

**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS  
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICAS  
CARRERA DE BIOQUIMICA  
INSTITUTO DE SERVICIOS DE LABORATORIO DE DIAGNOSTICO E  
INVESTIGACION EN SALUD (SELADIS)**



**Hepatitis B y C estudio retrospectivo 2001 a 2005 en  
pacientes con diagnostico clínico de Hepatitis viral.**

**Postulante:** Nelly Margarita Martinez Lopez

**Asesores:** Katty Terrazas Aranda., M.Sc.  
Patricia Terceros., BQMC.

**Tesina para optar al grado de Licenciatura en Bioquímica**

La Paz – Bolivia  
2006

DEDICATORIA:

*A Dios por su gran amor y por ser la luz que guía mis pasos.*

*A mis queridos padres, Natalio e Hilda por todo su amor y sacrificio.*

*A mi querida hija Patricia Desiree por ser la razón de mi vida.*

# INDICE

RESUMEN

ABSTRACT.

I INTRODUCCIÓN

II ANTECEDENTES .....	1
2. 1 VIRUS DE LA HEPATITIS B.....	1
2.1.1 GENERALIDADES.....	1
2.1.2 CLASIFICACIÓN.....	1
2.1.3 GENOMA.....	1
2.1.4 ESTRUCTURA.....	2
2.1.5 TRANSMISION.....	3
2.1.6 REPLICACION.....	4
2.1.6.1 Ciclo de Replicación del VHB.....	5
2.1.7 RESPUESTA INMUNITARIA.....	5
2.1.8 DIAGNOSTICO.....	6
2.1.8.1 Diagnóstico de Laboratorio.....	6
2.1.8.2 Diagnóstico Serológico.....	7
2.1.9 EPIDEMIOLOGIA.....	9
2.1.10 PROFILAXIS.....	12
2. 2 VIRUS DE LA HEPATITIS C.....	12
2.2.1 GENERALIDADES.....	12
2.2.2 CLASIFICACION.....	12
2.2.3 GENOMA.....	13
2.2.4 ESTRUCTURA.....	13
2.2.5 TRANSMISION.....	14
2.2.6 REPLICACION.....	15
2.2.7 RESPUESTA INMUNITARIA.....	16
2.2.8 DIAGNOSTICO.....	17
2.2.8.1 Diagnóstico Serológico.....	17
2.2.8.2 Pruebas Confirmatorias.....	17
2.2.9 EPIDEMIOLOGIA.....	17
2.3 PATOGENIA.....	19

2.4 ANATOMIA PATOLÓGICA.....	20
2.5 TRATAMIENTO.....	21
III PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	22
IV JUSTIFICACIÓN.....	22
V OBJETIVOS.....	23
5.1 OBJETIVO GENERAL.....	23
5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	23
VI DISEÑO METODOLÓGICO.....	24
VII MATERIAL Y METODOS.....	25
7.1 AMBIENTE DE TRABAJO.....	25
7.2 POBLACIÓN EN ESTUDIO.....	25
7.2.1 OBTENCION DE LA MUESTRA.....	25
7.3 DETERMINACION CUALITATIVA DEL ANTIGENO DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B (HBsAg).....	25
7.3.1 CRITERIOS DE VALIDACIÓN DEL ANÁLISIS.....	26
7.4 DETERMINACION DE ANTICUERPOS ANTI HEPATITIS B CORE (HBcAc).....	26
7.4.1 CRITERIOS DE VALIDACIÓN DEL ANÁLISIS.....	27
7.5 DETERMINACION DE ANTICUERPOS ANTI-VHC.....	27
7.5.1 CRITERIOS DE VALIDACIÓN DEL ANÁLISIS.....	28
7.6 CONTROL DE CALIDAD.....	28
VIII RESULTADOS.....	29
8.1 CURVAS DE CONTROL DE CALIDAD DE HEPATITIS B (HBsAg, HBcAc) Y HEPATITIS C .....	29
8.1.1 CONTROL NEGATIVO.....	29
8.1.2 CONTROL POSITIVO.....	31
8.2 POBLACIÓN TOTAL EN ESTUDIO.....	32
8.3 REACTIVIDAD PARA VIRUS DE LA HEPATITIS B.....	33
8.4 REACTIVIDAD PARA VIRUS DE LA HEPATITIS C.....	37

IX DISCUSIÓN..... 40

X CONCLUSIONES..... 43

XI EN PERSPECTIVA..... 44

BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS

## INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Modelo del virus de la Hepatitis B.....	1
Figura 2: Microscopía electrónica del VHB.....	3
Figura 3: Ciclo de replicación del VHB.....	5
Figura 4: Evolución serológica del curso agudo – crónico de la Hepatitis B.....	9
Figura 5: Distribución Geográfica de la Infección por Virus de la Hepatitis B.....	10
Figura 6: Organización genómica del virus de la hepatitis C.....	13
Figura 7: Modelo del Virus de la Hepatitis C.....	14
Figura 8: Ciclo de Replicación del VHC.....	16
Figura 9: Distribución Geográfica de la Infección por Virus de la Hepatitis C .....	18
Figura 10: Diseño Metodológico .....	24
Figura 11: Control de Calidad Marcador Antígeno de Superficie Hepatitis B (Negativo) .....	29
Figura 12: Control de Calidad Marcador Anticuerpo Core (Negativo) .....	30
Figura 13: Control de Calidad Marcador Anticuerpo Anti-VHC (Negativo) .....	30
Figura 14: Control de Calidad Marcador Antígeno de Superficie Hepatitis B (Positivo).....	31
Figura 15: Control de Calidad Marcador Anticuerpo Core (Positivo).....	31
Figura 16: Control de Calidad Marcador Anticuerpo Anti-VHC (Positivo).....	32
Figura 17: Reactividad serológica para el Virus de las Hepatitis B y C .....	32
Figura 18: Frecuencia de casos seropositivos para la Hepatitis B por año.....	33
Figura 19: Reactividad serológica de la Hepatitis B según sexo.....	33
Figura 20: Reactividad serológica de la Hepatitis B por año según sexo.....	34
Figura 21: Reactividad serológica de la Hepatitis B según edad.....	34
Figura 22: Reactividad serológica de la Hepatitis B por año según edad.....	35
Figura 23: Reactividad serológica de la Hepatitis B según fase de infección.....	36
Figura 24: Reactividad serológica de la Hepatitis B por año según fase de infección.....	36
Figura 25: Porcentaje de casos reactivos de acuerdo con estación del año.....	37
Figura 26: Reactividad serológica de la Hepatitis C por año .....	37
Figura 27: Reactividad serológica de la Hepatitis C según sexo .....	38
Figura 28: Reactividad serológica de la Hepatitis C por año según sexo .....	38
Figura 29: Reactividad serológica de la Hepatitis C según edad.....	39
Figura 30: Reactividad serológica de la Hepatitis C por año según edad.....	39
Figura 31: Porcentaje de casos reactivos de acuerdo con estación del año.....	40

## **RESUMEN.**

En Bolivia estudios epidemiológicos sobre patologías producidas por virus hepatotróficos son escasos; debido a esto su prevalencia y patrones de circulación son prácticamente desconocidos. En el presente trabajo, se reporta la seroprevalencia de infecciones por virus de la Hepatitis B (VHB) y Hepatitis C (VHC) medida a través de marcadores serológicos de infección en fase aguda y crónica de cada proceso. En el estudio se incluyeron 748 pacientes que acudieron al laboratorio de Virología con diagnóstico presuntivo de hepatitis de origen viral durante el periodo del 2001 a 2005; los resultados son reportados en términos de frecuencia porcentual en relación al año, sexo, edad, y aspectos climatológicos. La frecuencia de seroprevalencia durante los últimos 5 años para VHB fue de 17% (x/470 casos analizados); mientras que para VHC fue de 7% (x/ 278 casos analizados). De los casos positivos para VHB, 64% corresponden al sexo masculino y 78% a adultos mayores de 21 años; para VHC, 75% corresponden al sexo femenino y 85% a adultos mayores de 21 años. La seroprevalencia anual durante los años 2001 al 2005 para VHB fue del 25, 23, 11, 10% respectivamente, mientras que para VHC fue de 55, 25, 0.5, 15, 1%. Los resultados obtenidos proporcionan información reciente sobre la seroprevalencia de ambas infecciones en nuestra población; y permite evaluar la situación epidemiológica de estos procesos infectocontagiosos en nuestro medio.

## **ABSTRACT.**

In Bolivia we have few epidemiologist studies about pathologies produced by virus, reason why their prevalence and patterns of circulation practically are not well known. We evaluated the reactivity against the Hepatitis B virus (HBV) and Hepatitis C virus (HCV), using serological markers, by colorimetric enzyme immune assays (ELISA). The population included 748 patients who went to the laboratory of Virology with Viral Hepatitis diagnosis, during the period from 2001 to 2005. The results are reported in terms of percentage with relation to year, sex, age, climate aspects. It was counted with 470 cases for VHB and 278 for VHC, being 17% and 7% of reactivity respectively. For VHB, 64% of the cases correspond to masculine sex and 78% to greater adults of 21 years. In relation to VHC, 75% corresponds to feminine sex and 85% to the same age group than VHB. The obtained results provide updated information, which could facilitate the establishment of new and/or improved health strategies



## I INTRODUCCIÓN

La Hepatitis, es un proceso inflamatorio del hígado caracterizado por necrosis hepatocelular causadas por diversos agentes entre ellos los virus <sup>1</sup>. El cuadro clínico es pleomórfico, va desde una infección ligera inadvertida hasta la insuficiencia hepática fulminante que causa rápidamente la muerte <sup>2</sup>.

Se conoce que la mayor parte de los casos de hepatitis viral en niños y adultos se debe a infecciones por virus de la hepatitis A (VHA), (hepatitis infecciosa o hepatitis de incubación breve); virus de la hepatitis B (VHB), (hepatitis del suero o de incubación prolongada), virus de la hepatitis C (VHC), virus de la hepatitis D (VHD); de la hepatitis E (VHE), agente de la hepatitis transmitida por vía entérica; Citomegalovirus humano (CMVH) y virus de Epstein-Barr (VEB) <sup>3</sup>.

El VHB es endémica en todo el mundo, no es solo causa importante de enfermedad aguda, sino también de enfermedad crónica y mortalidad elevada <sup>4</sup>. Los portadores del virus tienen elevado riesgo de fallecer por hepatitis crónica, cirrosis y/o hepatocarcinoma <sup>5</sup>. La infección se produce sobre todo por vía parenteral, por ejemplo mediante transfusiones de sangre o hemoderivados no controlados, o bien por el uso comunitario de agujas entre drogadictos. El VHB se encuentra prácticamente en todos los líquidos biológicos humanos y puede propagarse mediante el contacto oral y el genital. Puede ser transmitido también de la madre al hijo por vía perinatal. En la actualidad una parte de los casos seropositivos se debe a contaminación en el laboratorio por malas prácticas de trabajo y contacto con muestras contaminadas <sup>2, 3, 6</sup>.

El VHC esta distribuido alrededor del mundo <sup>6</sup>. La principal forma de transmisión es parenteral, a través de sangre u objetos contaminados. Más del 80% de las personas que se infectan con este virus desarrollan un estado de portador crónico y un porcentaje apreciable de ellos desarrollara cirrosis o hepatocarcinoma <sup>5, 7</sup>. Los factores de riesgo para la transmisión del VHC han sido estudiados extensivamente en los países desarrollados, donde los usuarios de drogas intravenosas son el principal grupo de riesgo, le siguen los pacientes hemofílicos, los que sufren padecimientos renales y aquellos otros enfermos que necesitan transfusiones frecuentes, aunque también se ha reportado transmisión sexual, vía mucho menos importante de infección para el VHC a diferencia que el VHB <sup>8, 9</sup>.

En Bolivia se desconoce la tasa de prevalencia del VHB y VHC en la población general, según algunos estudios realizados en la ciudad de La Paz y Santa Cruz sobre la prevalencia de la hepatitis B se determina que el grado de infección en la población general es baja (0,8%) al contrario del virus de la Hepatitis C donde se encontró una prevalencia del 1,2 % en un estudio realizado en donadores de sangre <sup>10, 11</sup>.

Tanto el virus de la hepatitis B como el virus de la hepatitis C, se relacionan con el estado de portador crónico. Estas hepatitis virales constituye un problema de Salud Pública por su frecuencia y su distribución mundial, así como también por el proceso de globalización <sup>12</sup>.

Algunas hepatitis como el VHA y el VHE tienen menos importancia, en términos mundiales, por estar limitadas a determinadas zonas geográficas y debido a que no derivan a cronicidad <sup>11</sup>.

Sin embargo, en nuestro medio no existe información relacionada de la frecuencia de infecciones por estos agentes virales, la población susceptible y su importancia en términos epidemiológicos. Debido a esto, en el presente trabajo se plantea determinar la seroprevalencia del virus de la Hepatitis B y C en pacientes con diagnóstico clínico presuntivo de hepatitis de origen viral, que acuden al laboratorio de Virología del Instituto de Servicios de Laboratorio e Investigación en Salud (SELADIS) del 2001 al 2005 de Enero a Diciembre, mediante la detección de marcadores serológicos por el ensayo inmunoenzimático (ELISA).

## II ANTECEDENTES

### 2. 1 VIRUS DE LA HEPATITIS B

#### 2.1.1 GENERALIDADES

En 1965 el médico estadounidense Baruch Blumberg describió un agente con actividad antigénica, a la que llamó antígeno Australia (Au) al descubrirla en sangre de un aborigen australiano que había recibido varias transfusiones <sup>13</sup>.

