



UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

TEMA:

CASO DE LA HEPATITIS B: ¿CUAL ES LA HISTORIA NATURAL DE LA
HEPATITIS B?

TRABAJO PRÁCTICO DEL EXAMEN COMPLEXIVO PREVIO A LA OBTENCIÓN
DEL
TÍTULO DE MÉDICO

AUTORA:

HURTADO CANTOS DAYANA DEL ROCIO

MACHALA - EL ORO

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, HURTADO CANTOS DAYANA DEL ROCIO, con C.I. 0706275229, estudiante de la carrera de CIENCIAS MÉDICAS de la UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD de la UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MACHALA, en calidad de Autora del siguiente trabajo de titulación EN EL CASO DE LA HEPATITIS B: ¿CUAL ES LA HISTORIA NATURAL DE LA HEPATITIS B?

- Declaro bajo juramento que el trabajo aquí descrito es de mi autoría; que no ha sido previamente presentado para ningún grado o calificación profesional. En consecuencia, asumo la responsabilidad de la originalidad del mismo y el cuidado al remitirme a las fuentes bibliográficas respectivas para fundamentar el contenido expuesto, asumiendo la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera EXCLUSIVA.
- Cedo a la UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MACHALA de forma NO EXCLUSIVA con referencia a la obra en formato digital los derechos de:
 - a) Incorporar la mencionada obra al repositorio digital institucional para su democratización a nivel mundial, respetando lo establecido por la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0), la Ley de Propiedad Intelectual del Estado Ecuatoriano y el Reglamento Institucional.
 - b) Adecuarla a cualquier formato o tecnología de uso en internet, así como incorporar cualquier sistema de seguridad para documentos electrónicos, correspondiéndome como Autor(a) la responsabilidad de velar por dichas adaptaciones con la finalidad de que no se desnaturalice el contenido o sentido de la misma.

Machala, 20 de noviembre de 2015

HURTADO CANTOS DAYANA DEL ROCIO

C.I. 0706275229

INTRODUCCIÓN DE LA HISTORIA NATURAL DE LA HEPATITIS B.

La historia natural de la infección por VHB es muy variable y dependiente del sistema inmunitario, la edad a la cual se adquiere la infección y los factores genéticos del huésped. La Hepatitis B, se divide en dos etapas de presentación que son la forma aguda y la evolución a una forma crónica, en esta forma es donde más se presentan los cambios morfológicos del hígado, por tal razón es necesario conocer con más profundidad la historia natural de esta etapa de evolución del virus en el hepatocito, que es donde comienza su replicación viral, para su diagnóstico es necesario tener en cuenta los valores de ADN del HBV (virus de hepatitis B), valores de enzimas hepáticas como la ALT, y el daño histológico que puede producir los cambios morfológicos en el hígado; según datos epidemiológicos proporcionados por la OMS, se conoce que la Hepatitis B es endémica en los países de Asia y en las Islas del Pacífico, África, el sur de Europa y Latinoamérica, donde encontramos con más prevalencia, el antígeno de superficie de la Hepatitis B (HBsAg) oscilando entre el 2% y el 20% de portadores de este virus.

La hepatitis B es un cancerígeno humano y su estadio crónico hasta el día de hoy es un problema importante de salud mundial, a pesar de que las vacunas se encuentran disponibles desde 1982, con evidencias fuertes de beneficio para la salud, hay datos epidemiológicos donde indican un incremento en el índice de infección y de recidiva junto con la muerte del portador.

Según el estudio REVEAL, se envuelven 3 fases principales en la historia natural de la hepatitis B, cada fase está definida en una combinación de marcadores séricos principalmente la alanina-aminotransferasa sérica (ALT); estas 3 fases provocan, una tolerancia inmunológica, un aclaramiento inmunológico y por último se presentan como portadoras residuales inactivas.

