ventana entre la pérdida del HDVAg y la aparición de IgGHDV. Muchos pacientes con coinfección no desarrollan HBsAg.

Una caída del anti-HDV IgM es usualmente predictivo de la resolución de un cuadro agudo.

Superinfección (Fig. N° 6)

En éstos casos, el anti HBcIgM es típicamente negativo, sin embargo el AgHDV y el anti-HDV IgM están presentes durante la fase aguda, seguidos por títulos altos de anti-HDV IgG, persistente RNA viral y antígeno intrahepático. La superinfección por el agente D, suprime la síntesis de productos del virus B, de manera usualmente transitoria, resultando de la infección crónica por el agente D. Como resultado, en la sobreinfección bajan los títulos del HBsAg (a veces incluso desaparecen en sangre) y puede haber seroconversión a anti-HBe a pesar de detectarse aumento de las transaminasas.

Hepatitis D crónica

Se caracteriza por las altas concentraciones persistentes de IgG e IgM. El aumento sostenido de esta última se correlaciona con la severidad y el curso clínico de la enfermedad.

El diagnóstico de la infección crónica por virus de la hepatitis D, se establece al demostrar la presencia del antígeno delta (HD - Ag) en tejido hepático mediante técnicas de inmunofluorescencia e inmunoperoxidasa, pero no es útil en el monitoreo seriado del paciente, por lo que la serología ofrece una alternativa más sencilla con el advenimiento de técnicas de radioinmunoensayo competitivas para la detección de anticuerpos totales IgM e IgG anti-HD (predominantemente de IgG).

La reactividad del anti-HD IgM

aumenta varios días después del comienzo de la enfermedad, mientras que los anti-HD IgG aparecen en el período de convalecencia. Los anti - HD IgM desaparecen rápidamente, si la infección no se hace crónica, mientras que los anti - HD IgG, pueden permanecer detectables por uno o dos años después de la desaparición del HBsAg.

INDICACIONES DE LAS PRUEBAS SEROLÓGICAS

- Establecer la etiología de una hepatitis aguda o crónica, y establecer su estado evolutivo.
- Detectar las gestantes portadoras del virus.
- Determinar el estado inmune previo a la vacunación de individuos con riesgo de infectarse.
- Estudios epidemiológicos.
- Detectar enfermedad crónica asintomática en niños de madres portadoras del virus B.