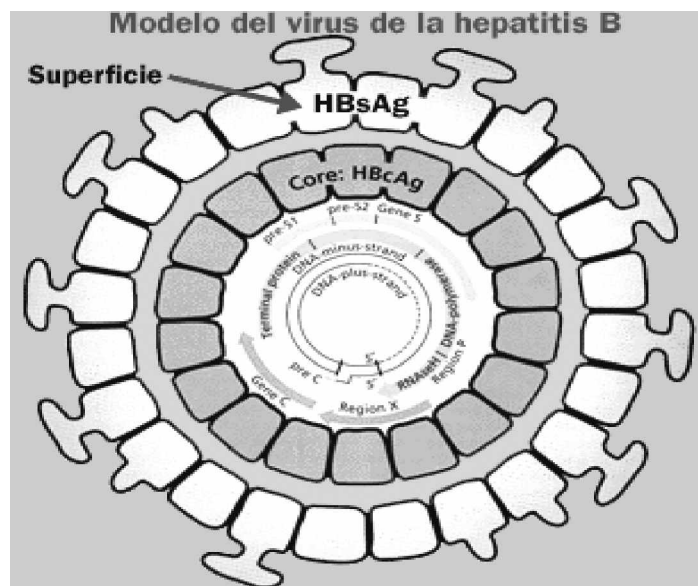
En la actualidad se sabe que el Au corresponde a la cubierta externa del virus denominado antígeno de superficie del virus B (HBsAg) . Más tarde, se aislaron otro tipo de partículas mas grandes llamadas partículas de Dane, en honor a uno de sus descubridores, que representan al virus. Difícilmente puede cultivarse in Vitro, pero se ha conseguido transfectar varias líneas celulares con ADN del VHB que favorecen a la replicación in Vitro del virus completo y de sus proteínas constituyentes <sup>11, 13</sup>.

#### 2.1.2 CLASIFICACIÓN

El VHB constituye el único miembro conocido de la familia Hepadnavirus que infecta al hombre, si bien al presente se ha reconocido otros cuatro virus que infectan animales (mamíferos y aves) que comparten características únicas que dieron origen a esta familia. El VHB pertenece al género ortohepadnavirus <sup>14</sup>.

#### 2.1.3 GENOMA

Figura 1



El genoma del VHB (Figura 1) es una cadena circular incompleta de DNA de doble hélice, de aproximadamente 3.200 pares de bases. Tiene una estructura genómica muy compacta que codifica la síntesis de cuatro genes solapados que son:

- El gen S, codifica tres antígenos de superficie (S, pre-S<sub>1</sub> , pre-S<sub>2</sub> ) a través de tres codones de inicio diferentes. La proteína más abundante es la proteína S de 24 kD, conocida como HBsAg. La proteína pre-S<sub>1</sub> ha sido implicada en la unión del virión al hepatocito y en su liberación de la célula infectada.
- El gen C, codifica las proteínas de la nucleocápside, dependiendo del codón de inicio: antígeno e (HBeAg), que se detecta en el suero como una proteína soluble de 17 kD, y la proteína del core (HBcAg).
- El gen P, es el más grande y codifica la síntesis de la polimerasa de ADN (transcriptasa inversa).
- El gen X, codifica la síntesis del antígeno x (HBxAg) que parece jugar un papel importante en la modulación de la respuesta del huésped en la infección, aunque su función biológica es poco conocida.

El antígeno reactivo común del grupo es el *a* presente en todos los especímenes de HBsAg; además contiene uno de varios antígenos específicos de subtipo denominado *d o y, w o r*.

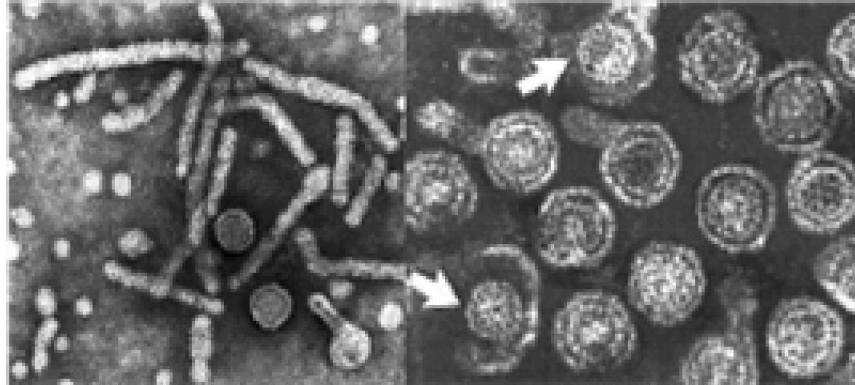
Estos subtipos proporcionan marcadores epidemiológicos complementarios para evaluar la transmisión de la infección por virus de la hepatitis B en condiciones de propagación libre y de control <sup>3, 6, 14, 15</sup>.

#### **2.1.4 ESTRUCTURA**

La microscopía electrónica permite visualizar 3 tipos de partículas víricas (Figura 2) en suero concentrado de pacientes infectados con el virus de la hepatitis B:

- Partículas grandes 42 nm, esféricas, de doble cubierta (superficie y núcleo). Este representa el virión integro del VHB (partículas Dane).
- Partículas 22 nm que son las más abundantes, esféricas y filamentosas que representan el material en exceso de la cubierta viral (HBsAg).

- Partículas de la nucleocápside de 27 nm aislado a partir del virión integro. Es la partícula central o core, compuesta por proteínas de la nucleocápside, el genoma viral y un complejo polimerasa <sup>3, 15</sup>.



**Figura 2.** Microscopía electrónica del VHB. En la imagen de la izquierda se observan viriones completos y partículas de HbsAg, filamentosas y esféricas. En la imagen de la derecha se observan múltiples viriones. Las flechas señalan la nucleocápside o core.

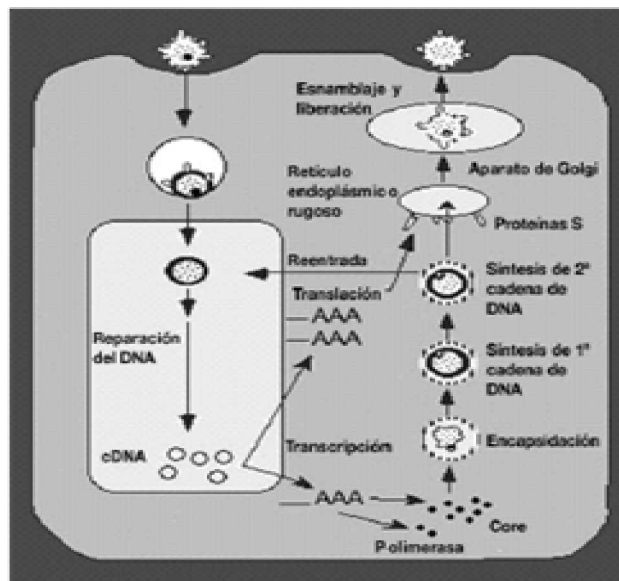
### 2.1.5 TRANSMISION

- **Vía Sexual:** Contacto homosexual o heterosexual sin precaución con una persona infectada. En los Estados Unidos de Norte América, es la vía mas importante de transmisión <sup>4, 11</sup>.
- **Vía Percutánea o Parenteral:** Uso de drogas endovenosas (usuarios que comparten agujas), exposición a sangre o líquidos corporales contaminados a través de soluciones de continuidad en piel y mucosas, transfusiones sanguíneas (10%), procedimientos de acupuntura o realización de tatuajes con instrumentos contaminados <sup>8, 9</sup>.
- **Vía Vertical o Perinatal:** Madres que infectan a los recién nacidos mediante la exposición a la sangre materna en el momento del parto o a través de la placenta al feto <sup>11</sup>.

- **Vía Horizontal o Transmisión Intra Familiar:** Convivencia con una persona con hepatitis B, al compartir objetos potencialmente contaminados con sangre (cepillos, navajas, etc) a través de lesiones en la piel <sup>15</sup>.
- **Grupos de Alto Riesgo:** Receptores habituales de sangre y hemoderivados, hemodializados, pacientes VIH (+), transplantados. Recién nacidos de madres portadoras de HBsAg. Personas con múltiples parejas sexuales, homosexuales, convivientes con portadores crónicos del virus. Usuarios de drogas endovenosas, internos de instituciones de pacientes mentales o prisiones y trabajadores de la salud <sup>4, 8, 9, 11, 15</sup>.

### 2.1.6 REPLICACION

Los viriones infectantes se adhieren a las células y pierden su cubierta (Figura 3). En el núcleo el genoma viral de doble cadena parcial se convierten en DNA circular de doble cadena cerrado por enlaces covalentes (DNAccc). El DNAccc sirve como plantilla para todos los transcritos virales, incluso un pregenoma de RNA de 3,5 kb. El pregenoma de RNA adquiere su cápside con el HBsAg recién sintetizado. Dentro de los centros virales, la polimerasa viral sintetiza por transcripción inversa una copia de la cadena negativa del DNA. La polimerasa comienza a sintetizar la cadena positiva del DNA, pero el proceso no concluye. Los centros salen por gemación de las premembranas de Golgi y adquieren envolturas que contienen HBsAg y pueden salir de la célula. Opcionalmente, los centros pueden reintroducirse otra vez al núcleo e iniciar otro ciclo de replicación en la misma célula <sup>3,6</sup>.



**Figura 3.** Ciclo de replicación del VHB.

### **2.1.6.1 Ciclo de Replicación del VHB.**

El VHB se une a un receptor en la superficie de los hepatocitos por medio de una porción de la región pre-S del HBsAg. Después que el virus pierde su cubierta, enzimas celulares no identificadas convierten la cadena del DNA parcialmente doble en DNAccc que puede detectarse en el núcleo. El DNAccc sirve como plantilla para la producción del RNAm y del pregenoma de RNA de 3,5 kb del VHB. El pregenoma se encapsida por una señal de empaquetamiento localizada cerca del extremo 5´ del RNA en las partículas centrales recién sintetizadas, donde sirve como plantilla para la transcriptasa inversa del VHB codificada en el gen polimerasa. Una actividad RNasa H de la polimerasa retira la plantilla del RNA conforme se sintetiza la cadena negativa del DNA. La síntesis de la cadena positiva del DNA no procede hasta concluir dentro del centro, y como resultado se produce un intermedio replicante que consiste en una cadena negativa del DNA de longitud total además de una cadena positiva del DNA de longitud variable (20 a 80%). Las partículas centrales que contienen estos intermediarios replicantes de DNA salen por gemación de las premembranas de Golgi (adquieren HBsAg en el proceso) y pueden salir de las células o reingresar al ciclo de infección intracelular<sup>3</sup>.

### **2.1.7 RESPUESTA INMUNITARIA**

La enfermedad se da como una compleja interacción entre el virus, el hepatocito y la respuesta inmune del huésped. La recuperación de la enfermedad depende de la actividad integrada del interferón y el sistema inmunológico del paciente. Cuando existen defectos en estas defensas surge la enfermedad crónica.

El VHB no es citopático, la enfermedad crónica está dada por la lisis inmunológica de los hepatocitos infectados. La eliminación del VHB esta mediada por los linfocitos T citotóxicos (Tc) y las células destructoras naturales (NK), las cuales migran al hígado para destruir hepatocitos infectados. Los linfocitos Tc se encuentran bajo la influencia de los linfocitos T ayudadores (Th) y supresores (Ts) y éstos reconocen y destruyen hepatocitos que expresan antígenos del VHB en asociación con proteínas de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) sobre la superficie celular.

La expresión de las proteínas clase I de MHC es decisiva para que se produzca este reconocimiento, los interferones intensifican la expresión de las proteínas de clase I de MHC de este modo el interferón es importante en la eliminación del VHB del hígado<sup>13, 14</sup>.

## 2.1.8 DIAGNOSTICO

La infección por el VHB habitualmente se diagnostica en una persona que tiene los síntomas de una hepatitis aguda, o a través de investigación de alteraciones de pruebas hepáticas en pacientes sin síntomas <sup>6, 16</sup>.

### 2.1.8.1 Diagnóstico de Laboratorio.

Entre los exámenes de laboratorio que se realizan tenemos:

- **Transaminasas:** Aumento hasta 10 veces mas del valor basal de aminotransferasa de alanina (ALT) y aminotransferasa de aspartato (AST), incluso hasta niveles de 1000 a 2000 unidades (la ALT es mas elevada que AST en cuadros benignos)<sup>11</sup>.

Las transaminasas son enzimas con gran actividad metabólica presentes en los tejidos:

- La AST tiene una concentración menor en hígado, corazón, músculo esquelético, riñón, cerebro, páncreas, bazo y pulmones. Esta enzima es liberada a circulación cuando hay lesión o muerte celular en estos tejidos altamente metabólicos.
  - La ALT tiene una concentración muy elevada en el hígado y es relativamente baja en los demás tejidos <sup>16</sup>.
- **Bilirrubina:** Elevadas a predominio de la directa <sup>16</sup>.
  - **Albúmina:** Normal o levemente disminuida; junto al tiempo de protrombina son buenos indicadores de actividad hepática <sup>11</sup>.
  - **Tiempo de Protrombina:** Normal o prolongado. Si la actividad es menor al 60%, se realiza terapéutica con vitamina K y se repite a las 48 horas para valora la respuesta, en caso de hepatitis fulminante, se hará una determinación diaria hasta alcanzar valores superiores al 60% <sup>16</sup>.
  - **Biopsia Hepática:** La obtención de un trocito de hígado para análisis microscópico es una excelente manera de determinar el grado de daño existente en el hígado, importante para decidir la terapia <sup>15</sup>.



- **Ecografía:** Existe un conjunto de hallazgos ecográficos en la hepatitis aguda, más frecuente durante la primera semana de enfermedad aunque ninguno se considera específico. Alteraciones en la textura hepática: aumento en la ecogenicidad de las paredes de los vasos portales junto a una disminución global de la ecogenicidad del hígado. Hepatomegalia con o sin esplenomegalia. Alteraciones en la vesícula biliar: engrosamiento de la pared vesicular en el 98% de los casos <sup>11, 15</sup>.

### 2.1.8.2 Diagnóstico Serológico

El diagnóstico serológico del VHB se realiza utilizando los siguientes marcadores (Figura 4 - Cuadro 1):

- **Antígeno de Superficie (HBsAg):** Su presencia en el suero es la primera evidencia de una infección aguda que implica la infecciosidad de la sangre. Aparece durante el período de incubación (1-10 semanas después de la exposición al virus), antes de que existan manifestaciones clínicas o alteraciones bioquímicas en sangre, y desaparece durante la convalecencia entre los 4 y 6 meses, si existe curación. Si no es así, persiste en el suero determinando la infección crónica a VHB. Entonces es necesario determinar otros marcadores serológicos (HBcAc de tipo IgM o IgG) para establecer si se trata de una infección aguda o crónica.