Alexopoulou et al; hace mención que los pacientes que están infectados crónicamente con el virus HBV, están más propensos a desarrollar cirrosis, descompensación hepática y carcinoma hepatocelular (HCC). La infección por HBV se estima un índice de 30% de los pacientes cirróticos en comparación al 53% de los pacientes con HCC. Después de la infección aguda con el virus HBV, el riesgo de progresar a la etapa crónica, es dependiente de la edad, con

un 5% en los adultos y el 95% en los niños que han sido contagiados por transmisión vertical.

Actualmente se conoce al menos 10 genotipos de HBV de los cuales se han dividido en varios subtipos según su ubicación geográfica y se los nombra con las letras desde la A hasta la J según Jia-Horng Kao:

- ✓ Genotipo A con subtipos del 1-3 se encuentra en África, Norte de Europa y África occidental
- ✓ Genotipo B y C más encontramos en Asia
- ✓ Genotipo D con subtipos del 1 al 5 se encuentran en África, Europa, Mediterráneo y la India
- ✓ Genotipo E en África Occidental.
- ✓ Genotipo F con subtipos del 1 al 4 América Central y América del Sur.
- ✓ Genotipo G en Francia, Alemania y EEUU.
- ✓ Genotipo H en América Central
- ✓ Genotipo I (combinación A, C y G) en Vietnam y Laos
- ✓ Genotipo J en las Islas Ryukyu (combinación genotipo de orangután y genotipo C)

El Genotipo que mayor progresión tiene a infección crónica es el Genotipo A, pero según el estudio de Jia-Horng Kao, logró determinar también que el Genotipo F lleva a un daño histopatológico que termina en Cirrosis y HCC.

Los mecanismos de transmisión encontramos; la transmisión horizontal cuando se produce mediante el contacto sexual entre un contagiado y una persona no vacunada, en homosexuales, en personas con múltiples parejas sexuales y los que practican sexo anal sin protección. Otras formas de transmisión tenemos la parenteral (sangre, productos sanguíneos, drogadictos que comparten agujas y jeringas, exposiciones por agujas de jeringuillas), la transmisión vertical (madre infectada a hijo). En general, el VHB es mucho más transmisible en relación con el VIH.

1. FASES DE LA HISTORIA NATURAL DE LA HEPATITIS B.

1.1. HEPATITIS AGUDA.

No hay nada específico en la sintomatología de la hepatitis B aguda. El período de incubación varía desde unas pocas semanas hasta 6 meses dependiendo de la cantidad de virus en estadio replicativa en el momento del contagio. Aproximadamente el 70 % de los pacientes con hepatitis B aguda tienen una forma subclínica o anictérica, mientras que el 30 % desarrolla hepatitis icterica. El curso típico de esta última presenta 3 fases características:

A. PERÍODO PRODRÓMICO.

Precede a la aparición de la ictericia en 1-2 semanas y en ocasiones aparecen manifestaciones no hepáticas, muchas de tipo vasculítico, como la acrodermatitis papulosa de Gianotti - Crosti. En él aparecen fiebre, mialgias, manifestaciones digestivas y/o respiratorias, astenia, anorexia y, a veces, artralgias.

B. PERÍODO ICTÉRICO.

La sintomatología del período anterior remite cuando aparece la ictericia. Esta se ve precedida por la coluria. En los niños suele ser muy leve y no se acompaña de prurito. Existe hepatomegalia ligeramente dolorosa y discreta esplenomegalia. Suele durar por término medio una semana.

C. PERÍODO DE CONVALECENCIA.

En los niños es muy corto, con vuelta a su actividad habitual en una semana, mientras que, en los adolescentes, se prolonga con astenia y anorexia que puede llegar a durar de 1 a 3 meses. En general, la elevación de las transaminasas, que suele ser de por lo menos 10 veces el valor normal, sucede de forma conjunta con la positividad del HBsAg y desaparece al mismo tiempo que él.

En adultos, la hepatitis fulminante a causa de una infección por el virus B ocurre en menos del 1 % de los casos, siendo aún más raro en los niños. Es más frecuente en caso de coinfección con el virus de hepatitis delta.