Fig. N° 3 CURSO SEROLÓGICO DE LA HEPATITIS B AGUDA

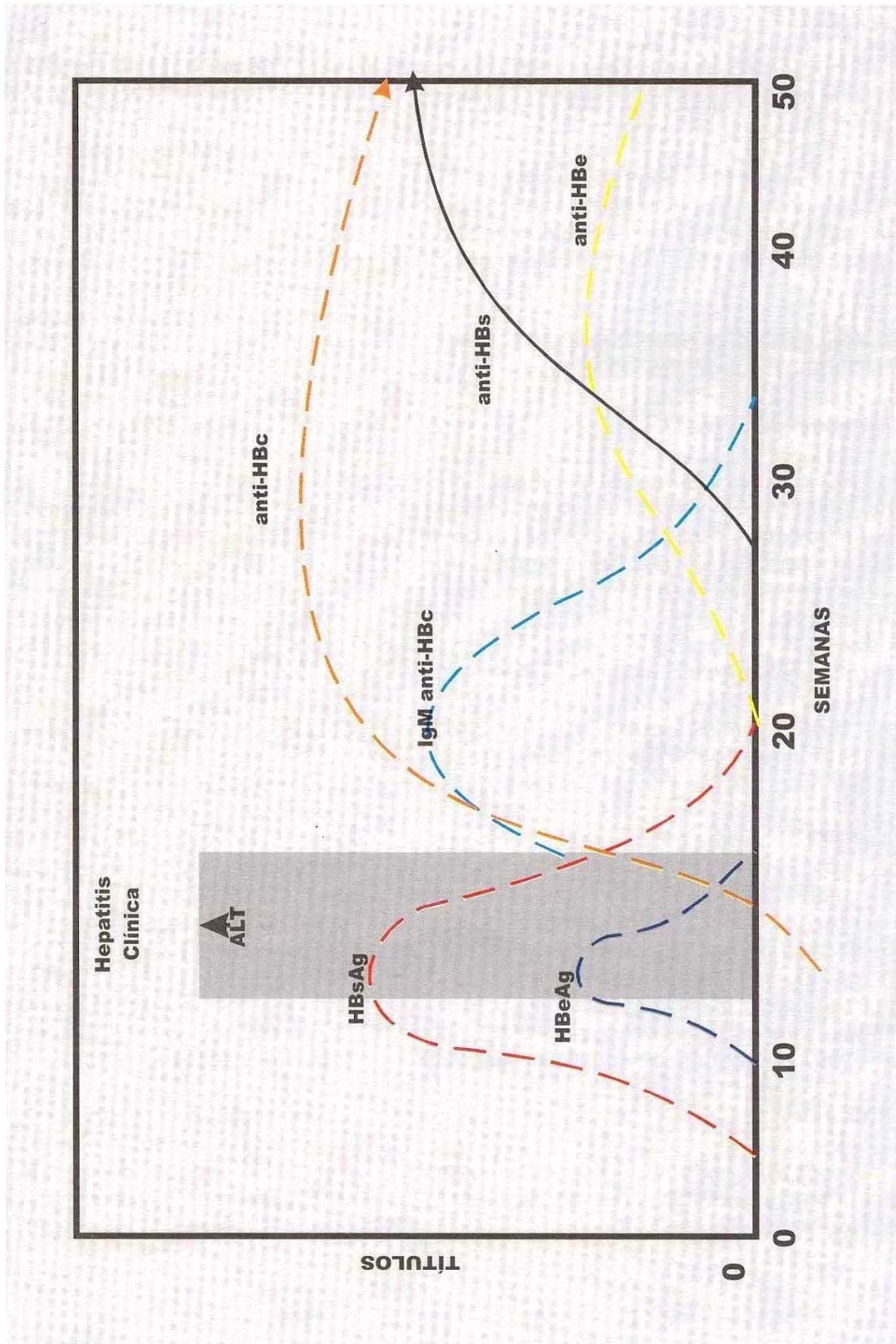


Fig. N° 4 CURSO SEROLÓGICO DE LA HEPATITIS B CRÓNICA

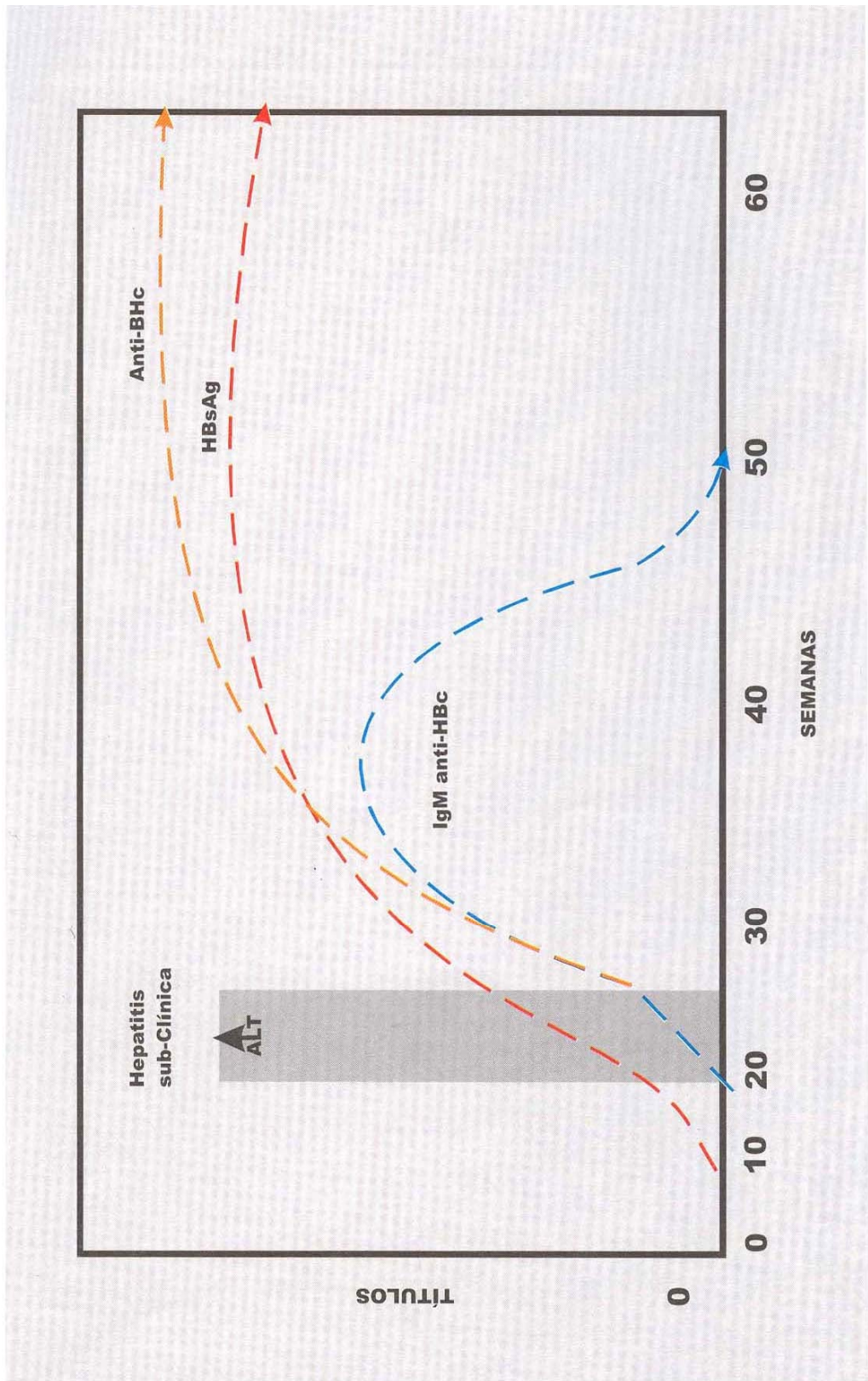


Fig. N° 5 CURSO SEROLÓGICO DE LA COINFECCIÓN DE VHB POR VIRUS DELTA

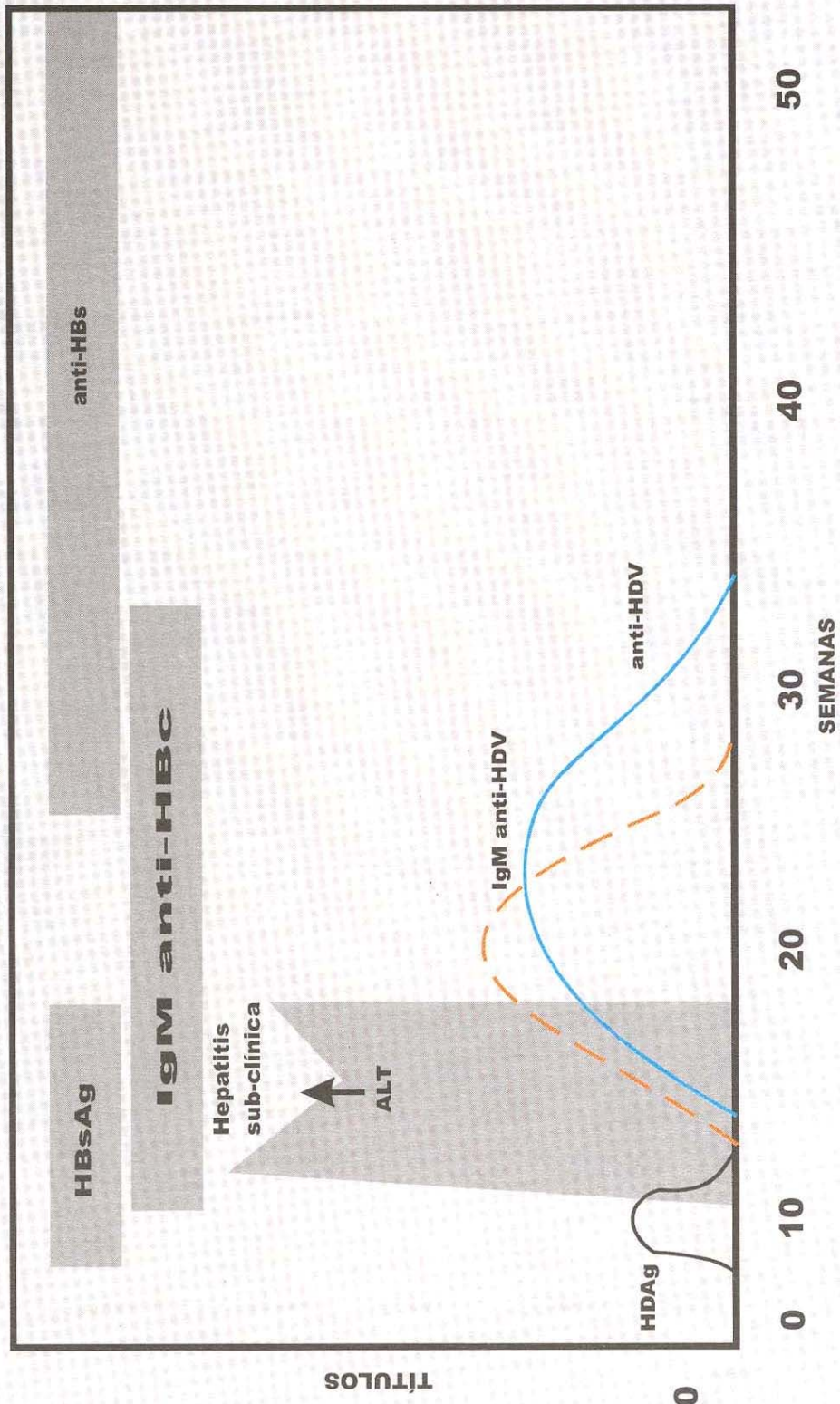


Fig. N°6 CURSO SEROLÓGICO DE LA SOBREENFECCIÓN DE VHB POR VIRUS DELTA

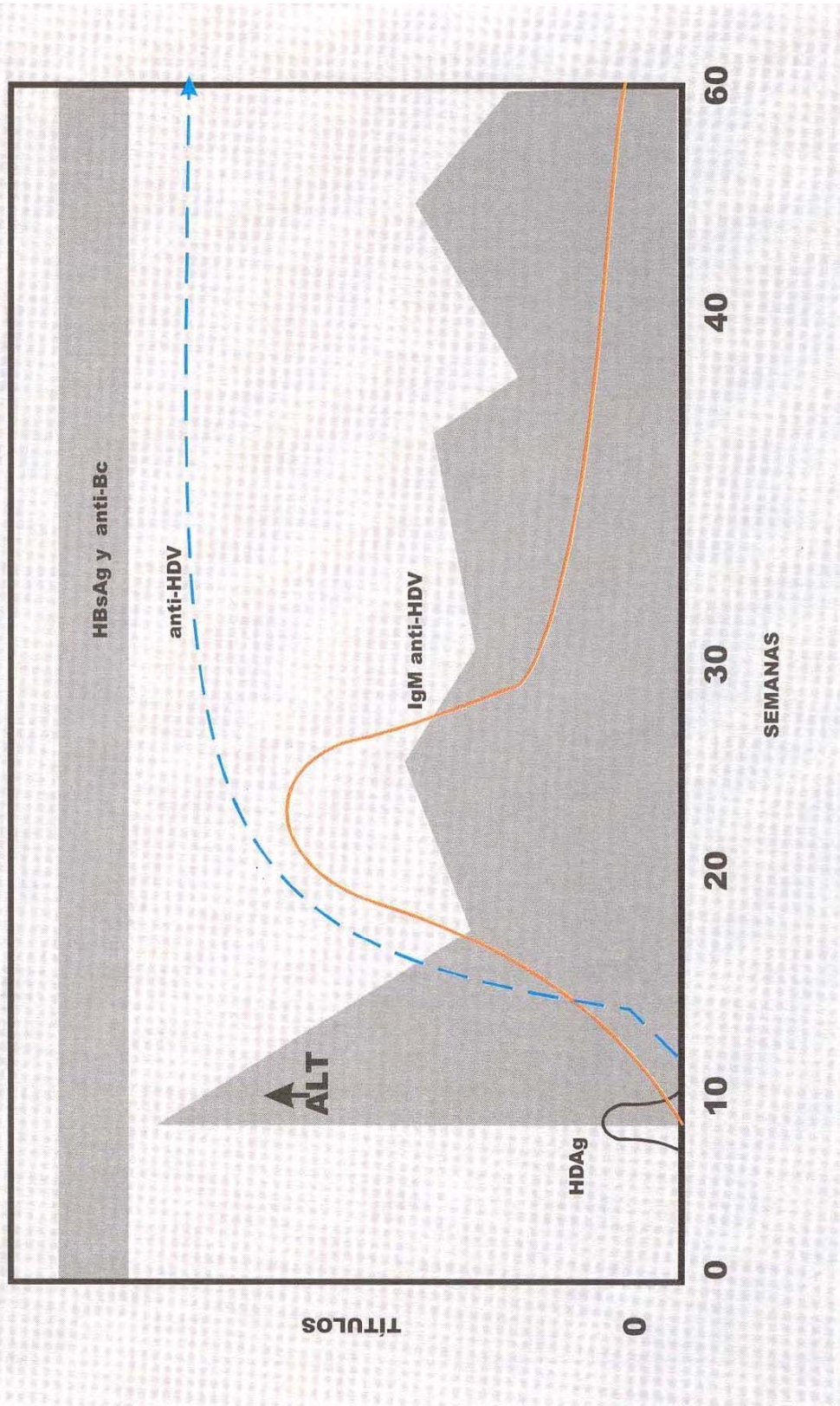


Tabla N° 3 PRUEBAS DE LABORATORIO COMPLEMENTARIAS

HEMOGLOBINA:	El Hto y Hb. dentro de parámetros normales o moderadamente reducidos (salvo en hepatitis fulminante con manifestaciones hemorrágicas). Con frecuencia se observa hemólisis leve.
HEMOGRAMA Y FÓRMULA DIFERENCIAL	Recuento total de leucocitos suele ser normal y rara vez excede 12,000 células/mm ³ . Puede haber granulocitopenia y una linfocitosis relativa. Llinfocitos atípicos grandes es común, rara vez exceden el 10%.
EXÁMEN DE ORINA:	Puede aparecer proteinuria leve. El urobilinógeno y la bilirrubina son comunes en la orina antes del inicio de la ictericia y disminuyen en cantidad a medida que la ictericia progresa.
EXÁMEN DE HECES:	Esteatorrea transitoria al comienzo de la enfermedad.
BILIRRUBINAS:	Incremento en la bilirrubinemia directa al comienzo cuando la bilirrubina total es normal. Por lo general, la bilirrubinemia total aumenta durante 10-14 días y no excede de 10mg% en la mayoría de los pacientes. La concentración de bilirrubina suele caer en forma gradual en 2-4 semanas.
TRANSAMINASAS HEPÁTICAS:	El incremento puede preceder al inicio de los síntomas y alcanzan un pico por encima de 1,000 unidades/mL, los niveles de transaminasa glutámico pirúvica (GPT/ALAT) en suero suelen exceder los niveles de transaminasa glutámico oxalacética (GOT/ASAT). El nivel puede correlacionarse aproximadamente con el grado de lesión hepática pero no es un factor pronóstico. La actividad retorna a la normalidad cuando cede la enfermedad.
FOSFATASA ALCALINA:	Normal o estar ligeramente elevada.
PROTEÍNAS SÉRICAS:	Normales, aunque en la hepatitis viral grave o prolongada los niveles de albúmina pueden estar disminuidos y la gammaglobulina elevada hasta dos veces el nivel normal
TIEMPO DE PROTROMBINA:	La prolongación del tiempo de protrombina es un hallazgo que se traduce por gravedad, indicando grave compromiso de la función sintetizadora del hígado. Es un marcador de mal pronóstico.
GLICEMIA	La tolerancia a la glucosa puede estar disminuída durante la hepatitis viral aguda, aunque la glucemia en ayunas puede ser baja.
CREATININA Y NITRÓGENO UREICO:	Cualquier alteración de la función renal durante un episodio de hepatitis viral sugiere enfermedad fulminante.

ESTUDIOS DE IMAGENES

No es necesario ningún estudio de imágenes para el diagnóstico de hepatitis viral. Si entre los diagnósticos diferenciales se quiere descartar obstrucción biliar o absceso hepático, entonces se podría realizar una ecografía o tomografía computarizada.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La biopsia está contraindicada durante el cuadro agudo de hepatitis viral

Su mayor utilidad es durante los episodios crónicos a fin de diagnosticar el tipo de afección crónica que padece el paciente, y como monitoreo evolutivo, ya que éste tiene implicancias pronósticas, o como ayuda para diagnóstico diferencial frente a otras Patologías.