El correspondiente anticuerpo (HBsAc) aparece semanas o meses después, en la convalecencia, y suele persistir toda la vida es un marcador de recuperación. Su detección indica una infección pasada por el VHB o que se trata de un paciente vacunado <sup>11, 15, 16</sup>.

- **Antígeno de la cápside (HBcAg):** Puede encontrarse en las células hepáticas infectadas, pero no se detecta en el suero <sup>15</sup>.

El HBcAc aparece generalmente al inicio de la enfermedad clínica en suero. Son al principio de tipo IgM y posteriormente de tipo IgG (suelen persistir toda la vida). Es un marcador muy importante en el período "ventana" (desaparición del HBsAg y la aparición del HBsAc). Cuando se encuentran en suero junto al HBsAc indica una infección pasada por el VHB. En cambio en los portadores crónicos su presencia se asocia a la del HBsAg <sup>16</sup>.

- **Antígeno e (HBeAg) Marcador Cualitativo:** Aparece casi simultáneamente con el HBsAg y su título se correlaciona bastante bien con los niveles de ADN del VHB en suero y con los de HBcAg en el hígado. Por lo tanto es un marcador útil de replicación vírica activa <sup>15</sup>.

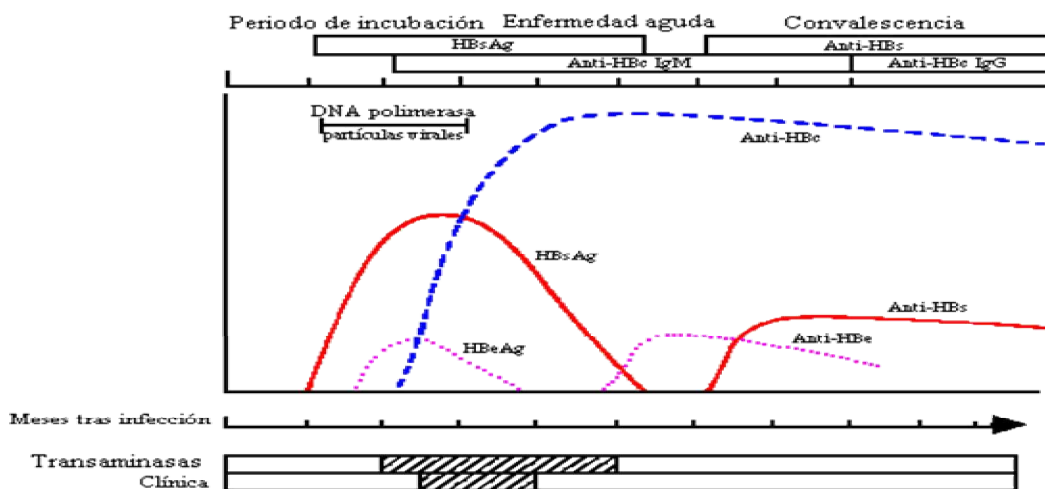
El HBeAc aparece antes de desaparecer el HBsAg en una infección aguda e indica baja infecciosidad y recuperación.

- **DNA del virus de la Hepatitis B Marcador Cuantitativo (VHB-DNA):** Se puede determinar por Reacción en Cadena de la Polimerasa, presente generalmente en una hepatitis crónica, indica un alto grado de replicación viral y una alta probabilidad de enfermedad hepática activa.

En pacientes que desarrollan hepatitis crónica la concentración de DNA viral como de HBeAg permanecen elevadas durante la fase aguda de la enfermedad. La replicación vírica alcanza niveles elevados que conduce a la cronicidad de la infección <sup>11, 15</sup>.

La apropiada interpretación de los marcadores serológicos permitirá diagnosticar la infección en el enfermo, realizar un pronóstico fiable con y sin tratamiento y conocer la susceptibilidad en el individuo sano <sup>6</sup>.

Figura 4  
Evolución serológica del curso agudo – crónico de la Hepatitis B



Fuente: MORENO D., F. Alegre, N. García-González. "Virology, Epidemiology and Transmission Mechanisms of Hepatitis B and C Virus".

Cuadro 1  
Perfil Serológico de pacientes con infección por hepatitis B

Interpretación Clínica	Marcadores Serológicos				
	HBsAg	HBsAc	HBeAg	HBeAc	HBcAc
Infección Reciente	++	-	++	-	-
Infección Aguda	+	-	+	-	+
Convalecencia	-	-	-	+	+
Recuperación / Inmunidad	-	+	-	+ / -	+
Infección Crónica	+	-	+ / -	+ / -	+
Vacuna	-	+	-	-	-

Fuente: Laboratorio de Virología. Instituto SELADIS. UMSA.

### 2.1.9 EPIDEMIOLOGIA

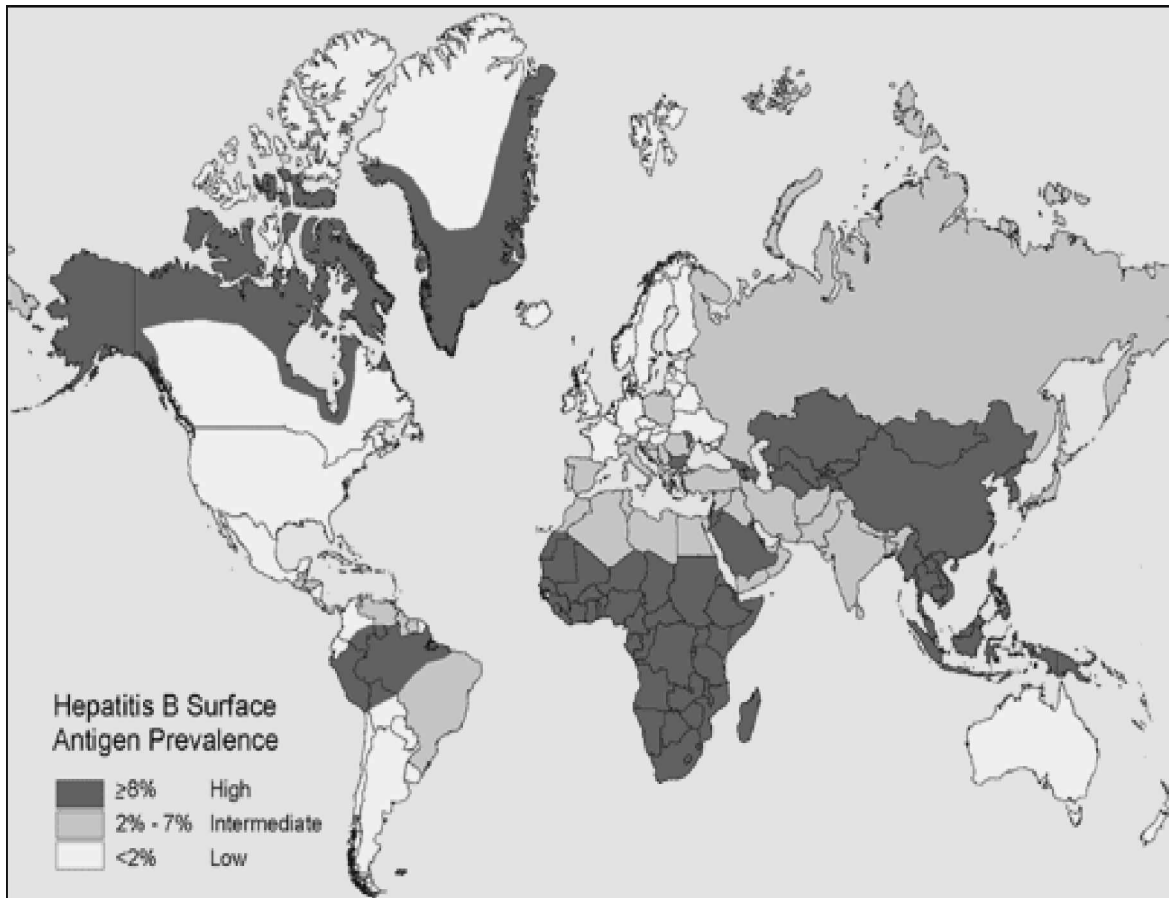
Aproximadamente el 5% de la población mundial (350 millones de personas), son portadores del virus y solo 2% seroconvierten en forma espontánea anualmente<sup>4</sup>.

En 90% de los casos, la resolución de la enfermedad es completa y se adquiere inmunidad permanente. Esta infección es la causa principal de hepatitis crónica, cirrosis y hepatocarcinoma<sup>5, 17</sup>.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud, la hepatitis B es la novena causa de muerte en el mundo. Se estima que 250.000 personas por año en forma global fallecen por infección crónica. Los programas de vacunación parecen ser prometedores en el intento de disminuir estas cifras<sup>1, 18</sup>.

Según el grado de prevalencia de portadores (poblaciones HBsAg positivo) se ha dividido el mundo en tres grandes áreas de endemecidad (Figura 5).

Figura 5  
Distribución Geográfica de la Infección por Virus de la Hepatitis B



Fuente: ZUNINO. M, Enna.; *“Epidemiología de la Hepatitis B en Chile y Esquemas de Vacunación en Latinoamérica. Rev Chil Infect (2005)*

- **Alta (> 8%):** África subsahariana, Sureste de Asia, áreas de China, extremo Oriente y mas de 40 países del Pacífico. La infección generalmente se adquiere en el nacimiento o primera infancia. Se estima que entre un 70 a 90% de la población muestra evidencia serológica de infección previa o actual y el porcentaje de portadores crónicos es de 8% a 20%.

- **Intermedia (2%-7%):** Rusia, partes del este y sur de Europa, Italia, España, Grecia, Portugal, Oriente próximo, Japón, norte de África, América Central y algunos países de América del Sur. La infección ocurre en todas las categorías de edad, la enfermedad aguda es común en adolescentes y adultos. Entre un 20 - 55% muestran marcadores de infección y el porcentaje de portadores crónicos se sitúa entre el 2 - 7%.
- **Baja (<2%):** Europa occidental, Norte América, Australia, Reino Unido y Sudáfrica. La infección ocurre en adultos que están en grupos de riesgos. Entre un 4 - 6% muestran marcadores de infección y el porcentaje de portadores crónicos se sitúa entre el 0,5 – 2%.

En Bolivia se han realizado algunos estudios de prevalencia en la ciudad de La Paz y Santa Cruz. En La Paz: En 1981 se determina que el grado de infección por virus de la Hepatitis B en la población general es bajo (0,8%). Santa Cruz: Se realizaron 2 estudios para determinación pre transfusional de HBsAg (+) con los siguientes resultados: Entre 1992 a 1994 en el laboratorio del Hospital Santa Cruz de la Caja Petrolera, en 1517 determinaciones se encontró 2,76% y en 1993 en el Banco de Sangre del Hospital San Juan de Dios, en 2535 determinaciones se encontró 0,5%.

La hepatitis B es de fundamental importancia en el embarazo, ante una infección aguda en el primer trimestre, la posibilidad de pasaje transplacentario es del 5- 10%, mientras que en el tercer trimestre y post-parto inmediato es del 75%.

La progresión de una hepatitis aguda a una crónica, varía según la edad de adquisición de la infección: si es perinatal ocurre en 90%, entre 1 y 5 años en 20 a 50 %, en la adultez entre 5% a 10%. El porcentaje es mayor en pacientes con VIH, insuficiencia renal crónica e inmunodeprimidos.

La progresión de una hepatitis crónica a cirrosis en 5 años es de 2 a 20 %. Los que desarrollan cirrosis y se descompensan llegan a cifras de 20 a 23 % y los que desarrollan hepatocarcinoma llegan a una cifra global de 6 a 15% (20-25% en hombres y 5-10% mujeres). El riesgo anual de hepatocarcinoma en portadores asintomáticos es de 0,47%. La mortalidad en infección aguda es de 1-3%<sup>17, 18, 19</sup>.

## 2.1.10 PROFILAXIS

En la hepatitis B y C se deben tomar medidas de seguridad en la manipulación de la sangre y fluidos por el personal de salud, control en las transfusiones sanguíneas y de hemoderivados, correcta desinfección de equipos, uso seguro y apropiado de inyectables y utensilios punzo cortantes, prácticas sexuales seguras. Solamente existe vacuna y sueros hiperinmunes para la hepatitis B que son las siguientes:

**a) Inmunoglobulina sérica hiperinmune (HBIG):** Dosis: 0,5 ml en neonatos y 0,06 ml/kg en adultos, vía intramuscular. Se indica en las pocas horas luego de tener noción de infección o contacto con pacientes infectados, en los recién nacidos hasta las 12 horas del nacimiento ya que su eficacia no fue establecida luego de las 48 horas. Confiere inmunidad de alto nivel durante un periodo promedio de 3 meses (85-95% de protección).

**b) Vacuna recombinante:** Es obtenida por ingeniería genética. Los niveles de seroprotección alcanzan a 95% en personas con esquema completo. La inmunogenecidad dura 10 años a toda la vida. Los efectos adversos mas comunes son dolor local en el sitio de administración y fiebre <sup>13, 20</sup>.

## 2. 2 VIRUS DE LA HEPATITIS C

### 2.2.1 GENERALIDADES

Fue identificado en 1989 por Choo y col., pertenecientes a un grupo de investigadores de la Chiron Corporation de los Estados Unidos de Norte América, por técnicas de biología molecular, a partir de ácidos nucleicos obtenidos del plasma de chimpancés infectados con el virus de la hepatitis C. No se ha podido infectar cultivos celulares y el único animal de experimentación útil es el chimpancé <sup>13</sup>.

### 2.2.2 CLASIFICACION

Es un virus que se clasifica en la familia de los Flavivirus, del género hepacivirus <sup>2</sup>.