1.2. HEPATITIS CRÓNICA.

El VHB no es usualmente citopático por sí mismo: la injuria hepática en la hepatitis crónica B se considera el resultado de la respuesta inmune del

huésped contra el HBV, del tipo de un antígeno restringido de HLA-clase I, respuesta mediada de linfocitos citotóxicos contra antígenos del VHB, expresados sobre los hepatocitos con apoptosis y necrosis resultante; por lo que la infección crónica por el VHB es un estado dinámico de interacciones entre el VHB, los hepatocitos y el sistema inmune de los pacientes; por lo tanto el curso natural de la infección crónica del VHB, adquirida perinatalmente o en la fase temprana de la niñez tiene tres fases: Inmunotolerante, Inmunoaclaramiento y Residual inactiva

La infección crónica adquirida en la edad adulta tiene un curso clínico similar, excepto que no hay la fase inmunotolerante de manera obvia o es muy corta.

1.2.1. FASE DE TOLERANCIA INMUNE.

Esta fase se caracteriza por presentar HBeAg positivo, carga viral elevada y poca lesión hepática. Esta fase es más frecuente en quienes adquieren la infección de forma perinatal o en la infancia temprana y en ellos es más prolongada, puede durar muchos años. Durante esta fase las personas son muy contagiosas y es muy improbable que ocurra seroconversión del HBeAg.

1.2.2. FASE DE ACLARAMIENTO INMUNOLÓGICO.

Se sigue un control después de determinar la infección del virus para diagnosticar la entrada del paciente en la fase de actividad inmune, asociado con HBsAg positivo y la replicación del VHB moderada (ADN del VHB > 2000 UI / ml). Esta fase puede durar desde varios meses a varios años, se caracteriza por un aumento o los valores fluctuantes aminotransferasas, por la presencia de lesiones necro-inflamatoria hepática moderada a severa y la fibrosis hepática que puede progresar a cirrosis (en 10 a 20% de los casos).

Esta fase se observa que existe una respuesta inmune que resulta en la lisis de hepatocitos infectados. De hecho, el VHB no es citopático, y el daño hepático son inducidos por el respuesta inmune dirigida a la eliminación de VHB.

Los pacientes que no están infectadas con el VHB durante la vía Perinatal pueden entrar rápidamente en esta fase de actividad inmune. La seroconversión en esta fase puede estar precedida por una exacerbación de la

hepatitis caracterizada por un aumento grande y transitoria alta de las aminotransferasas (ALT), probablemente por una respuesta inmune citotóxica.

La frecuencia y la edad media de la seroconversión del HBeAg puede variar dependiendo genotipo de HBV. De hecho, los pacientes infectados con C genotipo permanecer más tiempo que HBeAg-positivo los infectados por los genotipos A, B, D o F. El establecimiento con terapia antiviral es particularmente apropiado en esta etapa de la hepatitis crónica B.

La duración de esta fase no está completamente establecida pero puede llegar durar en ciertos pacientes meses mientras que en otros la duración de esta fase puede extenderse por décadas, mayor riesgo de progresión de la enfermedad se da en pacientes que:

- Han tenido un rápido progreso de la fase de inmunotolerante a una de aclaramiento.
- Aquellos que tienen una seroconversión de HBeAg retardada.
- En los pacientes que han tenido reactivación de la replicación de HBV después de la seroconversión de HBeAg.

La mayor parte del daño hepático se produce en esta fase, cuanto más prolongada sea, mayor es el riesgo de sufrir enfermedades hepáticas.

1.2.3. FASE DE PORTADOR INACTIVO.

Se caracteriza por una negatividad de HBeAg y la presencia de anticuerpos anti-HBe asociados con un ADN VHB indetectable en suero o bajo (HBV DNA <2.000 UI / mL) y los valores de la ALT normal.

En esta etapa, las lesiones histológicas son inactivos. Esta fase corresponde a un control de la enfermedad por la respuesta inmune.

Por lo tanto, el pronóstico suele ser favorable, asociado con un riesgo muy bajo de desarrollar cirrosis o carcinoma hepatocelular (HCC). El tratamiento no se recomienda, en la ausencia de daños en el hígado, pero todavía se requiere supervisión.