Tabla N°4 MARCADORES SEROLÓGICOS DE HEPATITIS B

ESTUDIO	HBsAg	Anti - HBs	AntiHBc IgM	Anti HBc IgG	HBeAg	AntiHBe
PERÍODO DE INCUBACIÓN	(+)	(-)	(-)	(-)	(+ ó -)	(-)
INFECCIÓN AGUDA	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)
INFECCIÓN AGUDA SIN HBSAG DETECTABLE	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)
PORTADOR ASINTOMÁTICO	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)
HEPATITIS B CRÓNICA	(+)	(-)	(+ ó -)	(+)	(+)	(-)
INFECCIÓN PASADA	(-)	(+)	(-)	(+ ó -)	(-)	(-)
VACUNACIÓN	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
CONVALESCENCIA	(-)	(+)	(-)	(+ ó -)	(-)	(+)
HEPATITIS FULMINANTE	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)

Tabla N°5 RESUMEN INTERPRETACIÓN DE MARCADORES

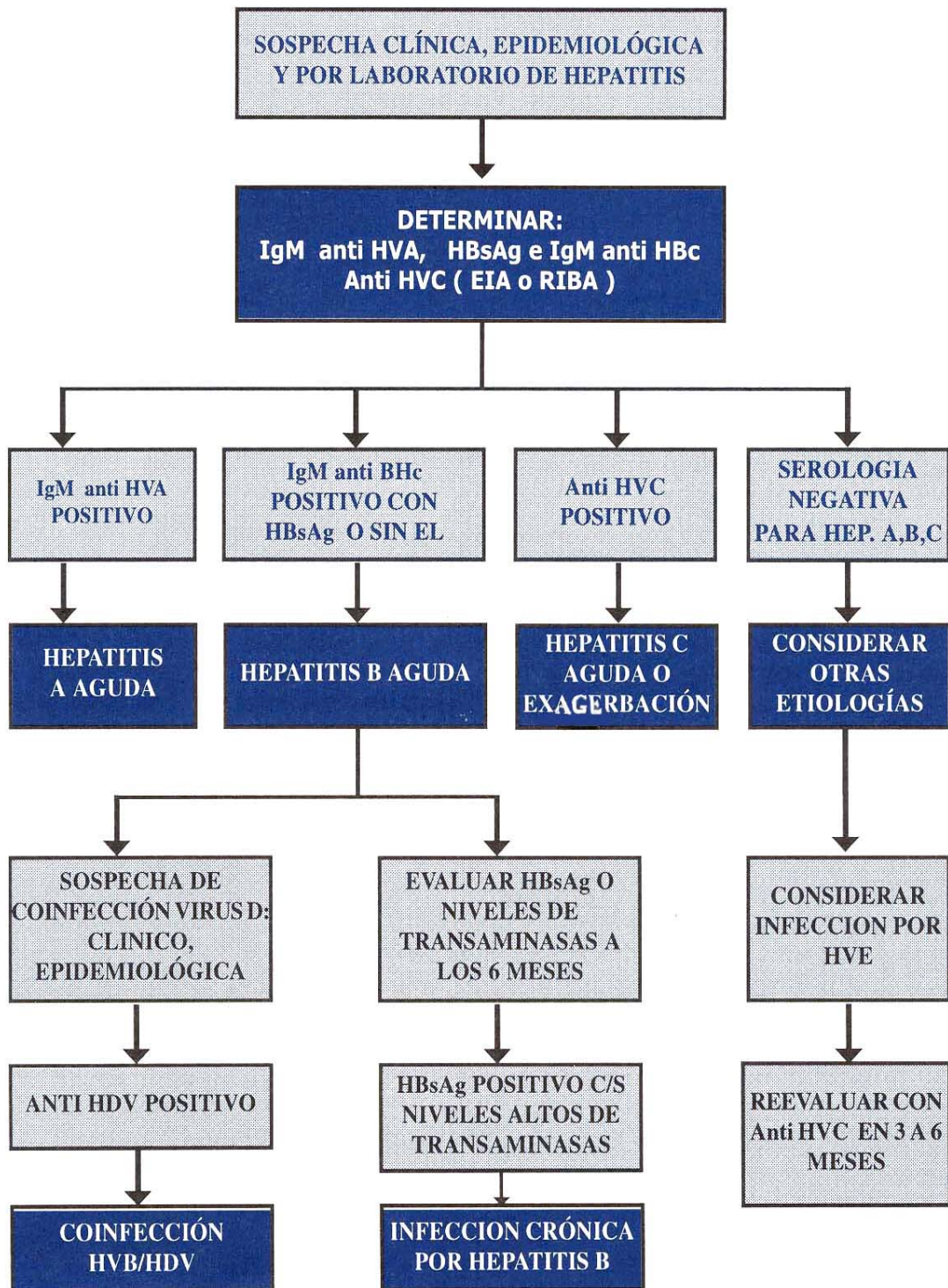
MARCADOR SEROLÓGICO	INTERPRETACIÓN
Anti-HAV IgM: (+)	Hepatitis aguda por virus A.
HBsAg y Anti- HBc IgM: Positivo	Hepatitis por virus B.
HBsAg Negativo anti-HBc IgM Positivo	Ventana inmunológica de la hepatitis por virus B.
HBsAg positivo con Anti-HBc IgM positivo	Portador. Si en este caso se presenta reagudización del cuadro clínico de hepatitis se debe investigar la posibilidad de super infección por otros agentes virales.
La persistencia de HBeAg	Sugiere la posibilidad de hepatitis crónica activa y en la madre el riesgo de transmisión al producto de gestación.
anti-Hbe	Valor protector relativo.

VIII Diagnóstico Diferencial

Tabla N° 6 OTROS VIRUS RESPONSABLES DE HEPATITIS VIRAL

AGENTE	GENERALIDADES	DIAGNÓSTICO
HEPATITIS A	<p>Transmisión fecal-oral. El agua y los alimentos contaminados son también responsables de su diseminación en la población.⁸</p> <p>Pueden encontrarse anticuerpos para la hepatitis A en el suero del 50 al 60% de la población mayor de 50 años de edad en los países occidentales altamente desarrollados, solo en 5 a 10% de los menores de 20 años hay indicios de exposición a la hepatitis A. Prevalencia de anticuerpos a la hepatitis A excede el 95% en los países del Tercer Mundo⁴, donde la higiene personal es difícil de mantener y la sanidad pública es pobre.</p> <p>No hay diferencias de la susceptibilidad a la infección en cuanto al sexo o raza, ciertos grupos tienen mayor riesgo, incluyendo los confinados a instituciones de custodia, militares, niños y personal de guarderías, viajeros intercontinentales, hombres homosexuales y drogadictos por vía intravenosa. En homosexuales, el riesgo de infección está presente por el contacto sexual anal oral y en los drogadictos por la presencia de una fase viremia donde el virus puede ser hallado en sangre.³⁴</p> <p>El período de incubación después de la exposición es de 2 a 6 semanas, tiempo durante el cual el virus infecta el hígado, es secretado hacia la bilis y es excretado en las heces.</p>	<p>Anticuerpo IgM contra la hepatitis A (IgM anti-HAV). La IgM anti-HAV es detectable poco después que el paciente comienza a eliminar virus en las heces y casi siempre es positiva en el momento en que la enfermedad clínica es manifiesta.</p> <p>La IgM anti-HAV tiene vida corta y es reemplazada por el desarrollo de IgG que proporciona inmunidad de por vida contra las infecciones futuras por este virus.</p> <p>El hallazgo de IgG anti-HAV pero no de IgM, en un paciente con hepatitis aguda, indica que el paciente estuvo expuesto previamente a la hepatitis A, pero no indica infección actual por este virus.</p>
	HEPATITIS C	<p>Transmisión a través de derivados sanguíneos, transplante de órganos de donantes infectados, salas de hemodiálisis y a través de agujas contaminadas o compartidas (como en los adictos a drogas intravenosas). Los trabajadores de salud están altamente expuestos a este tipo de infección.</p> <p>El 80% de infectados son asintomáticos en la infección aguda. El 20% tiene sintomatología leve 5 a 12 semanas post exposición: malestar, náuseas y dolor en el hipocondrio derecho, además de coluria e ictericia. El período de incubación: 7 semanas (entre 2 a 20 semanas), sin embargo, los marcadores de infección pueden aparecer antes. El nivel de transaminasas puede elevarse luego de varias semanas del contacto con el VHC junto con el inicio de los síntomas.</p> <p>Aproximadamente el 90% de personas infectadas por el VHC desarrollan formas crónicas⁴⁷</p>
HEPATITIS E	<p>La infección se transmite también por vía fecal-oral. Se desconoce si el virus se replica en el tracto gastrointestinal esta enfermedad es a través de la educación y consejería a los visitantes de países de riesgo, así como a medidas de higiene públicas.³⁶</p>	<p>El diagnóstico es por laboratorio. Dosaje de anti HEV tipo IgM o por demostración de seroconversión de títulos IgG.</p>

Fig. N°7 ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO DE HEPATITIS VIRAL⁹



OTRAS HEPATITIS DE CAUSA INFECCIOSA

Otros agentes pueden ser responsables de afectar el hígado provocando cuadros de hepatitis infecciosa, pero muchas veces sin llegar a la magnitud de los causados por una hepatitis viral.(ver tabla adjunta)

HEPATITIS DE CAUSA NO INFECCIOSA

Hepatitis crónica autoinmune.

La hepatitis crónica autoinmune, afecta típicamente a mujeres de 20 a 40 años. Se asocia a hipergammaglobulinemia, ausencia de marcadores de hepatitis virales, autoanticuerpos séricos y otros trastornos autoinmunes como tiroiditis, artritis y síndrome de Sjögren. Tiene además buena respuesta a los corticoides.

Su etiología es desconocida y a pesar de su nombre, no se ha demostrado ningún mecanismo autoinmune. Aunque se detectan anticuerpos antimúsculo liso (60% de los casos) y autoanticuerpos antinucleares (40-60% de los casos) en el suero en la variante conocida como hepatitis Lúpica, se cree que no son los responsables de la lesión hepática. La citotoxicidad mediada por células T dirigida frente a autoantígenos situados sobre los hepatocitos puede jugar algún papel en la patogenia.

La enfermedad puede evolucionar con remisiones y recurrencias o progresar inexorablemente hacia la cirrosis³⁷.

La hepatitis crónica asociada a fármacos

Ciertos fármacos pueden producir hepatitis crónica, siendo los más frecuentes metildopa, nitrofurantoina, sulfonamidas, halotano, isoniazida, rifampicina y paracetamol. Se han implicado, aunque raramente, muchos otros fármacos, por lo que es importante considerar que cualquier medicamento puede ser causa de una hepatitis crónica³⁹

El mecanismo es desconocido, aunque se ha sugerido hepatotoxicidad directa y respuestas autoinmunes inducidas.

Los fármacos son una causa muy frecuente de hepatopatía, por lo que una anamnesis farmacológica cuidadosa es parte fundamental de la valoración de todo paciente con función hepática alterada.

Tabla N° 7 OTRAS CAUSAS INFECCIOSAS FRECUENTES DE AFECCIÓN HEPÁTICA

AGENTE	ENFERMEDAD	DIAGNÓSTICO
BACTERIAS	enterobacteriosis, e. coli, anaerobios (absceso hepático) brucelosis sífilis tuberculosis micobacteriosis atípicas	cuadro clínico histopatología cultivos serología
HONGOS	candidiasis sistémica histoplasmosis aspergilosis diseminada	cuadro clínico histopatología cultivos serología
PARÁSITOS	fasciolosis hepática hidatidosis estrombiloidiasis diseminada amebiasis por a. histolítica ascariasis (conductos biliares)	cuadro clínico histopatología cultivos serología
VIRUS	fiebre amarilla infección por virus Epstein barr citomegalovirus infección por herpesvirus sarampión rubeola cosackie adenovirus	cuadro clínico histopatología cultivos serología

Hepatitis alcohólica

El abuso del alcohol es la causa más frecuente de hepatopatía en los países occidentales. El alcohol es una hepatotóxica y el daño hepático se relaciona con su consumo diario. No existe un límite inferior de seguridad para la ingestión etílica, aunque se han definido cantidades máximas diarias recomendadas, por debajo de las cuales el riesgo de lesión hepática es reducido (50-60g por día en hombres; 30-40g por día en mujeres). La toxicidad del etanol se debe probablemente a la generación de su producto de degradación metabólica, el acetaldehído.