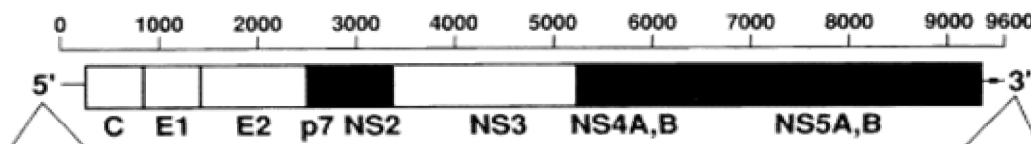
### 2.2.3 GENOMA

Mediante técnicas de biología molecular se sabe que el genoma del VHC (Figura 6) es una molécula de ARN lineal, de cadena simple y polaridad positiva, de 9.401 a 9.481 nucleótidos de longitud (según el aislado) que contienen una única pauta continua de traducción, que abarca casi todo el genoma y es capaz de codificar una poli proteína precursora de 3.011 a 3.030 aminoácidos, que presumiblemente se dividiría proteolíticamente para formar las distintas proteínas virales <sup>13, 15</sup>.

Los genes estructurales están localizados en el extremo 5' del genoma e incluye el core o nucleocápside (C) y la regiones de envoltura (E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>). Cinco regiones no estructurales (NS-1 a NS-5) se extienden hasta el extremo 3' del genoma.

Es un virus que presenta importante heterogeneidad genética, se conocen actualmente 6 genotipos mayores que se identifican con números y más de 90 subtipos que se identifican con letras <sup>9, 10, 11</sup>. Los genotipos más comunes son : 1<sup>a</sup>, 1<sup>b</sup>, 2<sup>a</sup> y 2<sup>b</sup>.

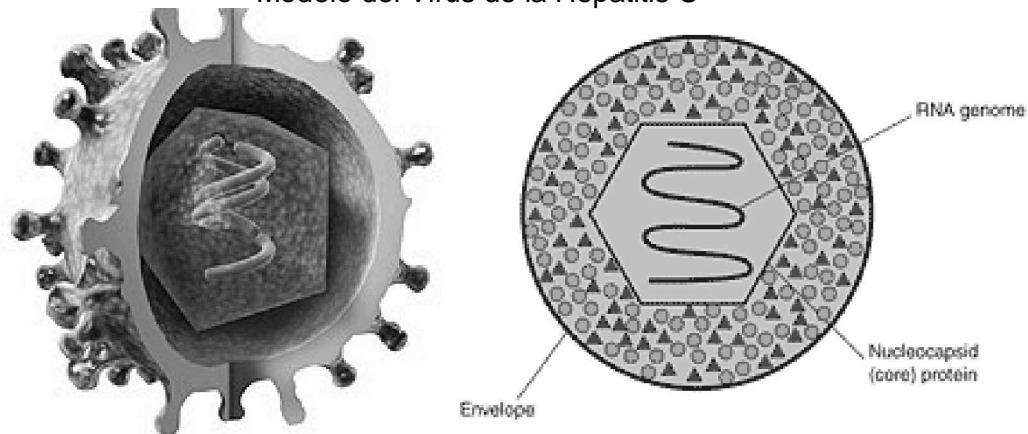
Figura 6  
Organización genómica del virus de la hepatitis C



### 2.2.4 ESTRUCTURA

A pesar de que su estructura no se conoce totalmente, algunos estudios han demostrado que la partícula viral tiene un tamaño de unos 30-60 nm de diámetro (Figura 7) <sup>2</sup>.

Figura 7  
Modelo del Virus de la Hepatitis C



### 2.2.5 TRANSMISION

- **Vía Sexual:** La transmisión es baja de 0,2 a 2% por año de relación y 2 a 11% en relaciones a largo plazo. Estas cifras pueden aumentar si el paciente es también VIH positivo <sup>7</sup>.
- **Vía Percutánea o Parenteral:** La mayoría de los casos se debe a uso de drogas endovenosas (agujas compartidas) 30% después de 3 años y 50% después de 5 años; transfusiones sanguíneas (especialmente antes de la década de los 90), procedimientos de acupuntura o realización de tatuajes, perforaciones corporales (orificios para aretes) con agujas contaminadas; curaciones dentales con instrumentos contaminados. La transmisión accidental con agujas por trabajadores de la salud alcanza a 2-5% y es menos frecuente que en la hepatitis B <sup>8, 9, 21, 22</sup>.
- **Vía Vertical o Perinatal:** De la madre al hijo. La cifra es baja (menor a 5%). El riesgo es mayor en mujeres con alto nivel de viremia o coinfección con VIH (20%). El riesgo de la transmisión perinatal es de 2%. Si la mujer embarazada es virus de la hepatitis C RNA positiva durante el nacimiento, el riesgo incrementa a 4 - 7% <sup>19</sup>.
- **Vía Horizontal o Transmisión Intra Familiar:** Al compartir artículos personales contaminados como cepillos de dientes, maquinillas de afeitarse, cortaúñas.



Se cree que procedimientos invasivos pueden ser posibles modos de transmisión para la hepatitis B y C. Se han documentado casos post procedimiento colonoscopico con un instrumento inadecuadamente desinfectado. Un reporte de Australia ha sugerido también que la transmisión del VHC, de paciente a paciente puede ocurrir a través del tubo de anestesia con secreciones respiratorias contaminadas. No se ha documentado infección por la leche materna. La infección esporádica ocurre en 30 a 35% de los pacientes infectados <sup>22, 23</sup>.

- **Grupos de riesgo:** Usuarios de drogas intravenosas, receptores de transfusiones especialmente aquellas personas que recibieron transfusiones de sangre antes de 1990 o derivados de la misma antes de 1992; pacientes en hemodiálisis, hemofílicos, transplantados, convivientes con portadores crónicos del virus y trabajadores en salud. Otros grupos de menor riesgo son: personas con conducta sexual promiscua y usuarios de cocaína especialmente de administración intranasal (por compartir la cánula con personas infectadas) <sup>23, 24</sup>.

### 2.2.6 REPLICACION

Como los científicos no han podido cultivar ni aislar el virus de la hepatitis C en un laboratorio, no se conoce el mecanismo exacto de penetración del virus en las células hepáticas. Pero en base a la observación de virus parecidos al VHC (Figura 8), los investigadores sostienen la hipótesis de que cuando la partícula de VHC llega a una célula hepática, se fija con proteínas especiales (receptoras) en el recubrimiento externo de la célula hepática donde el virus es absorbido. El ARN del virus se deshace de su cobertura protectora, lo cual le da acceso total a la célula hepática. Entonces el ARN se apodera de las funciones de la célula hepática para poder replicarse.

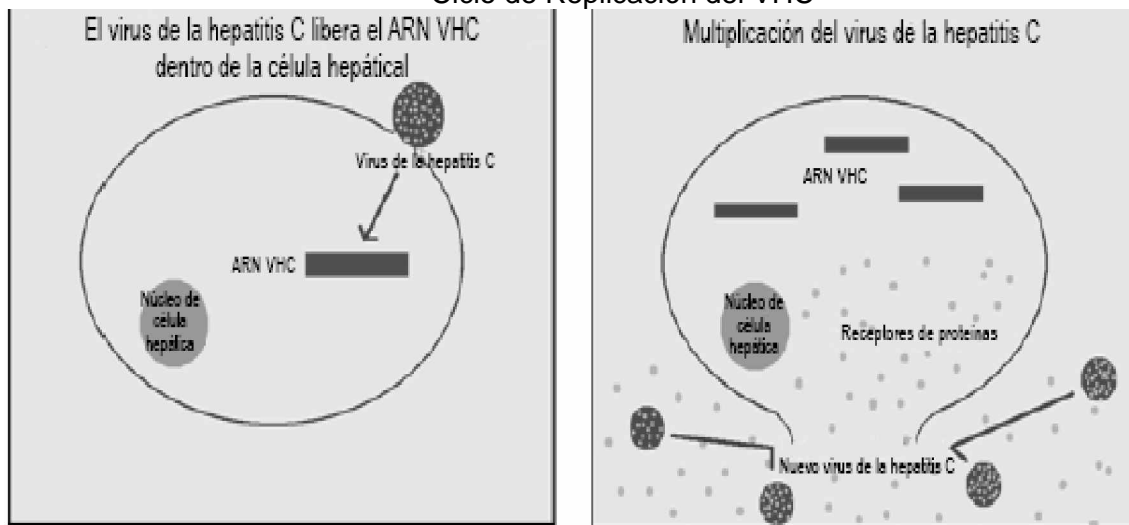
La célula hepática es engañada para que reproduzca el virus como parte de su función celular normal. En algunos casos, otras funciones de la célula son suspendidas con el fin de conservar energía para la reproducción viral.

El ARN se copia miles de veces, produciendo material genético para nuevas partículas virales. Sin embargo, cada vez que el ARN se copia, se producen numerosas versiones ligeramente diferentes de la información genética viral. El virus luego utiliza los propios recursos de la célula

para crear los demás componentes y proteínas que necesita para formar nuevos virus. Los virus recién formados son liberados por un proceso de gemación.

Cualquiera de las dos (una membrana intracelular o la membrana del plasma), rodea al virus y le proporciona su revestimiento lipídico durante el proceso de liberación. Como el revestimiento lipídico de cada partícula viral fue creado bajo la dirección del ARN dentro de la célula, cada revestimiento es un poco diferente, lo que dificulta que los anticuerpos identifiquen y ataquen a cada virus. Esta mutación, junto a la elevada tasa de replicación hace que este virus sea muy virulento <sup>2, 6, 13</sup>.

Figura 8  
Ciclo de Replicación del VHC



### 2.2.7 RESPUESTA INMUNITARIA

Estudios de inmunidad celular en humanos y chimpancés sugieren que esta respuesta es más débil en individuos en los que la infección evoluciona a la cronicidad. Las respuestas inmunitarias que se pueden dar son las siguientes:

- **Inmunidad Humoral:** La aparición de anticuerpos neutralizantes, tal como sucede en muchas infecciones víricas.
- **Inmunidad Celular:** Puede existir una respuesta mediada por los linfocitos T ayudadores (Th) en la resolución de la infección, como la presencia de linfocitos T citotóxicos (Tc) dirigidos contra antígenos del VHC en individuos o animales de experimentación que pueden ser capaces de erradicar el virus. Pero la mayoría de las

veces este virus evade el sistema inmunitario por lo que difícilmente se puede combatir la infección <sup>6, 11, 13</sup>.

## 2.2.8 DIAGNOSTICO

El diagnóstico se basa en la demostración de anticuerpos anti-VHC determinados por enzimoimmunoanálisis (ELISA) y sus pruebas confirmatorias que son las siguientes:

### 2.2.8.1 Diagnóstico Serológico

- **Anticuerpo Anti-VHC:** Para su detección se emplean antígenos sintéticos o recombinantes. Se detecta a los 3 a 6 meses después de la infección. Es positivo en 50% de casos agudos y 80-90% en formas crónicas. Su aparición indica contacto con el virus y la negatividad de esta prueba no descarta la infección porque se han detectado falsos positivos y falsos negativos <sup>15, 16</sup>.

### 2.2.8.2 Pruebas Confirmatorias

- **RIBA (ensayo de inmunoblot recombinante):** Se basa en la detección de anticuerpos del paciente contra antígenos recombinantes dispuestos en una tira que se pone en contacto con la sangre de la persona infectada. Aumenta su sensibilidad después de 14 semanas de adquirida la infección. En formas crónicas detecta el 95% de los casos. Usualmente su presencia se asocia con enfermedad hepática activa.
- **Detección cualitativa por PCR (RT-PCR):** Es importante para confirmar el resultado del anticuerpo Anti-VHC (+) en determinadas situaciones. El RNA viral circula durante el periodo de incubación y la fase sintomática. Esta prueba es positiva en la primera y segunda semana después de la infección (80% de los casos) siendo el marcador de elección en la fase aguda. En las presentaciones crónicas detecta entre 98-100% de los casos positivos, siendo un marcador sensible de enfermedad hepática activa <sup>11, 13, 15, 16</sup>.

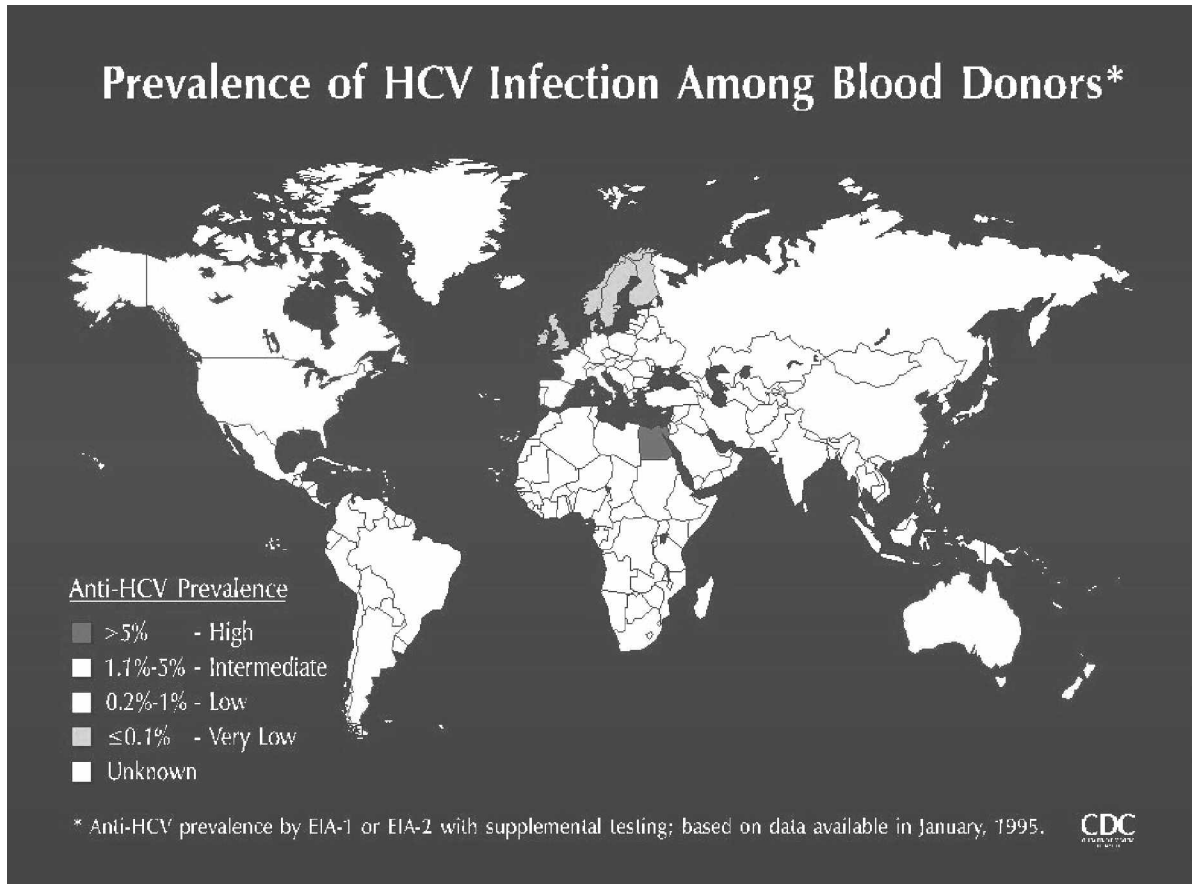
## 2.2.9 EPIDEMIOLOGIA

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se estima que la prevalencia de la infección crónica por el VHC en la población mundial se aproxima al 3%, (170 millones de individuos).