Factores predictivos asociados con el aclaramiento de HBsAg son la alta edad y la presencia prolongada del paciente en la etapa de transporte VHB inactivo.

El curso clínico después de la liquidación de HBsAg es generalmente mejor que en el caso de la presencia de HBsAg. De hecho, la actividad necroinflamatoria y fibrosis mejoran con el tiempo. Se ha demostrado en un estudio en pacientes no cirróticos en el momento de la eliminación del HBsAg ningún paciente había desarrollado cirrosis y todo mantiene un nivel de ALT normales de forma permanente después de un seguimiento medio 62 meses.

Según estudios se han demostrado claramente que HCC podría desarrollar en algunos de estos pacientes, varios años después de la liquidación de HBsAg. Por lo tanto, aunque se elimina el riesgo de progresión de la enfermedad y la formación de la cirrosis, el riesgo de desarrollar HCC son bajos en estos pacientes. Esto es debido a la integración de ADN del VHB en los hepatocitos, que tuvo lugar durante los años en que había una réplica del ADN del VHB. Además, el VHB puede permanecer presente en niveles muy bajos de replicación en algunas personas, mientras que HBsAg fue retirado.

1.2.4. FASE DE HEPATITIS B CRONICA NEGATIVA.

Incremento del DNA VHB (100,000 a 1 millón de copias por mililitro) y elevación de las aminotransferasas y de la actividad de la enfermedad sin reaparición del HBeAg.

Una fase de la hepatitis crónica negativa HBe Ag puede seguir la etapa de la actividad inmune cuando la seroconversión del HBeAg. Representa una fase posterior en la historia natural de la hepatitis B crónica se caracteriza por la replicación viral y los valores de ALT fluctuantes. Los pacientes son HBeAg-negativo e infectadas con virus mutantes que portan sustituciones de nucleótidos en la región pre-core y la región del promotor del núcleo.

La hepatitis B crónica negativa HBeAg se asocia con una baja probabilidad de remisión espontánea y la enfermedad prolongada. Sin embargo, a veces es difícil distinguir entre un portador inactivo enfermo de un paciente con virus B de la hepatitis crónica mutantes. Es importante distinguir las dos situaciones, porque el pronóstico es diferente, los pacientes con hepatitis HBeAg negativo puede conducir a cirrosis y sus complicaciones. Por lo tanto, una estrecha vigilancia de los pacientes a veces es necesario distinguir dos situaciones,

haciendo al menos un año una determinación trimestral de ALT y ADN del VHB.

1.2.5. FASE DE REACTIVACIÓN.

La reactivación puede aparecer en cualquier momento del tratamiento aunque es más frecuente al inicio del mismo o después de finalizar el tratamiento debido al fenómeno de reconstitución inmunológica. Generalmente, la reactivación de virus B pasa por tres fases:

- **REPLICACIÓN:** aumento de los niveles de ADN del VHB, por encima de 1 log respecto al valor basal o un valor mayor de 20.000 UI/ml, que corresponde a la transición de un portador inactivo con carga viral indetectable, a una replicación activa del virus con reaparición de HBeAg y negativización de Anti-HBe (fenómeno de seroreversión).
- **HEPATITIS:** aumento de la cifra de transaminasas 3 veces por encima del valor basal que ocurre 2-3 semanas tras el aumento de ADN. En esta fase el paciente puede presentar síntomas como astenia, malestar general, ictericia o incluso signos de hepatitis aguda grave.
- **RECUPERACIÓN:** si el paciente no fallece, el ADN de virus B y las transaminasas vuelven a su estado basal generalmente tras la suspensión del tratamiento oncológico o tras la introducción de terapia antiviral. La reactivación en pacientes con un anti-HBc positivo puede cursar sólo con elevación de carga viral sin elevación de transaminasas. Por un lado está el riesgo de desarrollar una hepatitis aguda y en algunos casos hepatitis aguda grave con la consiguiente morbimortalidad asociada.

2. CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico de hepatitis crónica B está dado por la presencia del HBsAg por más de seis meses, siendo las situaciones habituales en que debe sospecharse este diagnóstico las siguientes:

1. Hallazgo casual de alteración de pruebas de función hepática
2. Seguimiento de un paciente con hepatitis B aguda reciente

3. Antecedente de contacto con persona portadora de infección crónica por virus B

a. Madre portadora de virus B

b. Pareja sexual portadora de virus B

c. Puntura accidental con material potencialmente contaminado

d. Adicción a drogas ilícitas

e. Proceder de una zona geográfica de alta prevalencia para hepatitis B

f. Antecedente de hepatitis aguda de causa no precisada

4. Hallazgo de tumoración hepática

2.1. INTERPRETACION DE LAS PRUEBAS DE HEPATITIS B.

2.1.1. ANTÍGENO DE SUPERFICIE DE LA HEPATITIS B (HBSAG).

Se utiliza para diagnosticar una infección aguda o crónica. Es el primer antígeno que aparece en el torrente sanguíneo durante una infección aguda. Su desaparición indica que el paciente se ha recuperado de una infección. Su persistencia por más de seis meses indica infección crónica. Individuos sometidos a prueba dentro de las dos semanas siguientes a haber sido vacunados pueden tener resultados positivos, pero son resultados transitorios, y esas personas no son infecciosas.

2.1.2. ANTICUERPO DE SUPERFICIE DE LA HEPATITIS B (ANTI-HBS O HBSAB).

Esta es la única prueba que determina si hay una protección inmunitaria después de la inmunización con una vacuna de hepatitis B. Estas concentraciones de anticuerpos pueden descender con el tiempo. Los resultados positivos en personas con infección aguda de hepatitis B reciente indican que la recuperación es completa. Por lo general este anticuerpo no es detectado cuando el antígeno de superficie también está presente.. Cuando ambos están presentes, no se puede confiar en los anticuerpos. La persona debe ser considerada infecciosa para otras personas.

2.1.3. ANTICUERPO IGM CENTRAL DE LA HEPATITIS B (ANTI-HBC IGM O HBC IGM AB).

Esta prueba es costosa y básicamente se debe usar si existe la probabilidad de que el paciente esté en el "intervalo" de la convalecencia temprana (de 2 a 16 semanas después de la infección) cuando el antígeno de superficie ha desaparecido y los anticuerpos de superficie aún no son detectables. Un resultado positivo en pacientes que también son positivos en antígeno de superficie por lo general indica infección aguda. En general este anticuerpo es detectable durante un período de seis meses.

2.1.4. ANTÍGENO E DE LA HEPATITIS B (HBEAG)

Indica multiplicación activa de la hepatitis B en las células hepáticas. También indica un alto grado de infección. Sin embargo, la ausencia del antígeno E en una persona que es positiva para el antígeno de superficie no significa que esa persona no sea infecciosa. Cualquier persona con el antígeno de superficie siempre es infecciosa.

2.1.5. ANTICUERPO E DE LA HEPATITIS B (ANTI-HBE O HBE AB)

El anticuerpo aparece a medida que el antígeno e desaparece. En las infecciones crónicas de hepatitis B, esto puede indicar el final de la fase inmunotolerante y el principio de la fase de inmuno - depuración. Las personas que tienen el anticuerpo e pero todavía tienen el antígeno de superficie, se deben considerar todavía infecciosas y con capacidad para transmitir la enfermedad.

2.1.6. ANTICUERPO CENTRAL DE LA HEPATITIS B_γ (ANTI-HBC O HBC AB)

Un resultado positivo indica una infección pasada. Por lo general este anticuerpo persiste de por vida después de la infección.

Este anticuerpo no se presenta en individuos que son inmunes por haber sido vacunados.

2.1.7. ADN de la hepatitis B vírica (VHB ADN)

Esta es una prueba costosa, disponible a solicitud. No se utiliza en ningún diagnóstico inicial de una infección de hepatitis B. Se usa para determinar la presencia de VHB ADN circulando en la sangre, lo que indica cuánta multiplicación viral está ocurriendo en el hígado. Esta prueba se utiliza básicamente durante el tratamiento para establecer el éxito de la terapia.