La agresión alcohólica del hígado puede provocar un hígado graso, en el cual el depósito de grasa en los hepatocitos es reversible con la abstinencia.

En la hepatitis alcohólica aguda, la ingestión de gran cantidad de alcohol provoca una verdadera hepatitis, con necrosis focal de hepatocitos. La enfermedad recuerda a una hepatitis viral aguda y las pruebas de función hepática

muestran cifras elevadas de transaminasas y de glutamil transpeptidasa.

Si un paciente con hepatitis alcohólica deja de beber, la inflamación desaparece sin secuelas. Si continúa la ingesta de alcohol, aparece fibrosis alrededor de las venas centrales en respuesta a la necrosis hepatocitaria persistente. El resultado final es una fibrosis hepática que puede progresar a cirrosis.

La cirrosis alcohólica afecta a menos del 10% de los alcohólicos crónicos. Aparece tras varios episodios de hepatitis aguda alcohólica o de forma insidiosa, manifestándose sólo como una hepatopatía terminal.

Hepatitis tóxica

Entre las reacciones adversas ocasionadas por agentes químicos, las hepáticas representan una fracción mínima pero su frecuencia no es despreciable. En varios países occidentales estos agentes son responsables del 2 a 5% de todas las enfermedades del hígado, del 10% de todos los ingresos hospitalarios por hepatitis aguda y del 20 a 50% de los casos de fracaso hepático fulminante.³⁸

Tabla N° 8 AGENTES TÓXICOS FRECUENTES³⁹

INORGÁNICOS	<ul style="list-style-type: none"> · Metales y metaloides : antimonio, arsénico, berilo, cadmio, cobre, hierro, manganeso, plomo, fósforo. · Derivados de Hidracina. · Derivados Yodados.
ORGÁNICOS	<p>Toxinas de plantas : lantana, nuez noscada, pirrolicidinas. Micotoxinas : aflatoxinas, etanosl, rubrotoxinas, griseofulvina,</p>
AGENTES SINTÉTICOS	<ul style="list-style-type: none"> · No medicinales : haloalcanos, nitroalcanos, compuestos nitroaromáticos, aminas orgánicas, fenol y derivados. · Medicinales : fármacos.

IX Procedimientos para la Vigilancia Epidemiológico

Debido a que nuestro país tiene áreas donde se ha detectado la circulación del virus además de áreas con antecedentes de brotes es necesario contar con un sistema de vigilancia sensible y que asegure se realice la vigilancia activa ante la presencia de casos.

Los datos recogidos deben constituirse en la base del Sistema Nacional de Información sobre hepatitis B y de ello depende la acción oportuna. Actualmente no se notifican la hepatitis C ni D en el Perú.

En el país, actualmente, la vigilancia de la hepatitis viral B está siendo incluida en el estudio piloto del síndrome icterohemorrágico en cuatro puntos del Perú.

La vigilancia epidemiológica comprende básicamente los siguientes puntos:

- Determinar la magnitud de la enfermedad en el país.
- Determinar la distribución de las hepatitis virales en el Perú.
- Determinar el comportamiento de la infección por hepatitis viral
- Determinar factores de riesgo

Determinar grupos de riesgo

DEFINICIONES OPERATIVAS⁴⁰

1. **Caso probable sintomático:** individuo con manifestaciones clínicas: Fiebre, ictericia, malestar general, fatiga intensa, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal (predominantemente en el hipocondrio derecho) coluria, y que presenta aumento del nivel de transaminasas hepáticas mayor o igual a tres veces el valor normal (según el método utilizado) así comobilirrubinas aumentadas a predominio directo, durante los primeros días de la enfermedad
2. **Caso probable asintomático:** Individuo asintomático y sin historia clínica previa de hepatitis viral que presenta transaminasas elevadas de cualquier valor.
3. **Caso confirmado :** Aquel que tiene uno o más de los marcadores serológicos positivos para hepatitis viral.
4. **Contactos:**
 - Pareja sexual de un paciente infectado.
 - Persona que comparte jeringas o agujas contaminadas (usuario de drogas endovenosas).Hijos de madres con antígeno de superficie positivo.
 - Individuo que manipula o que recibe sangre o material biológico de persona infectada.
 - Paciente sometido a procedimientos quirúrgicos ú odontológicos que haya compartido material instrumental

- contaminado.
 - Usuario de hemodiálisis.
 - Persona que vive con portador crónico de hepatitis B.
5. **Portador crónico:** Individuo que conserva el virus (TIPO B. *B/D*, C) por más de seis meses. Puede ser clínicamente sintomático o asintomático con transaminasas normales o aumentadas.
 6. **Asociación epidemiológica:** Persona con cuadro agudo clínico compatible con hepatitis viral y antecedente de contacto con un caso confirmado, un portador o de exposición accidental al virus de la hepatitis.
 7. **Brote epidémico:** Aumento del número esperado de casos en un área específica y un período determinado

CONDUCTA FRENTE A UN BROTE O EPIDEMIA⁴⁰

1. **Notificar** inmediatamente al nivel regional, y posteriormente al nivel central sobre la presencia de casos de hepatitis viral en cualquier parte del país. La notificación de casos probables debe hacerse semanalmente a través de la Red Nacional de Epidemiología, además en caso de no presentarse ningún caso, también debe notificarse como "negativo".
2. Iniciar investigación epidemiológica a fin de identificar el caso índice, sus contactos, la fuente de infección y el mecanismo de transmisión, la población de mayor riesgo, el número de casos. Al tener

ésta información básica es importante comparar la incidencia actual con la de períodos similares.

3. Aplicar medidas de control: Visitar las residencias de las familias donde se presentaron casos para obtener muestras de sangre y buscar la presencia de marcadores serológicos para hepatitis virales. En caso de hepatitis tipo B vacunar a los contactos.
4. Establecer un adecuado sistema de obtención y envío de muestras desde los niveles locales hasta el laboratorio regional y/o central a fin de garantizar la calidad de la muestra para su procesamiento. El laboratorio encargado de procesar la muestra debe estar adecuadamente implementado y tener personal capacitado.
5. Educación a la comunidad, orientar sobre la forma de diseminación del virus, enseñar medidas simples para evitar la diseminación evitando contacto con la sangre o secreciones corporales del paciente infectado en el caso de los virus B Y C. Desinfectar con solución de hipoclorito de sodio (Comercial)

LA HEPATITIS B COMO PARTE DEL SÍNDROME ICTÉRICO HEMORRÁGICO

Actualmente, en la región de los valles de La Convención (Cuzco), Rio Apurímac (Ayacucho), valle de Chanchamayo (Junín) y en la selva central de Huánuco, se está llevando a cabo un estudio piloto de vigilancia del síndrome icterico hemorrágico a cargo de la OGE, el INS y las Regiones de Salud41, el cual contempla entre otras cosas la búsqueda de la etiología de éstos

cuadros, a través de la captación y reporte de los casos a una red de vigilancia epidemiológica y de la toma de muestras de laboratorio correspondientes.

Dentro del grupo de enfermedades a estudiar, se incluye la hepatitis B.

El análisis de este estudio piloto se efectuará después de un año de funcionamiento⁴¹.

X Prevención y Control

MEDIDAS DE PREVENCIÓN

HEPATITIS B : INMUNOPROFILAXIS

La inmunoprofilaxis para prevenir la infección por el VHB puede aplicarse en dos momentos:

1. Antes de la exposición, para lo cual se utilizan vacunas que confieren inmunidad pasiva.
2. Después que el individuo ha sido expuesto al virus, para lo cual se pueden utilizar tanto vacunas como inmunoglobulina contra la hepatitis B (HBIG), la cual confiere inmunidad pasiva.

PROFILAXIS PRE EXPOSICIÓN: VACUNAS CONTRA LA HEPATITIS B.

Existen dos tipos de vacuna contra el VHB⁴³:

1. Las vacunas derivadas de plasma humano, las cuales fueron preparadas en los inicios de los años 80 a partir del plasma de pacientes infectados crónicamente, y que contenía partículas virales no infecciosas que incluían la proteína S. Esta vacuna aún es usada en varias partes del mundo.
2. Las vacunas recombinantes, las cuales han sido preparadas por medio de ingeniería genética, en la cual las proteínas virales han sido producidas por una levadura

llamada *Saccharomyces cerevisiae*, portadora de un plásmido con el gen que codifica la síntesis de HBsAg.

En ambos tipos de vacuna, el elemento biológicamente activo es el antígeno de superficie del virus (HBsAg), el cual no es capaz de producir infección pero sí de inducir la síntesis de anti-HBs en los sujetos vacunados.

Presentación

Las vacunas contra el VHB contiene entre 10 y 20 ug de HBsAg/rnL, absorbida en hidróxido de aluminio (0,5 mg/ml) y Thimerosal (1 :2000) como preservante². Debe mantenerse entre 2 y 8 °C. No se debe congelar pues se pierde la potencia de la vacuna.

Administración.

Se recomienda la administración de 3 dosis vía intramuscular (IM), de 10-20 ug (0,5-1,0 mL) según la edad y el estado inmunológico del paciente.

En adultos el sitio de aplicación debe ser el músculo deltoides mientras que en lactantes, se recomienda la región anterolateral del muslo. La nalga no debe utilizarse pues la respuesta inmunológica es menor por medio de esta vía

Esquema de administración.

El esquema utilizado consiste de tres dosis, con la segunda y tercera dosis administradas uno y 6 meses después de la primera (0,1,6 meses). Se han planteado además esquemas alternativos de dosis 0,1,2 Y 12 meses⁴². La segunda dosis debe estar separada de la primera

por lo menos por cuatro semanas, y la tercera dosis de la segunda en por lo menos cuatro meses.

En caso de interrupción del esquema de vacunación luego de la primera dosis, la segunda dosis debe administrarse lo antes posible, y la tercera dosis luego de 2 meses (no debe adelantarse mas por el riesgo de interrumpirse nuevamente). Si la serie de vacunación se interrumpe luego de la segunda dosis, debe administrarse la tercera dosis lo antes posible sin importar el tiempo transcurrido. No hay necesidad de reiniciar la serie de vacunación ni de administrar dosis extras⁴².

Si bien el período neonatal es el recomendable para iniciar la serie de vacunación, ésta puede iniciarse a cualquier edad.

Efectos adversos.

Las vacunas recombinantes son seguras. Las reacciones secundarias son muy raras. Dolor en el lugar de la aplicación y reacciones sistémicas como fiebre son muy raras. En las vacunas derivadas de plasma humano se observó una débil asociación con el síndrome de Guillain-Barre, que ocurrió en 0,51100000 vacunados⁴⁴.

No se han reportado efectos adversos al vacunar portadores crónicos de antígeno de superficie o personas inmunes portadoras de anti HBs.

Eficacia e Inmunogenicidad.