La prevalencia en la población general varía en función del área geográfica: Norte y Sud América con 1,03%, Sud Este de Asia con 1,7% regiones del Pacífico con 2,15%, regiones del Mediterráneo con 3,9%, África con 4,6%, Europa con 5,3% y Egipto con 6 - 28% (Figura 9) <sup>6, 18</sup>.

Figura 9

Distribución Geográfica de la Infección por Virus de la Hepatitis C



Fuente: ZUNINO. M, Enna.; *“Epidemiología de la Hepatitis B en Chile y Esquemas de Vacunación en Latinoamérica. Rev Chil Infect (2005)*

Los diferentes genotipos pueden existir en cualquier parte del mundo, pero existen diferencias en cuanto a la distribución geográfica. Por ejemplo, los genotipos 1<sup>a</sup>, 1<sup>b</sup>, 2<sup>a</sup>, 2<sup>b</sup>, 2<sup>c</sup> y 3<sup>a</sup> constituyen el 90 % de todas las infecciones en América, Europa, China, antigua Unión Soviética, Japón, Australia y Nueva Zelanda. Los genotipos 1<sup>a</sup> y 1<sup>b</sup> son los causantes del 40% de todas las infecciones en los Estados Unidos.

El genotipo 1<sup>b</sup> es prevalente en el sur y este de Europa y también en China y Japón; el genotipo 3 en zonas de Nepal, Bangladesh, India y Pakistán. En Egipto, el genotipo 4<sup>a</sup> es mas frecuente y tanto este como otros subtipos del genotipo 4 se pueden encontrar mas frecuentemente en África central. En Sudáfrica el genotipo 5 es el causante de alrededor 50% de las infecciones. El genotipo 6 se encuentra especialmente en el sudeste asiático. En Sudamérica (Brasil, Argentina, Colombia), el genotipo 1<sup>a</sup> es el mas frecuente. En Perú, una comunicación preliminar indicaría que los genotipos 1<sup>a</sup>, 1<sup>b</sup> y 2 serian los mas frecuentes. Es importante remarcar que existen diferencias dentro de una misma área, según los diferentes grupos de población. Así, en los países occidentales prevalece el genotipo 3<sup>a</sup> entre los jóvenes, especialmente en los usuarios de drogas por vía parenteral.

Se han publicado artículos sobre la influencia del genotipo en la gravedad de la infección por el VHC. Se ha asociado al genotipo 1<sup>b</sup> con una enfermedad hepática mas grave y con el desarrollo de hepatocarcinoma; sin embargo, esta asociación solo podría ser aparente, ya que en algunas áreas geográficas puede haber existido desde hace mas tiempo. En relación al tratamiento, el genotipo 1 responde peor al interferón e interferón-rivabirina que los genotipos 2 y 3.

La infección por el VHC se cronifica en el 70-80% de los casos. La actividad de la hepatitis crónica es leve, 20% desarrolla cirrosis en un periodo de 10 a 30 años (rango de 13 a 42 años), la progresión es mas rápida en varones que consumen bebidas alcohólicas, en infecciones adquiridas en la adultez por transfusión y en la coinfección con VHB o VIH.

La incidencia a hepatocarcinoma es de 1 a 4% en pacientes con cirrosis. La mortalidad en infección aguda menor a 1% <sup>19, 22</sup>. Según estudios realizados por la OMS en Bolivia en donadores de sangre se determino que el grado de infección para el virus de la Hepatitis C es del 1,2%.

## **2.3 PATOGENIA**

Los virus de la hepatitis entran en la célula hepática, sitio en el que proliferan, la infección se propaga cuando los virus maduros son descargados desde el hepatocito hacia la sangre y vuelven al hígado para infectar otros hepatocitos mas; se considera que los virus causantes de hepatitis no son citopáticos. Gran parte de la lesión hepática se debe al sistema inmunológico del huésped, en particular los linfocitos asesinos (NK) y linfocitos T que atacan a los hepatocitos infectados. Se producen anticuerpos antes de ocurrir la enfermedad clínica, o poco después de

su inicio, dirigidos contra los componentes superficiales de los virus para inactivarlos y prevenir la diseminación de uno a otro hepatocito. Establecida esta acción protectora del anticuerpo, se detiene la diseminación y sobreviene la solución del proceso infecciosos. Los anticuerpos dirigidos contra los componentes internos de los virus tienen utilidad clínica como marcadores de la infección. Diferentes patrones de duración y gravedad de la enfermedad se relacionan con variaciones de la reacción inmunológica del huésped; si es potente, puede producir una hepatitis aguda grave. Si es débil se relaciona con la infección aguda mas leve pero con mayor probabilidad de cronicidad. Son numerosas las variaciones en los genomas virales y también pueden existir factores dependientes del huésped que expliquen las diferencias en la patogenicidad.

Los virus de la hepatitis B y C han desarrollado diversos mecanismos para evadir la respuesta inmune y persistir en el huésped: se cree que para persistir deben inducir una respuesta inmune poco efectiva o ser capaces de evadirla. Se ha descrito múltiples sistemas a través de los cuales los virus escapan de la vigilancia inmunológica; entre ellos destacan la destrucción del sistema inmune, la inducción de tolerancia inmune o el escape inmunológico mediante mecanismos tan variados como la aparición de mutantes de escape, la inhibición de la síntesis de antígenos virales o la infección de sitios privilegiados <sup>3, 5, 11, 15</sup>.

## 2.4 ANATOMIA PATOLÓGICA

Solo se realiza biopsia hepática mediante punción para diagnóstico diferencial en casos especiales y en pacientes con sospecha de evolución crónica en donde se puede observar:

**a) Macroscópicamente:** Hígado tumefacto e hiperémico.

**b) Microscópicamente:**

- **Lesiones Hepatocitarias:** Coexisten fenómenos de degeneración (se encuentra grados variables de balonamiento, es decir, las células se hinchan y se aclaran, homogeneizándose luego con acidofilia del citoplasma y desembocando en necrosis acidófila – cuerpos de Councilman) y regeneración (en forma de células pequeñas y muy basofílicas o, en forma de células gigantes polinucleadas).

- **Lesiones Mesenquimatosas:** Portales, los espacios porta se agrandan por el edema y por una infiltración inflamatoria de linfocitos, plasmocitos, polinucleares neutrofilos y eosinofilos. Estos pueden ser de tipo:
  - **Periportal:** La inflamación se extiende y produce alteraciones de los hepatocitos de la zona limitante del espacio porta.
  - **Lobulillar:** El tejido inflamatorio sustituye a las células o a los acúmulos celulares desaparecidos.

En la hepatitis C aguda existe agregados linfoides y esteatosis macrovesicular; puede haber colestasis, proliferación y aun destrucción de los conductos biliares. La necrosis puede ser focal, masiva o difusa <sup>2, 11, 15</sup>.

## 2.5 TRATAMIENTO

En la actualidad, no se dispone de un tratamiento etiológico aplicable en las hepatitis virales durante la fase aguda. Se debe realizar medidas terapéuticas que raramente incluyen la hospitalización, planteándose esta en aquellos casos en que se sospeche de una evolución desfavorable. Se debe:

- Suprimir las grasas y aumentar los hidratos de carbono, en la primeras fase del cuadro para disminuir nauseas y vómitos. Se aconseja la abstinencia de bebidas alcohólicas.
- Utilizar con precaución agentes farmacológicos ya que su acción puede verse modificada a consecuencia de la anormal metabolización hepática.

En la hepatitis C aguda, diferentes estudios han evaluados la eficacia del iinterferón-rivabirina en la prevención de la evolución hacia la cronicidad que coincide con un efecto beneficioso.

La hepatitis B aguda casi siempre se resuelve en su totalidad y se necesita cuidado de apoyo sólo para la hepatitis grave. La terapéutica con interferón alfa es de gran ayuda en individuos con hepatitis activa crónica. El trasplante de hígado puede salvar sujetos con hepatitis fulminante <sup>20</sup>.

### **III PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Más de 400 millones de personas actualmente están infectados con el virus de la Hepatitis B y C, presentando enfermedades hepáticas tanto agudas como crónicas <sup>18</sup>. Un diagnóstico y seguimiento inadecuado de la infección finalmente desencadena en un tratamiento inoportuno e ineficaz, lo que puede conducir a enfermedades fulminantes, tales como cirrosis o hepatocarcinoma <sup>5, 25</sup>.

En nuestro medio, una afección hepática puede enmascararse y acentuarse debido a la fuerte prevalencia de abuso de alcohol, esta actitud puede provocar mayor riesgo de complicaciones hepáticas. Del mismo modo el aumento de las incidencias de la Hepatitis B puede vincularse a una mayor actividad sexual sin protección en edades tempranas <sup>26</sup>.

Se ha establecido que ciertos individuos pueden presentar infecciones asintomáticas provocando secuelas irremediables y consecuentemente la muerte <sup>25</sup>. Es en este sentido que ambas infecciones pueden estar subestimadas en nuestro medio por lo que es necesario conocer la seroprevalencia para adoptar medidas que permitan prevenir la propagación de la enfermedad.

Diferentes centros de salud en el área urbana no cuentan con datos estadísticos sobre los casos de hepatitis B y C, poco o nada podríamos decir de hospitales del área rural y más aún del diagnóstico de estas infecciones. Al mismo tiempo tampoco existen datos oficiales que informan sobre la importancia o no de estas infecciones en nuestro medio.

### **IV JUSTIFICACIÓN**

Nuestra revisión bibliográfica a puesto en evidencia la inexistencia de datos precisos y actuales sobre la prevalencia de Hepatitis B (VHB) y C VHC en diferentes centros de salud en nuestro medio; debido a esto la prevalencia y patrones de circulación son prácticamente desconocidos. Es este motivo el que nos impulsa a realizar este trabajo, que indudablemente será de mucha utilidad para la salud pública.

El estudio pretende determinar la seroprevalencia de infecciones por los virus VHB y VHC mediante la detección de marcadores serológicos por el ensayo inmunoenzimático (ELISA), en



individuos con diagnóstico clínico presuntivo de hepatitis viral activa. El propósito es proporcionar información reciente sobre la seroprevalencia de ambas infecciones virales que permita evaluar la situación epidemiológica y recomendar un correcto manejo y control de estos procesos infectocontagiosos en nuestro medio y a la vez evidenciar la necesidad de promover campañas informativas acerca de los factores de riesgo, transmisión y complicaciones producidas por estos virus, dirigidas a personas con alto riesgo de contraer la infección, personal de salud y población en general.

## **V OBJETIVOS**

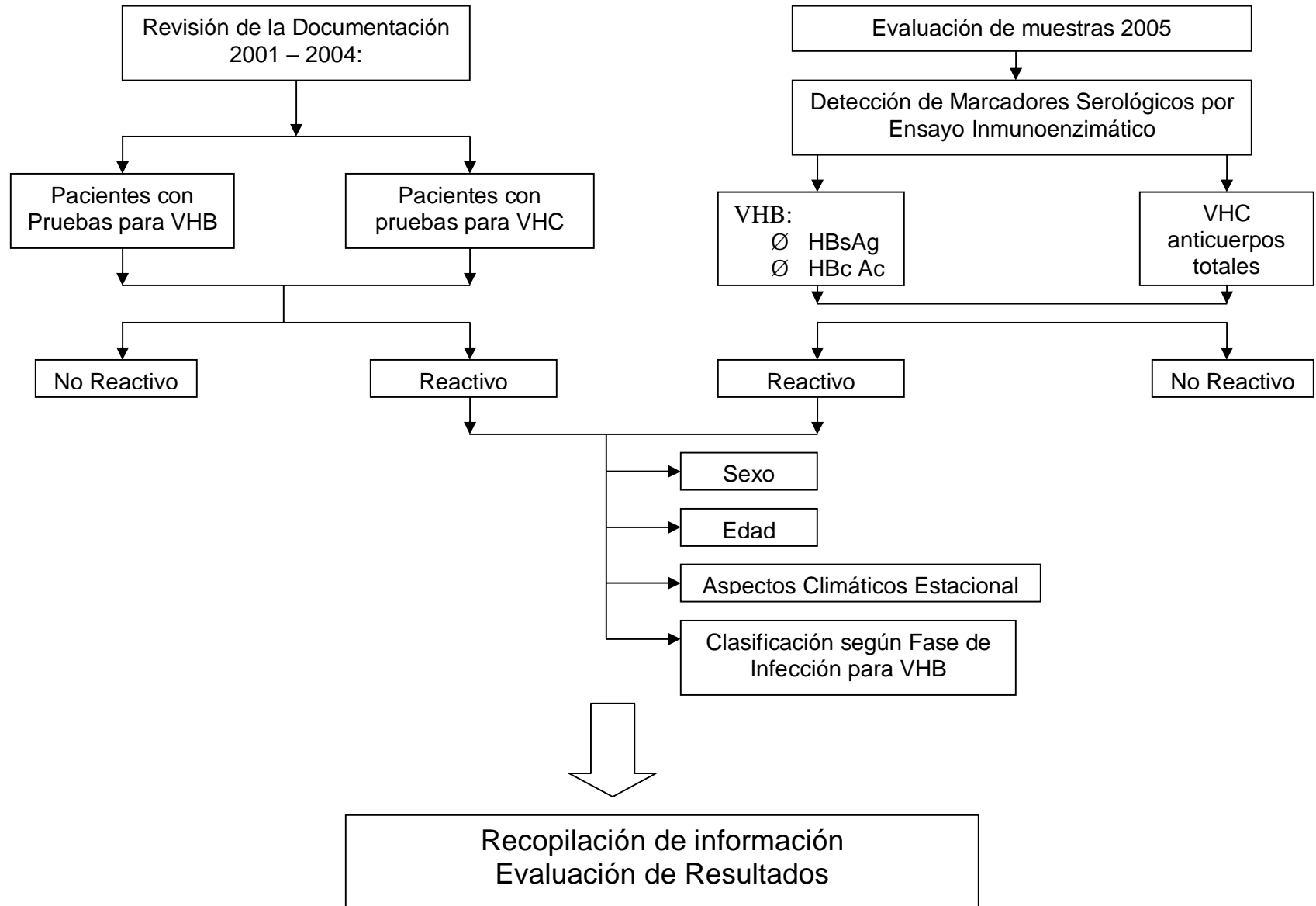
### **5.1 OBJETIVO GENERAL**

Establecer la seroprevalencia de virus de la Hepatitis B y C en términos de frecuencia porcentual, en pacientes que acuden al Laboratorio de Virología del Instituto SELADIS con diagnóstico clínico presuntivo de hepatitis de origen viral, mediante la utilización de marcadores serológicos.