3. EXAMENES COMPLEMENTARIOS.

✓ De Patología Clínica:

- HBsAg cuantitativo
- HBeAg
- Anticore
- Anti-HBe.
- TGP
- ADN-VHB a través de PCR6 en tiempo real
- Determinación del genotipo del VHB

✓ De Imágenes

Ecografía abdominal: Útil para evaluar la presencia de cirrosis hepática y/o la de carcinoma hepatocelular. Una ecografía normal no descarta hepatitis crónica.

✓ Biopsia Hepática

Se recomienda realizar biopsia hepática para decidir inicio de tratamiento en las siguientes circunstancias:

- a) Pacientes que después de un periodo de 3-6 meses persisten HBeAg positivo, con ADN-VHB mayor de 20,000 UI/mL (105 copias /ml) y niveles elevados de TGP por debajo de 2 veces el valor normal.
- b) También se recomienda la biopsia hepática en las siguientes situaciones:

Pacientes varones mayores de 40 años, sin cirrosis, independientemente del nivel de TGP; historia familiar de carcinoma hepatocelular; cuando se tienen dudas sobre la existencia de comorbilidad hepática.

Si la biopsia de hígado muestra fibrosis \geq F2 (clasificación de METAVIR VER ANEXOS) o inflamación moderada \geq A2 se debe considerar iniciar tratamiento.

4. TRATAMIENTO.

Existen dos tipos de tratamiento anti – VHB:

- a.** Interferon Pegilado alfa 2 a: 180 μ gr: inmunomodulador con propiedades antivirales en adultos por un tiempo de 48 semanas.

- b.** Antivirales: que impiden la replicación del ciclo viral: entre los más utilizados son:
 - Lamivudina, aprobado en 1989, dosis de 100 mg al día, alta potencia antiviral y baja barrera genética, mínimos efectos colaterales.
 - Tenofovir aprobado en 2008, dosis de 300 mg al día; se utiliza cuando hay resistencia a la Lamivudina;

5. CONCLUSION

El virus de la hepatitis B puede causar hepatitis aguda, fulminante, crónica, cirrosis y hepatocarcinoma.

La infección adquirida perinatalmente o en los primeros años de vida es subclínica y anictérica. Hasta 90% de infantes quedaran como portadores crónicos, comparado con 30% de aquellos infectados después del periodo perinatal pero antes de 5 años. La infección adquirida en la adultez tiene 1% a 5% de evolución a la cronicidad.

La infección crónica por el VHB es un estado dinámico de interacciones entre el virus, los hepatocitos y el sistema inmune de los pacientes.

Las secuelas de la infección crónica son la cirrosis, la descompensación, y el carcinoma hepatocelular, los cuales tienen como factores de riesgo fundamentalmente la edad de inicio de la infección,

6. RECOMENDACIONES

- En caso de que la madre sea portadora de VHB se recomienda completar el esquema de vacunación durante los controles prenatales, tanto la madre como el hijo deberán tener su esquema de vacunación completo.
- Practicar sexo seguro, el uso de preservativo es muy importante, ya que esta enfermedad al igual que el VIH se transmite por vía sexual.
- Ten cuidado de las agujas. Es muy importante que practiques una técnica aséptica durante los procedimientos que requieran la inserción de una aguja, tratar con medidas de bioseguridad en caso de tener contacto con la sangre de una persona infectada con los virus de la hepatitis B.

Urkund Analysis Result

Analysed Document: DAYANA HURTADO CANTOS.docx (D16172067)
Submitted: 2015-11-12 21:41:00
Submitted By: danna-356@hotmail.com
Significance: 8 %

Sources included in the report:

<http://www.scielo.org.pe/pdf/rgp/v31n2/a10v31n2.pdf>
http://www.pkids.org/files/pdf/Spa_phrwhatishbv.pdf

Instances where selected sources appear:

8