La administración de 3 dosis de cualquiera de las vacunas induce un título adecuado de anti-HBs (> 10mUI/mL, medidos 1-6 meses después de completada la serie) en mas de 95 % de adultos y mas de 99 % de niños⁴³. La respuesta a la vacuna puede disminuir bajo ciertas condiciones. Las

personas con edad mayor de 45 años, obeso, fumador y sexo masculino, inmunosuprimidas, en hemodiálisis, o con infección por HIV tienen una respuesta pobre a la vacuna y requieren de dosis mayores (2-4 veces) o repetidas (4 dosis) para alcanzar una respuesta adecuada. Diversos estudios han demostrado una eficacia protectora de 80-95% para todas las vacunas contra el VHB (sean de plasma o recombinantes). La protección es completa para aquellas personas que responden serológicamente a la vacuna. Los estudios realizados hasta el momento sugieren que la protección dura por lo menos 10 a 15 años (a pesar de que los anticuerpos pudieran decaer con el tiempo) y que no es necesaria la administración de dosis de refuerzo.

Indicaciones.

Inicialmente, la vacuna contra la hepatitis B fue recomendada para pacientes en alto riesgo, incluyendo los recién nacidos de madres con HBsAg positivo, hombres homosexuales activos, usuarios de drogas endovenosas, contactos domiciliarios de pacientes con enfermedad activa, y trabajadores de salud. Esta estrategia tuvo poco impacto en la anual incidencia de hepatitis B. En el inicio de los años 90, la estrategia de vacunación fue cambiada para incluir a todos los niños menores de 11 años no previamente vacunados, junto a los pacientes con alto riesgo.

Candidatos a usar vacunación contra hepatitis B.

- Niños menores de 5 años residentes en áreas endémicas.
- Homosexuales activos.
- Usuarios de drogas endovenosas.
- Contactos domiciliarios y pareja

- sexual de paciente.
- Trabajadores de salud.
- Viajeros a zonas endémicas.

Realizar serología previa para hepatitis B antes de la vacunación es recomendada en grupos de alto riesgo.

Serología post vacunación es usada para confirmar si hubo respuesta o no sólo en grupos de alto riesgo (trabajadores de salud, recién nacidos de madres portadoras, inmunocomprometidos y parejas sexuales del paciente) y es importante porque aquellos que no respondieron se pueden beneficiar con dosis adicionales. La evaluación serológica se realiza 1 a 6 meses después de completada la serie de vacunación. En el caso de niños nacidos

de madres portadoras de HBsAg, se realiza entre 3 y 9 meses luego de la vacunación.

Niveles de anti- HBs mayores a 10m U/ml son considerados protectores.

La duración de la protección no es aún conocida, pero algunos estudios sugieren que sea por encima de 10 a 15 años. En aquellos post vacunados en los cuales los niveles de anti-HBsAg estén disminuidos o por debajo de los niveles protectores, éstos nuevamente se elevan si es expuesto a nueva infección por VHB. Por lo tanto, no está indicada dosis adicionales en pacientes inmunocompetentes.

Tabla N° 9 VACUNA CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B

TIPO DE PACIENTE	DOSIS RECOMENDADA
MENORES DE 10 AÑOS	5 ug - 10ug (0,5 ml)
MAYORES DE 10 AÑOS	10ug - 20 ug (1 ml)
PACIENTES EN HEMODIÁLISIS E INMUNOCOMPROMETIDOS	40 ug

Tabla N° 10 RECOMENDACIONES PARA INMUNOPROPLAXIS CONTRA VHS LUEGO DE LA EXPOSICIÓN PERCUTÁNEA O MUCOSA

EXPUESTO	FUENTE HBsAg NEGATIVO	FUENTE HBsAg POSITIVO	FUENTE HBsAg DESCONOCIDO
NO VACUNADO	VACUNAR	HBIG+VACUNA	VACUNAR
PARCIALMENTE VACUNADO	VACUNAR	HBIG+VACUNA	VACUNAR
VACUNADO	NO	NO	NO
RESPUESTA A LA VACUNA DEFICIENTE (< 10 mU/ml.)	NO	VACUNAR	VACUNAR

Contraindicaciones

Las vacunas contra el VHB pueden administrarse al mismo tiempo que cualquier otra vacuna (e.g. BCG, DPT, polio, sarampión, H. influenzae b). No se ha descrito ninguna interferencia. En individuos que sufren de hepatitis B aguda o crónica (i.e. que tienen HBsAg) la vacunación no tiene ningún efecto benéfico ni adverso. Situación similar ocurre con individuos que han experimentado hepatitis B y que son inmunes (i.e. tienen anti-HBsAg). La presencia de anticuerpos adquiridos pasivamente (e.g. por transferencia materna o luego de la administración de HBIG) no interfiere con la inmunización activa de la vacunación.

PROFILAXIS POST-EXPOSICIÓN: INMUNOGLOBULINA CONTRA LA HEPATITIS B (HBIG).

La inmunoglobulina se prepara a partir de plasma humano seleccionado por sus títulos altos de anti-HBsAg. El título final de anti-HBsAg en HBIG es de $> 100,000$ mUI/ml. Lamentablemente, la disponibilidad de este producto es limitada y su costo elevado.

La inmunoprofilaxis es recomendada:

- Exposición perinatal : recién nacido de madre seropositiva.
- Contacto sexual con persona infectada.
- Contacto familiar con persona infectada.
- Exposición percutánea o por mucosas (por ejemplo en trabajadores de salud).

En todas ellas, y dependiendo del tiempo transcurrido desde la exposición, debe considerarse el uso concomitante de alguna de las vacunas y/o de HBIG (si estuviera disponible).

Para los casos de exposición perinatal, la combinación de HBIG (1 dosis) más vacuna (3 dosis) iniciadas inmediatamente después del nacimiento (dentro de las primeras doce horas de vida), tiene una eficacia protectora de 85 a 95% en prevenir el desarrollo de hepatitis B en niños nacidos de madres HBsAg y HBeAg positivos. La dosis recomendada es 0,07 ml/kg.

RECOMENDACIONES ESPECIFICAS

Recién Nacidos

La transmisión vertical (madre-hijo) al momento del parto es una de las formas más eficaces de transmisión del virus de la hepatitis B.

La combinación de HBIG y vacunación es eficaz en prevenir el 85 a 95% de los casos de transmisión perinatal. La vacunación contra el VHB es recomendable también para niños nacidos de madres no portadoras de HBsAg, dado que es imposible predecir las posibilidades de riesgo futuro de un individuo.

En los niños en que se ha iniciado la vacunación, puede continuarse la lactancia materna sin riesgo de infección. Los niños prematuros (edad gestacional menor de 36 semanas) responden poco a la vacuna, sin embargo, ésta es suficiente para asegurar su protección, por lo que se recomienda vacunados siguiendo las mismas normas.

Gestación y lactancia

El embarazo no es contraindicación para

recibir la vacuna contra hepatitis B. Tampoco lo es la lactancia.

Pacientes con insuficiencia renal crónica

La insuficiencia renal ha sido asociada con una serie de efectos inmunológicos, lo que provoca una menor respuesta inmune ante la aplicación de vacunas.

Pacientes en hemodiálisis han presentado disminución de la seroconversión a la vacuna contra hepatitis B. Aproximadamente sólo el 50% de ellos responden con adecuados títulos de anti HbsAg.⁴⁴ Una variedad de factores puede afectar la respuesta a la vacuna, entre ellas la edad, el sexo masculino y seropositividad a Hepatitis C. La eritropoyetina puede mejorar la respuesta a la vacunación en pacientes con hemodiálisis.

Muchos estudios han reportado que el aumento de la dosis, o el número de inyecciones, puede mejorar significativamente la respuesta. El Centro de Control y Prevención de enfermedades de Atlanta recomienda que los pacientes vacunados que se hemodializan deben ser monitorizados cada año y si se observa disminución (<10 mU/ml) de Anti HBsAg, se les debe dar una dosis de vacuna adicional. Los pacientes en diálisis peritoneal y post trasplantados renales tendrían mejor respuesta a la vacuna contra la hepatitis.

Alcoholismo

Los alcohólicos también presentan una menor respuesta a la vacunación. La frecuencia de respuesta disminuye entre 40 a 70 % según algunas series.

Otros no respondedores

Aproximadamente, 5% de personas

sanas fallan en desarrollar adecuados niveles luego de completar su esquema de vacunación. Estos casos han sido asociados con fumadores, personas de mayor edad, y excesiva masa corporal. En algunos casos se puede relacionar con ciertos antígenos de histocompatibilidad.

Contactos sexuales

Los principales grupos de riesgo para adquirir hepatitis B a través de contacto sexual son :

- Heterosexuales con más de una pareja sexual.
- Homosexuales.
- Personas con enfermedades de transmisión sexual.
- Pareja sexual de paciente con hepatitis.
- Pareja sexual de adicto a drogas endovenosas.

No hay estudios para determinar el riesgo de contraer hepatitis B luego de un ataque sexual (violación). Sin embargo, debido al riesgo de transmisión se recomienda profilaxis post exposición en la persona agredida. No hay necesidad de dar inmunoglobulina ya que se presume que el agresor en caso fuera portador de virus de hepatitis B, sería un paciente con infección crónica y no aguda y en éstas condiciones, la vacuna sola ha demostrado gran eficacia en profilaxis post exposición en personas expuestas a infección crónica por HVB⁴⁵.

Pacientes VIH positivos

La vacuna contra la hepatitis B es recomendada para aquellos que están en riesgo de contraer HVB incluyendo HIV positivos sin evidencia de infección por

virus B previa. La vacuna, sin embargo, es menos efectiva en estos pacientes. Además incrementa el riesgo de hepatitis crónica. Se pueden aplicar las dosis recomendadas si no hubiesen contraindicaciones.

MEDIDAS DE PREVENCIÓN HEPATITIS D

PROFILAXIS. HEPATITIS D

La prevención de la infección del virus B evita la del virus D. En los sujetos HBsAg negativos, se recomienda la vacunación frente a la hepatitis B si son grupos de riesgo. En los que son HBsAg positivos, no hay inmunoprofilaxis específica. Solo se puede recomendar las medidas para evitar la exposición.

MEDIDAS DE CONTROL

Es importante resaltar que, aparte de las medidas de control específicas es necesario la educación de la comunidad referente a las formas de transmisión, tratamiento y prevención de las hepatitis virales.

- Fuente de agua para consumo humano
- No es de gran importancia como ocurre en la infección de tipo A y E.
- Individuos infectados.

Los profesionales de salud al manipular pacientes infectados durante el examen clínico, procedimientos invasivos, exámenes diversos de líquidos y secreciones corporales, deben obedecer a las recomendaciones internacionales de bioseguridad: lavar las manos después del examen de cada paciente; estar vacunado contra la Hepatitis B, usar guantes de látex y lentes de protección en los procedimientos en los que haya contacto con secreciones y líquidos

corporales de los pacientes infectados. Si existen soluciones de continuidad en las manos no se deben realizar procedimientos.