### **5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Determinar la frecuencia de casos seropositivos para Hepatitis B y C por año.
- Determinar la seroprevalencia de Hepatitis B y Hepatitis C según sexo y edad.
- Determinar la frecuencia de casos de infección aguda y crónica en pacientes seropositivos para VHB según los marcadores serológicos estudiados (HBsAg , HBcAc).
- Establecer si existe relación entre la frecuencia de casos positivos y cambios climáticos estacionales.

## VI DISEÑO METODOLÓGICO



## **VII MATERIAL Y METODOS**

### **7.1 AMBIENTE DE TRABAJO**

El estudio se realiza en el laboratorio de Virología del Instituto de Servicios de Laboratorio de Diagnóstico e Investigación en Salud (SELADIS) que se encuentra ubicado en la zona de Miraflores de la ciudad de La Paz.

El laboratorio cuenta con las siguientes áreas de trabajo:

- Área 1: Detección de antígenos y anticuerpos virales
- Área 2: Aislamiento viral y extracción de genoma viral.
- Área 3: Preamplificación y extracción de productos
- Área 4: Actividades administrativas

### **7.2 POBLACIÓN EN ESTUDIO**

En el estudio se incluyeron 748 pacientes de 0 – 91 años con diagnóstico presuntivo de hepatitis viral que asistieron al laboratorio de Virología para diagnóstico correspondiente durante el periodo del 2001 al 2005. De los cuales 470 casos fueron evaluados frente a marcadores serológicos de la Hepatitis B y 278 casos evaluados para Hepatitis C. La población fue clasificada según edad, sexo y estaciones del año.

#### **7.2.1 OBTENCION DE LA MUESTRA**

Cinco mililitros de muestra de sangre venosa fue obtenida de acuerdo con normas estándar y de buenas prácticas de laboratorio. Las muestras fueron centrifugadas por 10 minutos a 1500 rpm para separar el suero, identificadas y conservadas a – 20 °C hasta el momento de su procesamiento.

### **7.3 DETERMINACION CUALITATIVA DEL ANTIGENO DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B (HBsAg)**

La determinación del antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B (HBsAg) se realizó por ensayo inmunoenzimático (ELISA) sándwich directo. Para esto los pocillos de microElisa utilizados están recubiertos con anticuerpo monoclonal anti-HBsAg que formará complejos inmunes con HBsAg presente en la muestra (muestra problema o sueros control) para permitir la determinación de HBsAg de modo específico se adicionó inmunoglobulina anti-HBsAg marcada con peroxidasa de rábano picante.

La formación de complejos inmunes (anti HBsAg - HBsAg – anti HBsAg) fue evidenciada con la adición del sustrato de la enzima peroxidasa, peróxido de hidrógeno y el cromógeno tetrametilbencidina. La peroxidasa luego de su reacción con el sustrato dio como producto la aparición de un color que en medio ácido se torno amarillo, cuantificable por espectrofotometría.

Como la interacción Ag - Ac es específica, la intensidad del color fue directamente proporcional a la concentración de HBsAg presente en el medio.

La muestra es reactiva si la lectura de absorbancia es mayor o igual al valor del umbral (promedio del control negativo mas 2 desviaciones estándar). Un resultado reactivo indica que la muestra analizada contiene HBsAg o un factor que no reacciona específicamente.

La muestra es no reactiva para HBsAg, si la lectura de absorbancia es menor al valor del umbral. Un resultado no reactivo indica que no contiene HBsAg o que lo contiene por debajo de los límites de detección del ensayo (0,05 UI/ml del instituto Paul Erlich).

### **7.3.1 CRITERIOS DE VALIDACIÓN DEL ANÁLISIS**

Para que el ensayo sea considerado valido la absorbancia media del control negativo debe ser mayor que 0,010 y menor que 0,050. La diferencia entre la absorbancia media del control positivo y la absorbancia media del control negativo debe ser mayor o igual a 0.500. Si un valor no estuvo dentro de los límites definidos fue descartado, si más de un valor no estuvo dentro de los límites definidos ,el análisis fue invalidado.

Todo valor de absorbancia que se encuentra entre +/- 10 % del valor umbral se encuentra en la zona gris, en este caso se recomienda repetir la prueba par confirmar el primer resultado.

### **7.4 DETERMINACION DE ANTICUERPOS ANTI HEPATITIS B CORE (HBcAc)**

La determinación se realizo por ensayo inmunoenzimatico de competición. Los anticuerpos en la muestra positiva compiten con el anticuerpo monoclonal por una cantidad fija de antígeno en la fase sólida.

Un HBcAg recombinante purificado cubre los micropozos. El plasma o suero del paciente fue adicionado a las microplacas junto con anticuerpo monoclonal de competición conjugado con Peroxidasa de rábano picante ( HRP).

Después de la incubación, los micropozos se lavaron para remover cualquier exceso del conjugado libre o del suero del paciente y se adiciono el cromógeno / sustrato.

En presencia de la enzima peroxidasa el sustrato da un producto coloreado, la intensidad del color es inversamente proporcional a la cantidad de anticuerpos anti HBcAg presente en la muestra. Por tratarse de un ensayo competitivo:

- La muestra es reactiva si los valores de absorbancia son  $< 1.0$  (valor de Cut - Off).
- Valores de absorbancia  $> 1.0$  (valor de Cut - Off) son no reactivos para anticuerpos Anti-Core del virus de la Hepatitis B.

#### **7.4.1 CRITERIOS DE VALIDACIÓN DEL ANÁLISIS**

Para que el ensayo sea considerado valido la absorbancia media del control negativo debe ser mayor que 1.000 a 450 nm de longitud de onda. La absorbancia media del control positivo debe ser menor a 0.100. Si un valor no esta dentro de los limites definidos fue descartado, si más de un valor no esta dentro de los limites definidos, el análisis fue invalidado.

#### **7.5 DETERMINACION DE ANTICUERPOS ANTI-VHC**

La determinación de anticuerpos Anti-VHC se realizo por ensayo inmunoenzimático de captura. Para esto los anticuerpos en la muestra son capturados por una cantidad fija de antígenos específicos presentes en la fase sólida.

Los micropozos son cubiertas con antígenos específicos para VHC que derivan de la región “core” y “NS” que codifican regiones conservadas y determinantes inmunodominantes del antígeno ( Core, NS3, NS4 y NS5).

Si en la muestra existen presencia de anticuerpos Anti-VHC estos son capturados por el antígeno. Después de un proceso de lavado para eliminar posibles excesos de anticuerpos, se incubaron con anticuerpos Anti Inmunoglobulina humana (Ig G/Ig M) marcados con la enzima peroxidasa (HPR) luego de esto, la formación de complejos fue revelada por la adición de la mezcla sustrato / cromógeno que genera la señal óptica que es proporcional a la cantidad de anticuerpos Anti-VHC presente en la muestra. La interpretación consiste:

- Una muestra es reactiva para anticuerpos Anti-VHC, si el valor de la absorbancia de la misma es  $> 1.2$  (valor de Cut - Off).

- Una muestra es no reactiva para anticuerpos Anti- VHC, si el valor de la absorbancia de la misma es  $< 1.0$  (valor de Cut - Off).

### **7.5.1 CRITERIOS DE VALIDACIÓN DEL ANÁLISIS**

La absorbancia media del control negativo debe ser menor que 0.200 a 450 nm. La absorbancia media del control positivo debe ser mayor 0.800 a 450 nm. Si un valor no esta dentro de los limites definidos habrá que descartarlo, si más de un valor no estas dentro de los limites definidos, el análisis no es válido.

### **7.6 CONTROL DE CALIDAD**

El control de calidad para los tres análisis fue realizado en base a los siguientes parámetros:

- Controles primarios del kit comercial, analizando cada vez la validez y precisión de los resultados a través de lecturas de absorbancias.
- Controles secundarios, empleando suero de reactividad conocida de la seroteca del laboratorio. Estos se consideran controles externos que fueron evaluados por lo menos una vez para verificar la reproducibilidad de los resultados.

Mensualmente se realizan curvas de control de calidad (Shewart Jennings Levy) que muestran la repetibilidad de los controles negativos y positivos, determinando si esta se encuentra dentro de  $\pm 2$  DS del promedio de control negativo o positivo obtenido. De encontrarse los resultados dentro de los parámetros establecidos recién son considerados suficientemente aceptables. Las absorbancias obtenidas de los controles negativos y positivos fueron traspasadas a este tipo de curvas, las cuales se observan en la parte de resultados (Figuras 11 al 16) que nos permite determinar el grado de repetibilidad de nuestros datos, esta curva contiene un promedio de controles negativos o positivos con dos intervalos de  $\pm 2$  DS, si la absorbancias obtenidas de nuestros controles se encontraban dentro de estos dos parámetros el resultado se contaba como válido, este a la vez nos permite determinar que tenemos un buen grado de reproducibilidad de nuestros datos obtenidos.

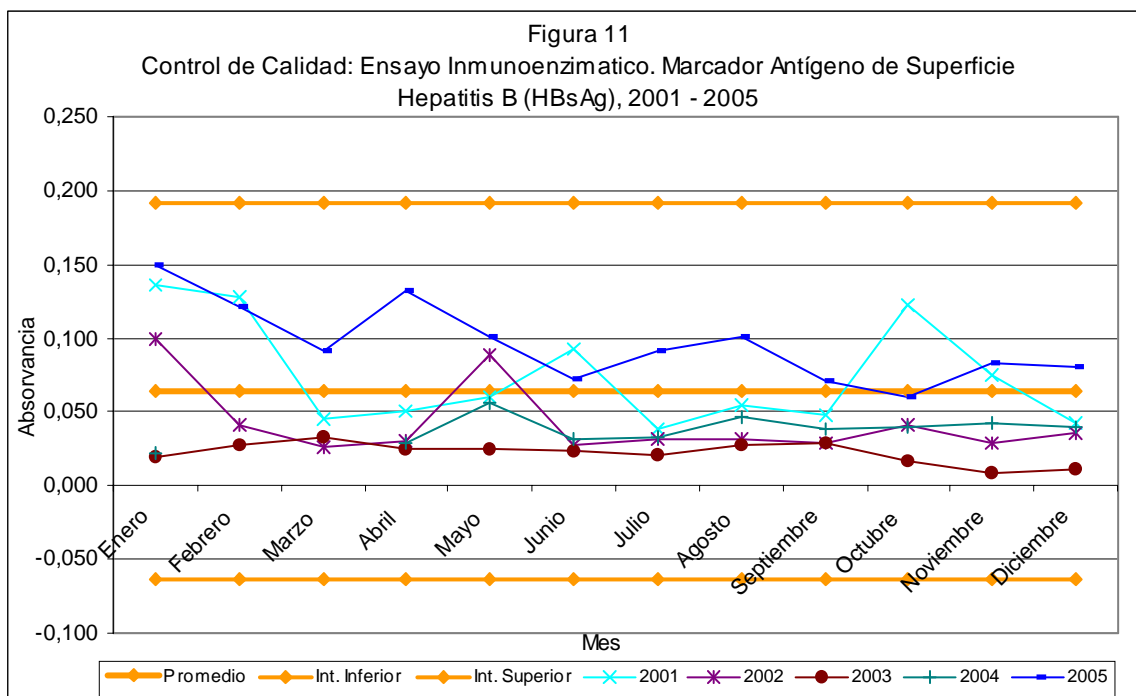
Una vez que nuestros datos fueron colocados dentro de esta curva se pudo constatar que la reproducibilidad del ensayo se realizo de forma adecuada y que no existe alta repetibilidad porque nuestros datos se encontraban dentro de los parámetros establecidos.

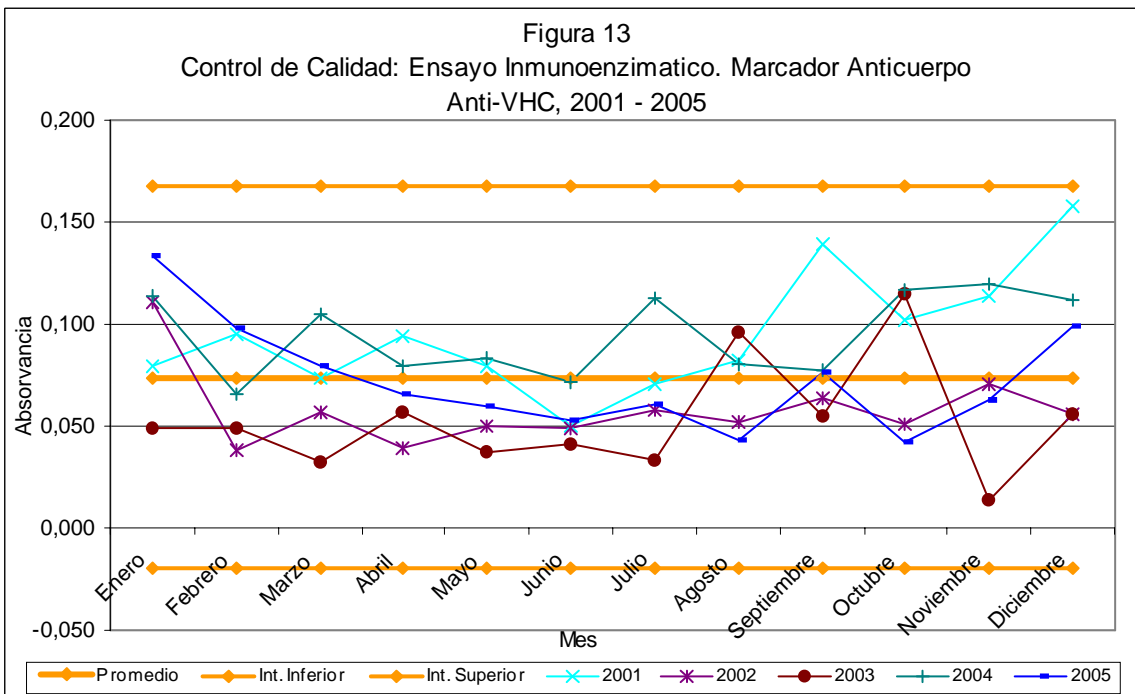
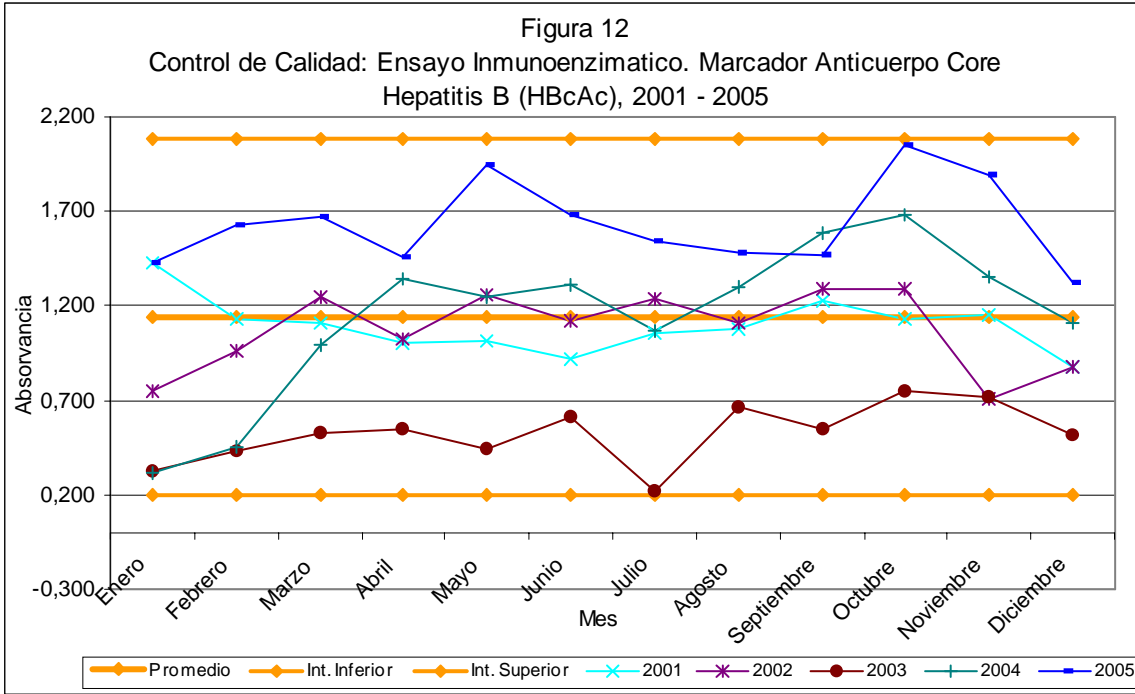
## VIII RESULTADOS

### 8.1 CURVAS DE CONTROL DE CALIDAD DE HEPATITIS B (HBsAg, HBcAc) Y HEPATITIS C

#### 8.1.1 CONTROL NEGATIVO

Las Figuras 11, 12 y 13 muestran los controles de calidad negativos de la Hepatitis B y C.

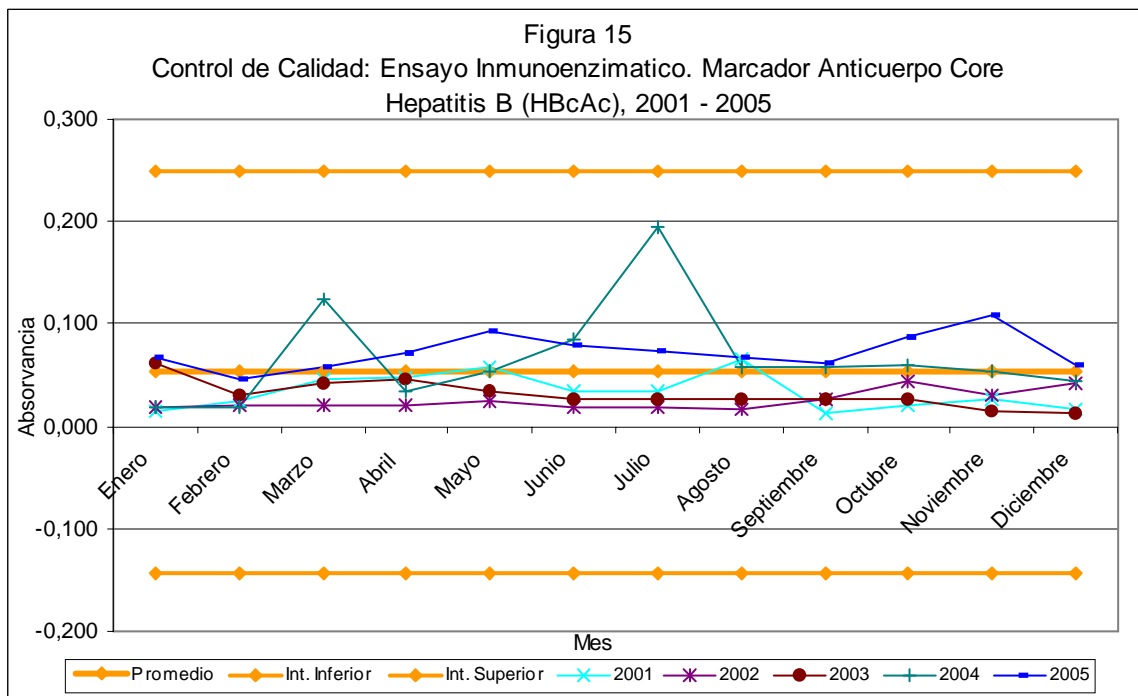
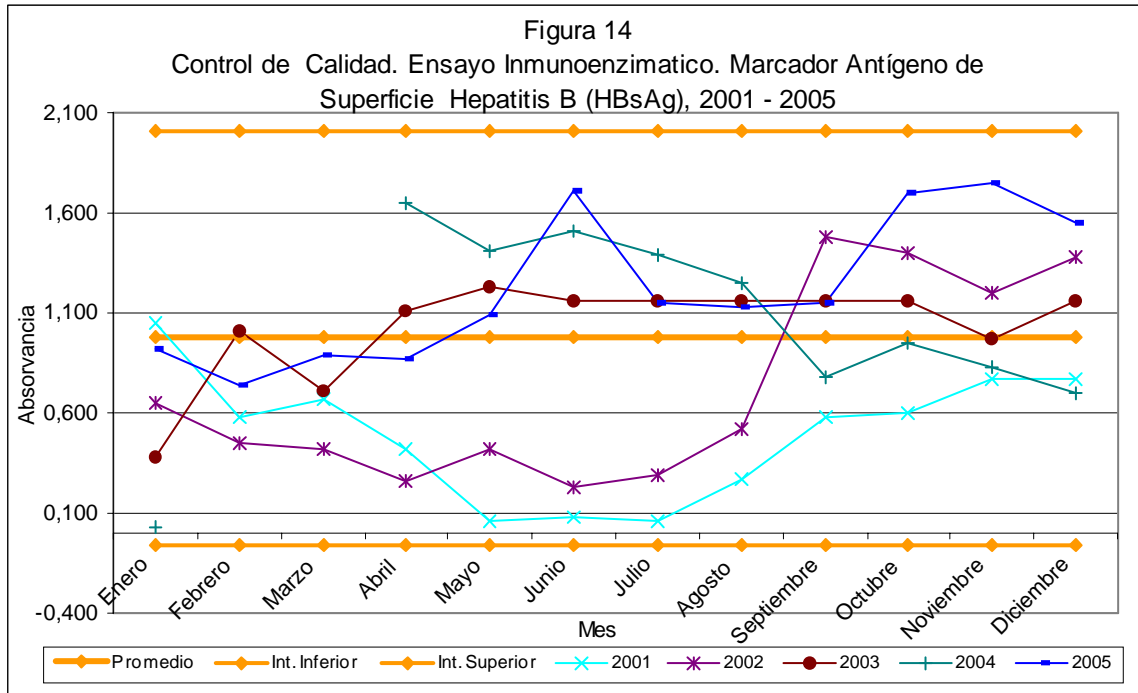


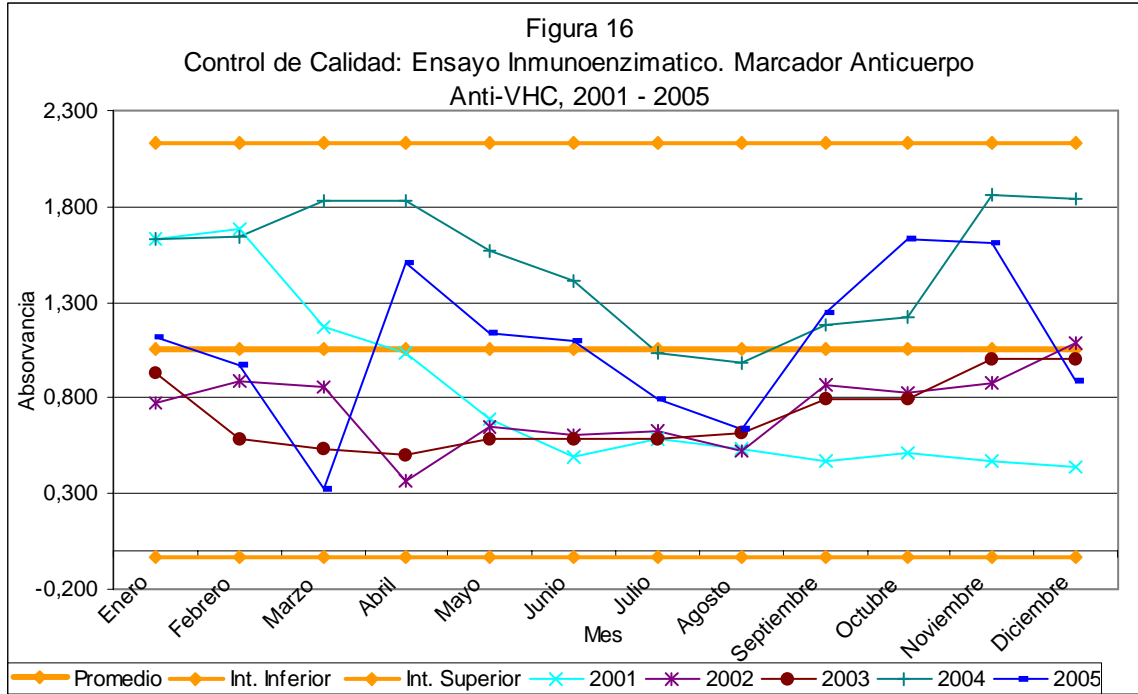




### 8.1.2 CONTROL POSITIVO

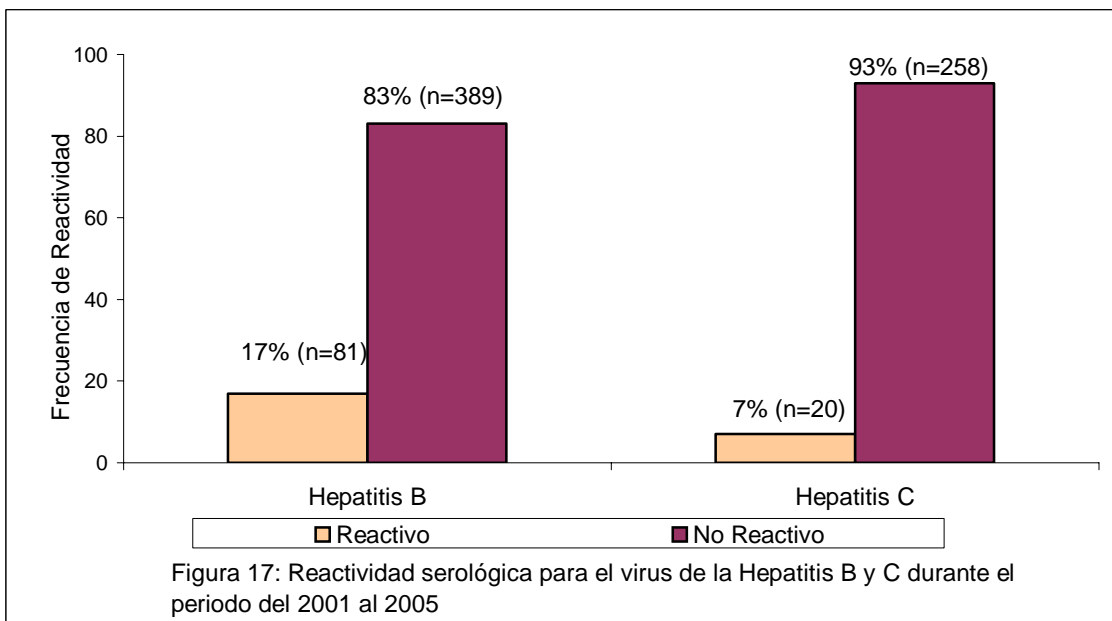
Las Figuras 14, 15 y 16 muestran los controles de calidad positivos de la Hepatitis B y C.