En caso de exposición a secreciones debe usarse inmunoglobulina hiperinmune contra el virus de la hepatitis tipo B (HBIG) Y vacuna específica contra hepatitis B (ver profilaxis)

Los portadores deben ser evaluados por médicos especialistas. En relación a sus compañeros sexuales y contactos domiciliarios susceptibles deben ser vacunados contra la hepatitis B. Las relaciones sexuales deben ser realizadas con preservativo.

Los hijos de madres seropositivas deben ser vacunados inmediatamente después del nacimiento (de preferencia antes de las 12 horas de haber nacido), la segunda dosis a los treinta días y la tercera dosis a los seis meses de edad. Cuando esté disponible es recomendable el uso de inmunoglobulina específica en las primeras 24 horas de vida después del nacimiento.

Los pacientes con manifestaciones clínicas de hepatitis viral aguda deben ser evaluados por un médico, usar preservativos durante las relaciones sexuales y vacunar a sus contactos susceptibles.

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO DE HEPATITIS VIRAL AGUDA

El tratamiento de un cuadro de hepatitis viral aguda consiste básicamente en la aplicación de las siguientes medidas :

- Reposo en cama en períodos iniciales. · La dieta debe ser según tolerancia del paciente.
- Se debe evitar sedantes y narcóticos.
- Se debe evitar ingesta de alcohol y medicamentos hepatotóxicos.
- El uso de corticoides debe evitarse por el riesgo de exacerbación del cuadro hepático. Al parecer, aumenta la replicación de VHB con elevaciones en los títulos de HBsAg, HBeAg y partículas de Dane.

En la mayor parte de casos no es necesaria la hospitalización sin embargo se debe realizar una vigilancia continua del paciente, ya que ante el menor indicio de complicaciones, deberá ser manejado en un hospital (ver más adelante)

Con la aplicación de estas medidas, el paciente presenta recuperación clínica en un promedio de 4 a 8 semanas.

Es pertinente monitorizar la evolución del paciente tanto clínica como serológicamente, a fin de detectar presencia o no de cronicidad, lo que ameritaría otras opciones terapéuticas.

TRATAMIENTO

1) INTERFERÓN

El interferón alfa recombinante está reconocido como droga de elección para la hepatitis B crónica.

Indicaciones : Está indicado solamente cuando:

- Se tiene un diagnóstico de hepatitis B crónica confirmada histológicamente.
- Elevados niveles de transaminasas (TGP)

- HBeAg positivo
- DNA viral presente en suero.

El interferón alfa 2b es más efectivo en enfermedades de corta duración, acompañada de altos niveles de TGP y valores bajos de DNA viral, en cambio es menos efectivo si las transaminasas están sólo moderadamente elevadas, e inefectivo ante aumento del DNA viral o si existe coinfección con el virus VIH, sobre todo ante un recuento bajo de CD4. Los pacientes inmunocompetentes responden mejor a la terapia.

Contraindicaciones: Interferón esta contraindicado en pacientes con hepatitis B y cirrosis que tienen pobre función hepática,⁴⁹ manifestada por:

- Ascitis
- Trastorno de coagulación
- Disminución de la concentración de albúmina en suero
- Aumento de bilirrubinas en suero.

La explicación se debe a que la seroconversión que acompaña la respuesta al interferón puede precipitar falla hepática en aquellos que tienen una pobre reserva funcional, y también porque los trastornos hematológicos son más de mayor riesgo en los cirróticos.

Dosis : Es 5 millones de unidades por vía subcutánea tres veces por semana por 16 a 24 semanas¹².

Monitoreo : Debe realizarse cada cuatro semanas. La eficacia se debe valorar a través de la medición del DNA viral, HBeAg y el antiHBe. Si el DNA viral persiste en el suero más de ocho semanas de haber iniciado el tratamiento, se debe aumentar la dosis de interferón a 10 millones de unidades y se continuar por 4 semanas más⁴⁶.

Respuesta al tratamiento: El objetivo del tratamiento es la desaparición del HBeAg y del DNA viral, lo que se alcanza entre 25 a 40% de casos tratados.⁵ También se puede alcanzar la desaparición de HbsAg en un 10 a 20%. Esto es campo del especialista.

Efectos adversos ⁴⁹

Son dependientes de la dosis y pueden disminuir con el tratamiento combinado.

- Reacción aguda tipo influenza (fiebre, mialgias, cefalea, sudoración), comienza dos horas luego de la aplicación del medicamento y pueden evitarse con acetaminofén tomado dos horas antes de la dosis y repetir una o dos veces según se requiera.
- Síntomas neurológicos como letargia, malestar, depresión, e irritabilidad. Debe evitarse en pacientes con antecedentes depresivos o intentos de suicidio.
- Pérdida de peso
- Diarrea
- Rash, prurito
- Pérdida de cabello
- Trastornos hematológicos: disminuye el recuento de leucocitos y plaquetas, y pone en riesgo a pacientes con desórdenes de fondo como cirrosis
- Debe suspenderse si las plaquetas caen a menos de 50000 y los leucocitos por debajo de 1000.
- Desórdenes tiroideos: sucede en 0,5 a 2 % de casos y es más frecuente en tratamientos prolongados. Puede producirse hipotiroidismo como hipertiroidismo.
- Evaluación oftalmológica durante el tratamiento. Se pueden exacerbar

algunas formas de retinopatía.

2) ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS

Potentes antivirales contra VHB. Sirven cuando falla el interferón o cuando no es posible aplicado como en los cirróticos descompensados.

Experiencias con lamivudina⁵⁰ 100mg una vez al día y famciclovir, 500 mg tres veces al día, indican que estos agentes pueden suprimir la replicación por VHB por largos períodos. Además hay caída de los niveles de TGP y mejoría de los hallazgos histológicos. Tienen buena biodisponibilidad oral, tolerancia, pero pocos efectos adversos. Se pueden presentar mutaciones en la VHB poli meras a lo que ha llevado a la aparición de resistencia a las drogas en una pequeña proporción de casos, sobre todo con tratamientos prolongados. La duración del uso de famciclovir y lamivudina aun no está definida, mas, ya hay experiencias publicadas.^{51, 52}

El adefovir demostró que disminuye de manera significativa el DNA viral de VHB. Además es segura y bien tolerada. Hay estudios con timosin combinado con famciclovir.⁵³ Futuras terapias están dirigidas básicamente contra la aparición de resistencia al uso de lamivudina por desarrollo de virus mutante.

TRANSPLANTE HEPÁTICO PARA HEPATITIS B

El transplante hepático no siempre es la solución, debido a que el nuevo órgano también termina por infectarse. La reinfección por hepatitis B en pacientes post transplantados causa severa mortalidad, aproximadamente 50% a los dos años. La respuesta al

interferón generalmente falla.

El riesgo de reinfección luego de un trasplante hepático varía según el antecedente previo que tenía el paciente. Por ejemplo, pacientes con cirrosis por VHB tienen alta recurrencia (67%), comparado con los pacientes con cirrosis por hepatitis D (32%), falla fulminante por VHB (17%) o por coinfección con Hepatitis D (40%). Estudios sugieren que los de origen asiático tienen mayor riesgo de reinfección post trasplante, aunque otras series lo niegan⁵⁴.

El riesgo de reinfección disminuye si se aplican altas dosis de inmunoglobulina contra VHB durante y después del trasplante. Su eficacia es limitada y largos cursos de terapia son necesarios lo que eleva el costo. Sin ella, la recurrencia es muy alta, aproximadamente 90 a 100% en receptores con DNA viral detectable en suero antes del trasplante, y de 70 a 80% en pacientes sin evidencias de replicación viral.⁵⁵

Estudios demuestran que el uso de lamivudina 4 semanas antes del trasplante puede evitar la reinfección.

TRATAMIENTO DE HEPATITIS B CRÓNICA EN SITUACIONES ESPECIALES

El uso de interferón en NIÑOS⁵⁶ debe ser hecho por el especialista.

Puede presentarse hepatitis B crónica con DNA viral positivo pero con HBeAg NEGATIVO. Puede presentarse hepatitis B crónica con DNA viral positivo pero con HBeAg NEGATIVO. Esto se debe a que el VHB puede realizar varias mutaciones y alterar la historia natural de la hepatitis B crónica así como el tratamiento. Estos pacientes candidatos al uso de análogos de nucleosidos.

En los pacientes con infección por VIH la respuesta a interferón no es óptima, excepto en aquellos que tienen buen nivel de CD4 (mayor de 400 cel/mm). Estudios muestran que los pacientes VIH con coinfección por hepatitis B pueden tolerar la terapia con interferón, sin embargo la respuesta a la terapia es pobre y muchos presentan recaídas.¹⁴ El VIH y el VHB responden a lamivudina, por lo que es la droga de elección.

En la cirrosis severa por hepatitis B, se debe evitar el uso de interferón. Algunos estudios sugieren el uso de interferón alfa en pacientes con HBeAg positivo y que cursan con cirrosis compensada⁵⁸. Actualmente, se prefieren los análogos de nucleosidos para esta situación.

TRATAMIENTO DE HEPATITIS D

Altas dosis de interferón por cursos prolongados (aproximadamente por un año), ha sido utilizado para tratar la hepatitis D, pero hasta la fecha no hay consenso respecto a la efectividad de ésta medida.

El resultado del trasplante hepático para pacientes con coinfección por virus D es superior. Esto se debe a que la frecuencia de reinfección por VHB es menor con coinfección por HDV presumiblemente porque la interferencia viral reduce la replicación activa de VHB.

TRATAMIENTO DE HEPATITIS FULMINANTE

Soporte en la DCI. Pronóstico malo. La falla severa generalmente es irreversible, y en estos casos, es necesaria la posibilidad de un trasplante hepático.

XI Anexos

Anexo N° 1

MINISTERIO DE SALUD OFICINA GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA	HEPATITIS VIRALES B Y D FICHA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICA
<p>Caso probable sintomático: individuo que cursa con fiebre, ictericia, malestar general, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal (predominantemente en el hipocondrio derecho) coluria, y que presenta aumento del nivel de transaminasas hepáticas mayor o igual a tres veces el valor normal durante los primeros días de la enfermedad.</p> <p>Caso probable asintomático: Individuo asintomático o con discreto malestar, sin historia clínica previa de hepatitis viral que presenta transaminasas elevadas de cualquier valor.</p> <p>Caso confirmado: Caso probable con resultado de serología compatible con hepatitis B o D.</p>	
<p>I. DATOS GENERALES</p> <p>Código de notificación :..... Fecha de notificación:/...../.....</p> <p>Nombre del establecimiento..... Tipo: Hosp. () C.S. () P.S. ()</p> <p>UTES/UBAS/ZONADIS/RED..... R.S. / S.R.S.....</p>	
<p>II. DATOS DEL PACIENTE:</p> <p>Nombres:..... Apellidos.....</p> <p>Ocupación..... Lugar de nacimiento.....</p> <p>Estado civil</p> <p>Fecha de nacimiento: ___/___/___ Sexo: M () F () Edad.....</p> <p>Procedencia: Localidad:..... Distrito:.....</p> <p>Provincia:..... Departamento:.....</p>	
<p>III. ANTECEDENTES :</p> <p>FACTORES DE RIESGO PARA ADQUIRIR HEPATITIS B</p> <ul style="list-style-type: none"> · Transfusiones previas si () no () Cuando · Contacto con jeringas o agujas si () no () Cuando fue la última vez..... · Atención dental si () no () Cuando..... · Terapia acupunturista si () no () Cuando..... · Intervenciones quirúrgicas si () no () Cuando..... · Usa tatuajes si () no () · Usuario de drogas endovenosas si () no () · Hemodiálisis si () no () · Trabajo en establecimiento de Salud: si () no () Labor que desempeña..... · Viajes recientes . Lugar..... tiempo..... <p>Conducta sexual :</p> <p>Heterosexual () Homosexual () N° parejas sexuales.....</p> <p>Contacto con personas promiscuas, prostíbulos ()</p> <p>· En menores de edad :</p> <p>Antecedente intradomiciliario de hepatitis si () no ()</p> <p>Madre del niño con hepatitis antes del parto si () no () desconocido ()</p> <p>Si son afirmativos o desconocidos, preguntar</p> <p>tipo de parto vaginal () cesárea ()</p> <p>Producto : Prematuro () a término () post maduro () Peso al nacer.....</p> <p>Lactancia materna si () no(...) ablactancia(edad).....</p> <ul style="list-style-type: none"> · Lugar de residencia con internamiento hospital de salud mental () asilo () guardería () base militar () presidio () <ul style="list-style-type: none"> · Antecedente de hepatitis viral si () no () Cuando..... · Vacuna contra hepatitis B: si () no () Ignora () ; <p>Nro. De dosis: Fecha de última dosis:...../...../.....</p>	

IV. INFORMACIÓN CLÍNICA.

Fecha de inicio de síntomas:...../...../.....

	Si	No	Ign		Si	No	Ign
Cefalea	()	()	()	Mialgias	()	()	()
Anorexia	()	()	()	Estreñimiento	()	()	()
Fiebre	()	()	()	Palidez	()	()	()
Vómitos	()	()	()	Delirio	()	()	()
Ictericia	()	()	()	Petequias	()	()	()
Equimosis	()	()	()	Hepatomegalia	()	()	()
Epistaxis	()	()	()	Náuseas	()	()	()
Dolor abdominal	()	()	()	Artritis	()	()	()

Otros:.....

V. EVOLUCIÓN DEL CASO:

Paciente atendido por: Médico () Enfermera () Técnico Sanitario ()

Otro () especificar:.....

Hospitalizado Si () No () Ign () Fecha de hospitalización (...../...../.....)

Hospital o C. Salud..... N° H. Clínica:.....

Tiempo de hospitalización:.....días.

Condición de alta:.....Fecha de alta:...../...../.....

Fallecido: Si () No () Ign () Fecha de defunción:/...../.....

V. LABORATORIO

Fecha de obtención de muestra :/...../.....

TIPO DE MUESTRA:	RESULTADO (POSITIVO O NEGATIVO)
Biopsia de hígado ()
Serología si() no ()	HBsAg ()Anti HDV ().....
	Anti- HBs ()Ag HDV ().....
	Anti HBc IgM ()
	Anti HBc Total ()
	HbeAg ()
Otros

VI. DIAGNÓSTICO

Probable.....

Confirmado () Descartado ()

Base del diagnóstico Clínico () Laboratorio () Ambos ()

VII. CONCLUSIÓN:

Forma Probable de Infección :.....

Lugar probable de infección:.....

Localidad.....Urbano () Rural ()

Distrito.....Provincia.....Departamento.....

Otras personas con cuadro similar: Si () No ()

Donde:

VIII. INVESTIGADOR

Nombre

Cargo:.....Firma:.....

Fecha de la investigación.....



ANEXO N° 2

**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
CENTRO NACIONAL DE LABORATORIOS EN SALUD PÚBLICA**

FICHA PARA DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

DATOS DE LA INSTITUCIÓN		
DISA: _____		
ESTABLECIMIENTO DE SALUD: _____		
DIRECCIÓN: _____	TELÉFONO/FAX: _____	
DATOS DEL PACIENTE:		
APELLIDO PATERNO _____	APELLIDO MATERNO _____	
NOMBRE _____	EDAD <input style="width: 40px; height: 15px;" type="text"/>	
SEXO <input style="width: 20px; height: 15px;" type="checkbox"/> M <input style="width: 20px; height: 15px;" type="checkbox"/> F		
DIRECCIÓN: _____		
DISTRITO: _____ PROVINCIA: _____ DEPARTAMENTO: _____		
OCUPACIÓN: _____		
FECHA DE INICIO DE SÍNTOMAS _____	SIGNOS Y SÍNTOMAS PRINCIPALES	
FECHA DE OBTENCIÓN DE MUESTRA _____	<input type="checkbox"/> Fiebre <input style="width: 100px;" type="text"/>	
DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO _____	<input type="checkbox"/> Ictericia <input style="width: 100px;" type="text"/>	
INMUNIZACIONES: _____	<input type="checkbox"/> Erupción Dérmica <input style="width: 100px;" type="text"/>	
FECHA DE LA ÚLTIMA DOSIS _____	<input type="checkbox"/> Tos <input style="width: 100px;" type="text"/>	
<input type="checkbox"/> Fiebre Amarilla _____	<input type="checkbox"/> Mialgias <input style="width: 100px;" type="text"/>	
<input type="checkbox"/> Hepatitis B _____	<input type="checkbox"/> Compromiso Sensorio <input style="width: 100px;" type="text"/>	
<input type="checkbox"/> Otra : _____	<input type="checkbox"/> Conjuntivitis <input style="width: 100px;" type="text"/>	
VIAJES: _____	<input type="checkbox"/> Petequias <input style="width: 100px;" type="text"/>	
CONTACTO CON ANIMALES _____	<input type="checkbox"/> Parálisis <input style="width: 100px;" type="text"/>	
TRATAMIENTO RECIBIDO _____	<input type="checkbox"/> Diarrea <input style="width: 100px;" type="text"/>	
OTROS: _____	<input type="checkbox"/> Equímosis <input style="width: 100px;" type="text"/>	
	<input type="checkbox"/> Hemorragia <input style="width: 100px;" type="text"/>	
	<input type="checkbox"/> Adenomegalias <input style="width: 100px;" type="text"/>	
	<input type="checkbox"/> Dolor Articular <input style="width: 100px;" type="text"/>	
	<input type="checkbox"/> Visceromegalia <input style="width: 100px;" type="text"/>	
	<input type="checkbox"/> Dolor Abdominal <input style="width: 100px;" type="text"/>	
	<input type="checkbox"/> Cefalea <input style="width: 100px;" type="text"/>	
	<input type="checkbox"/> Rinorrea <input style="width: 100px;" type="text"/>	
	OTROS: _____	

DATOS SOBRE LA MUESTRA / CEPA:	La muestra/cepa corresponde a: CONTROL DE CALIDAD <input type="checkbox"/>	
INVESTIGACIÓN DE BROTE <input type="checkbox"/>	VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA <input type="checkbox"/>	
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN <input type="checkbox"/>	(especificar proyecto) _____	
PARTICULAR <input type="checkbox"/>		
MUESTRA QUE SE ENVIA	EXÁMEN SOLICITADO	CEPA QUE SE ENVIA
<input type="checkbox"/> 1. Suero	_____	_____
<input type="checkbox"/> 2. Sangre	_____	_____
<input type="checkbox"/> 3. Heces	_____	_____
<input type="checkbox"/> 4. LCR	_____	_____
<input type="checkbox"/> 5. Cerebro	_____	_____
<input type="checkbox"/> 6. Hisopado	_____	_____
<input type="checkbox"/> 7. Biopsia	_____	_____
<input type="checkbox"/> 8. Esputo	_____	_____
<input type="checkbox"/> 9. Otra:	_____	_____
AUTORIZADO POR: _____	SELLO Y FIRMA DEL SOLICITANTE	
(No llenar en caso de muestras particulares)		
FIRMA		

**TIPO DE PRUEBAS DE LABORATORIO PARA
DIAGNÓSTICO DE HEPATITIS VIRAL**

Tipo de agente	Enfermedad	Tiempo de Enfermedad	Tipo de muestra	Pruebas de laboratorio	Reservorio
VIRUS	Hepatitis A Hepatitis B Hepatitis D Hepatitis E	Al momento del diagnóstico de la ictericia en todos los casos	Suero Suero Suero Suero	IgM Hepatitis A IgM anti Hbc, HbsAg IgM Hepatitis Delta IgM Hepatitis E	Hombre

**CONSIDERACIONES PARA LA TOMA DE MUESTRA
Y EL MANEJO DE LAS MISMAS**

Hepatitis B Hepatitis D	<p>Para Serología : Muestra de sangre no menor de 5 c.c, separar el suero en vial estéril y enviar la muestra en condiciones de refrigeración, a la brevedad posible y sin someterla a cambios bruscos de temperatura.</p> <p>Para Histopatología : En caso de fallecimiento, se tomará una muestra de hígado (cubo de 1 a 2 cm de lado) la que se conservará en formol al 10%, (90 c.c. de solución salina más 10 c.c. de formol); si no se dispone de formol emplear alcohol comercial, aguardiente o ron en cantidad suficiente para que la muestra quede enteramente cubierta.</p> <p>Para inmunodiagnóstico : En caso de fallecimiento tomar una muestra de hígado, de 2 por 1 un centímetro y preservar en formol neutro al 10%.</p>
------------------------------------	---

XI Bibliografía

- ¹ OPS; LA HEPATITIS EN LAS AMÉRICAS. Bol. Epidemiológico 1985; vol 6 N° 5 .
- ² Deinhardt, F. HUMAN VIRAL HEPATITIS: HIPOTESIS TO FACT. IN: VIRAL HEPATITIS AND LIVER DISEASE; CONTEMPORARY ISSUES AND FUTURE PROSPECTS. Edit. F. Blaine Hollinger, Stanley L. Lemon, Harold S. Margolis. Baltimore 1991.
- ³ Scalise G., LE EPATITI NON-A, NON-D. Giornale Italiano di Malattie Infettive 1995, Suppl. 1.
- ⁴ Dienstag 1, Wands 1 y KoffR. HEPATITIS AGUDA capítulo 247 IN : Braunwald, Isselbacher, Petersdorf HARRISON : PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA 11° edición 1987.
- ⁵PREVALENCIA DE VIRUS TRASMISIBLE POR TRANSFUSIONES EN PACIENTES VIH EN ITALIA Clinical Infectious Disease Oct 99 vol 29.
- ⁶ Mahoney,F. UP TO DATE ON DIAGNOSIS, MANAGEMENT AND PREVENTION OF HEPATITIS B VIRUS INFECTION Clinical Microbiology Review Abril 1999.
- ⁷ Jing Hsiung Ouet al HEPATITIS B VIRUS GENEFUNCTION: THE PRECORE REGION TARGETS THE CORE ANTIGEN TO CELLULAR MEMBRANES AND CAUSES THE SECRETION OF THE E ANTIGEN Biochemistry 1986 Vol 83.
- ⁸ Giovanna Romero C. Instituto Nacional de Salud. HEPATITIS VIRALES Manual del INS 1995
- ⁹ Robinson W. VIRUS DE LA HEPATITIS B Y VIRUS DE LA HEPATITIS D - Capítulo 124 IN : Mandell, Douglas y Bennet ENFERMEDADES INFECCIOSAS: PRINCIPIOS Y PRÁCTICA Tomo 11 Cuarta edición 1997.
- ¹⁰ Burton D. RENAL DISEASE IN HEPATITIS VIRUS INFECTION. Up to date version 7,1 Dic. 1998.
- ¹¹ Negro F. PATOGENESIS AND CLINICAL MANIFESTATION OF HEPATITIS DELTA VIRUS INFECTION. Up to date versión 7,1 Febrero 1997.
- ¹² Bugss A. HEPATITIS publicado en pag. WebEmedicine/Emergency/topic244 diciembre de 1999.
- ¹³ Issaragrisil S. et al ASSOCIATION OF SEROPOSITIVITY FOR HEPATITIS VIRUSES AND APLASTIC ANEMIA IN THAILAND Hepatology 1997 vol 25 N° 5.

- ¹⁴ Vial P. Prado P. Stagno S. - INFECCIONES VIRALES CONGÉNITAS y PERINATALES Capítulo 68 IN :Mhenegello TRATADO DE PEDIATRIA 5ta. Ed. Tomo 1.
- ¹⁵ Ustum C., Koc H. et al HEPATITIS B VIRUS INFECTION IN ALLOGENIC BONE MARROW TRANSPLANTATION Bone marrow Trasplantation 1997 vol 20.
- ¹⁶ Kanda T, Yokosuka O. et al DETECTION OF GBV C RNA IN PATIENTS WITH NON A-E FULMINANT HEPATITIS BY PCR Hepatology 1997 vol 25 N° 5.
- ¹⁷ Pollicino T., Zanetti A. et al PRE S2 DEFECTIVE HEPATITIS VIRUS B INFECTION IN PATIENTS WITH FULMINANT HEPATITIS Hepatology 1997 vol 26 N° 2.
- ¹⁸ Jake Liang et al A HEPATITIS B VIRUS MUTANT ASSOCIATED WITH AN EPIDEMIC OF FULMINANT HEPATITIS The New England Journal of Medicine 1991 vol 324.
- ¹⁹ Hong Yuan Hsu et al PRECORE MUTANT OF HEPATITIS B VIRUS IN CHILDHOOD FULMINANT HEPATITIS B : AN INFREQUENT ASSOCIATION The Journal of Infectious Disease 1995, vol 171.
- ²⁰ Masao Omata et al MUTATIONS IN THE PRECORE REGION OF HEPATITIS B VIRUS DNA IN PATIENTES WITH FULMINANT AND SEVERE HEPATITIS The New England Journal of Medicine 1991 vol 324.
- ²¹ Artica G., Rivera J. et al FALLA HEPÁTICA FULMINANTE EN NIÑOS Revista de Gastroenterología del Perú - Vol 18, N°3 1998.
- ²² Hoofnagle J. CHRONIC HEPATITIS B New England Journal of Medicine 1990 vol 323 N°5.
- ²³ Ruiz E. y col. INFECCIÓN CON VIRUS DE LA HEPATITIS B Y HEPATITIS C COMO FACTORES DE RIESGO PARA HEPATOCARCINOMA EN EL PERÚ: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES. Revista de Gastroenterología del Perú - Vol 18, N°3 1998.
- ²⁴ Global programme for vaccines and immunization - World Health Organization HEPATITIS B AND BREASTFEEDING November 1996 N° 22.
- ²⁵ Bonkovsky H. et al. IRON AND CHRONIC VIRAL HEPATITIS Hepatology 1997 Vol 25 N° 3
- ²⁶ Grazia N. Smedile A. et al THE PREDOMINANCE OF HEPATITIS DELTA VIRUS GENOTYPE I AMONG CHRONICALLY INFECTED ITALIAN PATIENTS Hepatology 1997 Vol 25 N° 3

- ²⁷ Chang J, Zavaleta A, Irwin P. SEROEPIDEMIOLOGIA DE HEPATITIS B EN CUATRO COMUNIDADES DE LA SELVA CENTRAL DEL PERU Revista médica INS 1997 vol 14.
- ²⁸ Cabezas c., EPIDEMIOLOGÍA DE LAS HEPATITIS VIRALES B (HVB) y DELTA (HVD) EN EL PERÚ. Rev. Médica INS 1997 vol 16.
- ²⁹ Cabezas C., Gotuzzo E., eL Al. PREVALENCIA DE MARCADORES SEROLÓGICOS PARA HEPATITIS VIRAL B y DELTA EN ESCOLARES APARENTEMENTE SANOS DE HUANTA, Rev Per Gastroent, 1994.
- ³⁰ Cabezas C, Reategui J, Carrillo C. HIPERENDEMYCm OF VHB AND DELTA AMONG NATIVE COMMUNITIES OF THE AMAZONIC REGION OF PERU First Internacional Conference on Emerging infectious diseases. Atlanta March 8-11 1998.
- ³¹ Cabezas C, RamosF, Vega M y Col IMPACTO DEL PROGRAMA DE VACUNAOÓN CONTRA VHB INTEGRADO AL PROGRAMA AMPLIADO DE INMUNIZACIONES EN HUANTA-PERU IMPRESA GASTROENT, 2000.
- ³² RAMÍREZJ. ,MARIÑOAEET AL DIAGNOSTICO SEROLÓGICO DE LA HEPATITIS POR VIRUS A, B, DELTA Bol Med Hosp. Infant Mex 1988 vol 45 N°6.
- ³³ James B. USE AND INTERPRETATION OF LABORATORY TEST IN INFECTIOUS DISEASE Mayo 1998 5° edición.
- ³⁴ Richard P. Di CarIo SEXUAL TRANSMISION OF HEPATITIS A,B,C Thirteenth Meeting of the Intemational Society for Sexually transmitted disease research July 11-14 1999 Denver, Colorado.
- ³⁵ Marra F. and Yoshida E. TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C VIRUS INFECTION WITH AL FA INTERFERON ALONE OR IN COMBINATION WITH RIBAVIRIN Infectious Disease in clinical Practice 1999 vol 8.
- ³⁶ Krawczynski K. HEPATITIS E Hepatology 1993 vol 17 .
- ³⁷ McMurray R. HEPATITIS C ASSOCIATED AUTOINMUNE DISORDERS IN: Espinoza L. RHEUMATIC DISEASE CLINICS OF NORTHAMERICA- INFECTIOUS ARTHRITIS 1998 Vol 24 N°2 .
- ³⁸ Rozman C. COMPENDIO DE MEDICINA INTERNA 1997 Harcourt Brace de España S.A
- ³⁹ Douglas R. HEPATITIS VÍRICA y HEPATITIS CRÓNICA- Capítulo 54 IN: Hutton J. Kohler P. Reynolds K. STEIN: MEDICINA INTERNA Tercera Edición Tomo 1 Salvat Editores.

- ⁴⁰ ORIENTACIONES TÉCNICAS PARA EL CONTROL Y TRATAMIENTO DE HEPATITIS, TRIPANOSOMIASIS, LEISHMANIASIS y BARTONELOSIS. Elaborado por el Programa de Salud Básica Para Todos - MINSa Lima Perú 1998.
- ⁴¹ VIGILANCIA DEL SÍNDROME ÍCTERO HEMORRÁGICO EN LOS VALLES DEL RIO APURÍMAC y LA CONVENCION . Proyecto piloto elaborado por la Oficina General de Epidemiología, el Instituto Nacional de Salud y el proyecto VIGIA 1999.
- ⁴² Begué R.. INMUNOPROFILAXIS CONTRA LA HEPATITIS B *Med Infection* 1994 voll.
- ⁴³ Dolan S. VACCINES FOR HEPATITIS A AND B *Post graduate Medicine* 1997 vol 102 N° 6.
- ⁴⁴ Rosman A IMPROVING THE RESPONSE TO HEPATITIS B VACCINE *Infection Medicine* 1999 vol 16 N° 3.
- ⁴⁵ Margolis H , Moyer L. ASK THE EXPERTS : HEPATITIS B *Infection in medicine* 1998 vol 15 N° 6.
- ⁴⁶ Farrell G. ACUTE AND CHRONIC VIRAL HEPATITIS Section 6 IN: CONN'S CURRENT THERAPY 1998 Tomo 1 Editors: H.F. Conn and others.
- ⁴⁷ Hirschman S. CURRENT THERAPEUTIC APPROACHES TO VIRAL HEPATITIS, *Clinical Infectious Diseases* 1995; vol 20.
- ⁴⁸ Roman Vargas TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS VIRAL *Rev. De Enfermedades del Aparato Digestivo-Hospital Edgardo Rebagliatti M.* 1999.
- ⁴⁹ Hillier K. FÁRMACOS y APARATO DIGESTIVO Cap. 14 IN : Page, Curtis, Sutter *FARMACOLOGÍA INTEGRADA* 1998. Ediciones Harcourt Brace S.A.
- ⁵⁰ Ching Lung Lai et al A ONE YEAR TRIAL OF LAMIVUDINE FOR CHRONIC HEPATITIS B *The new England Journal of Medicine* 1998 vol 339 N°2.
- ⁵¹ Ching Lung Lai, Chi Kong Ching et al LAMIVUDINE IS EFFECTIVE IN SUPPRESSING HEPATITIS B VIRUS DNA IN CHINESE HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN CARRIERS: A PLACEBO CONTROLLED TRIAL *Hepatology* 1997 vol 25.
- ⁵² Paul Martin MD PROGRESS AND PROBLEMS IN THE MANAGEMENT OF HEPATITIS B INFECTION *American Association for the study of Liver Disease 50th Annual Meeting* Noviembre 5 - 9 Dallas, Texas. Abstract 1038.
- ⁵³ McHutchison J. NEW ASPECTS OF TREATMENT FOR CHRONIC HEPATITIS B, *Digestive Disease Week* Mayo 18, 1999.

⁵⁴ M. Ho B, K. So S. et al LIVER TRANSPLANTATION IN ASIAN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B Hepatology 1997, vol 25 N° 1.

⁵⁵ Perrillo R, Rakela J et al WHY IS INFECTION WITH HEPATITIS B VIRUS CONSIDERED A CONTROVERSIAL INDICATION FOR LIVER TRANSPLANTATION? Hepatology 1999, vol.

⁵⁶ Estrada B. MD, TREATMENT OF HEPATITIS B IN CHILDREN Infections in Medicine 1999, vol 16.

⁵⁷ Spaulding A, Lalli M. et al CASE HEPATITIS B AND C IN THE CONTEXT OF HIV DISEASE The AIDS Reader 1999 vol 9 N° 7.

⁵⁸ Fattovich G. et al LONG TERM OUTCOME OF HEPATITIS B E ANTIGEN - POSITIVE PATIENTS WITH COMPENSATED CIRRHOSIS TREATED WITH INTERFERON ALFA Hepatology 1997 vol 25.

Impreso en Imprenta Miraflores E.I.R.L.
R.U.C. 10095425
Lima 18 - Perú