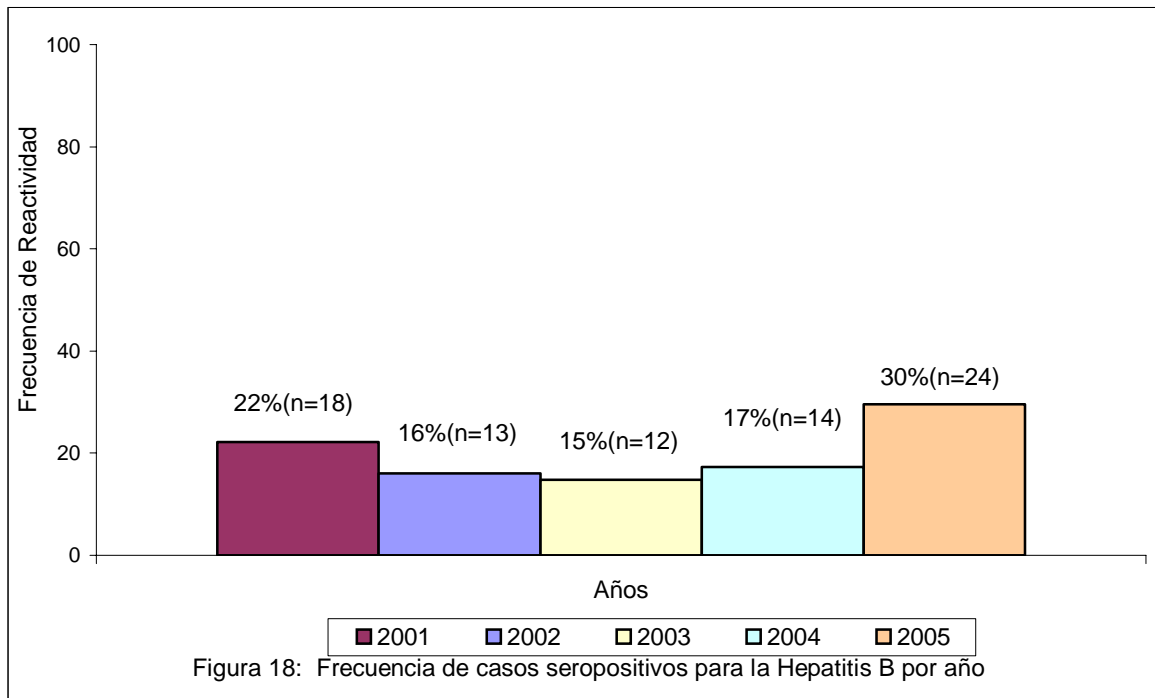
## 8.2 POBLACIÓN TOTAL EN ESTUDIO

De la población total analizada 470 pacientes fueron analizados para Hepatitis B y 278 para Hepatitis C. La frecuencia de seroprevalencia durante los últimos cinco años para Hepatitis B fue de 17% (81 pacientes) y 7% (20 pacientes) para Hepatitis C (Figura 17)

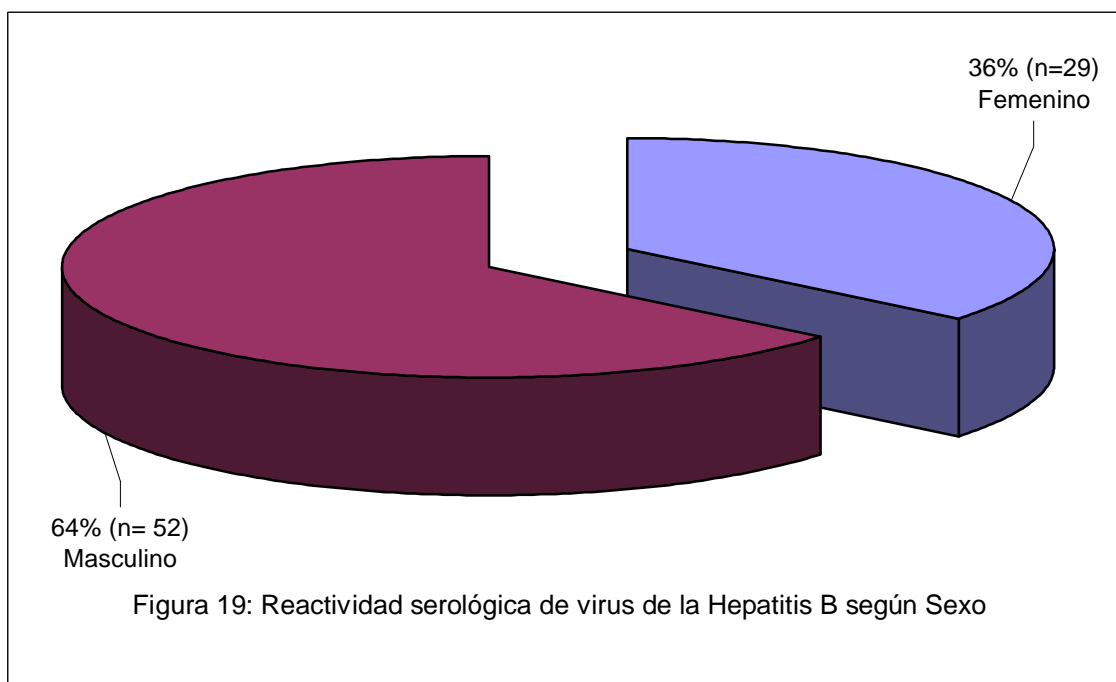


### 8.3 REACTIVIDAD PARA VIRUS DE LA HEPATITIS B

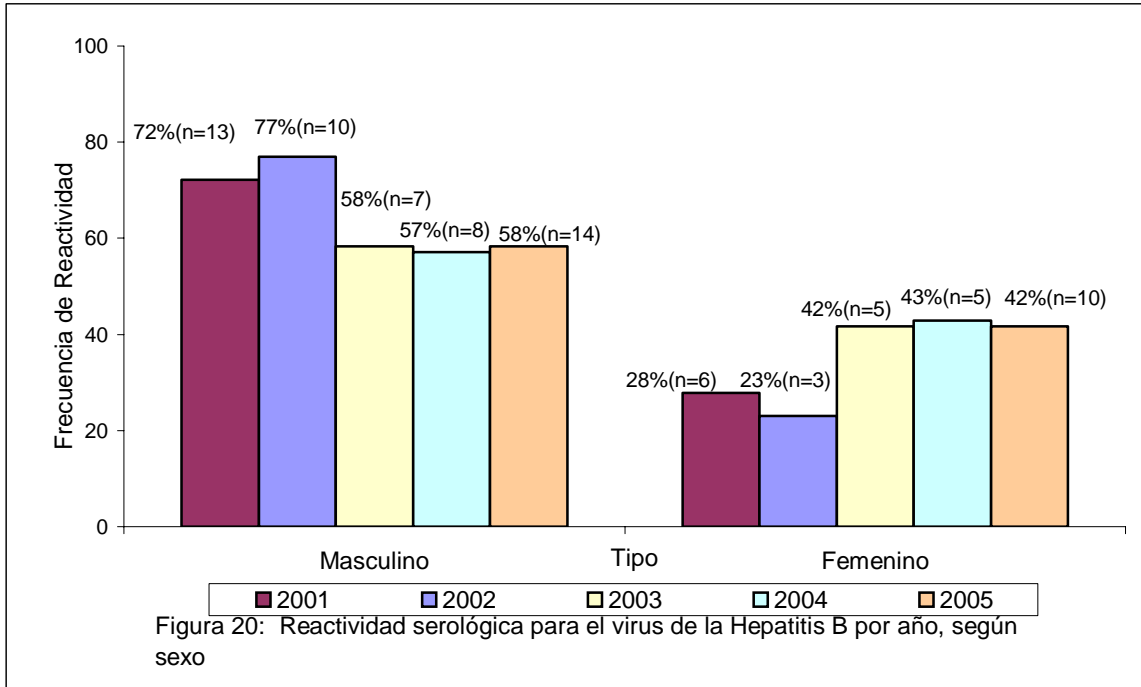
Los años 2001 y 2005 presentaron mayor frecuencia de reactividad para la Hepatitis B (Figura 18). El 22% (18 pacientes) fueron reactivos para el 2001 y 30% (24 pacientes) para el 2005.



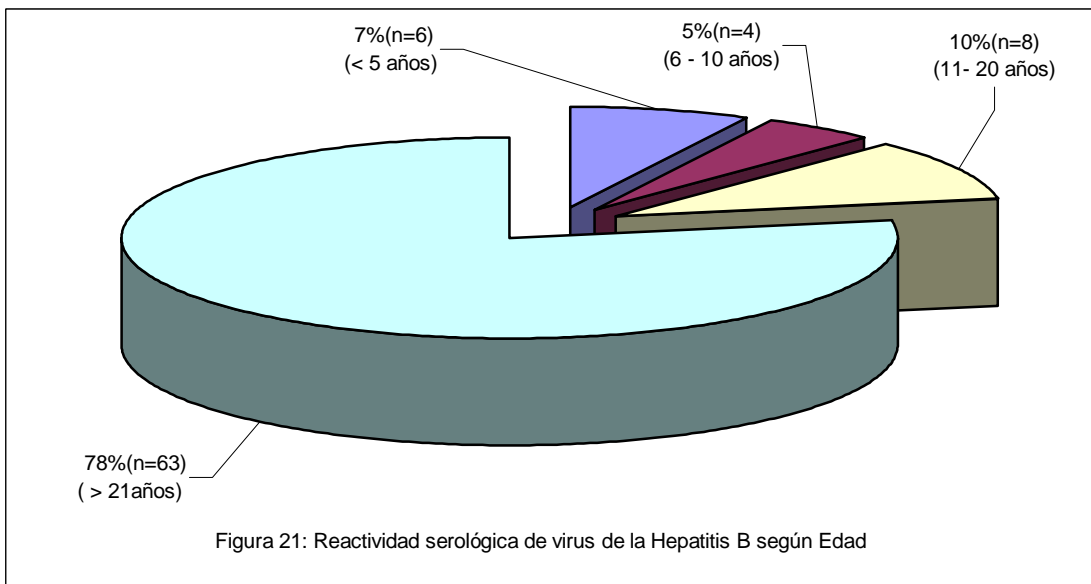
El análisis de seropositividad según sexo muestra que de los 81 casos reactivos el 64% (52 pacientes) corresponde al sexo masculino (Figura 19).



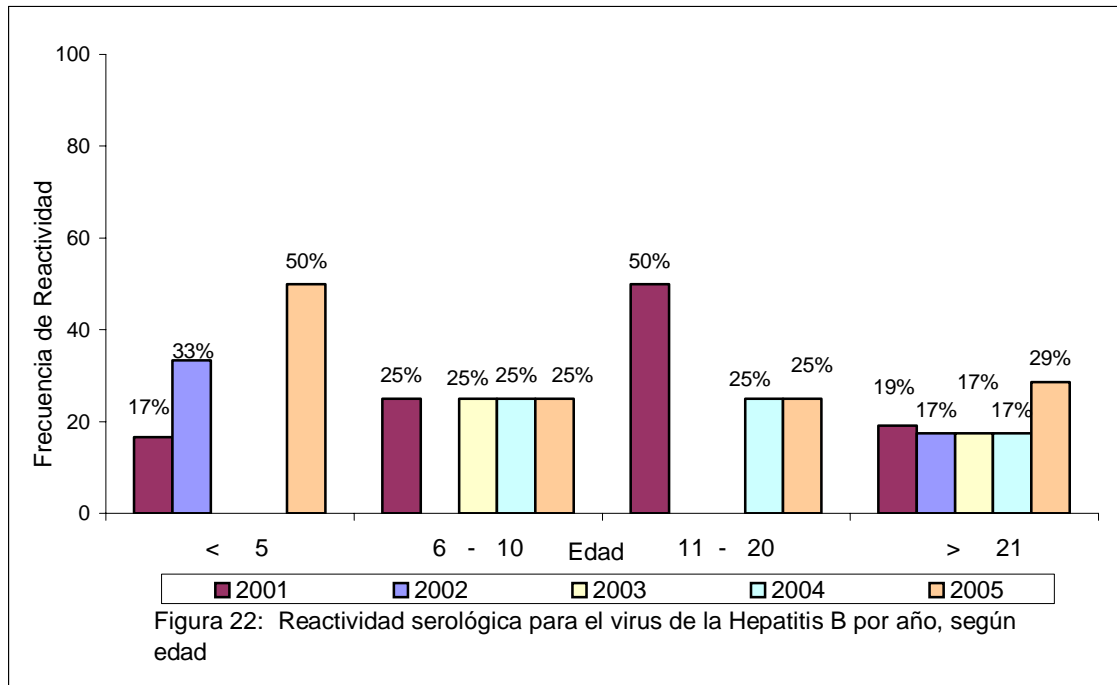
El análisis según sexo muestra una tendencia mayor de seroreactividad del sexo masculino (Figura 20).



Independiente del sexo, la distribución de casos reactivos según edad es más frecuente en pacientes mayores a los 21 años (78%) (Figura 21).



La distribución de casos seropositivos según edad mantiene una misma constante los 5 años de estudio, observando mayores casos en pacientes mayores a 21 años (Figura 22).



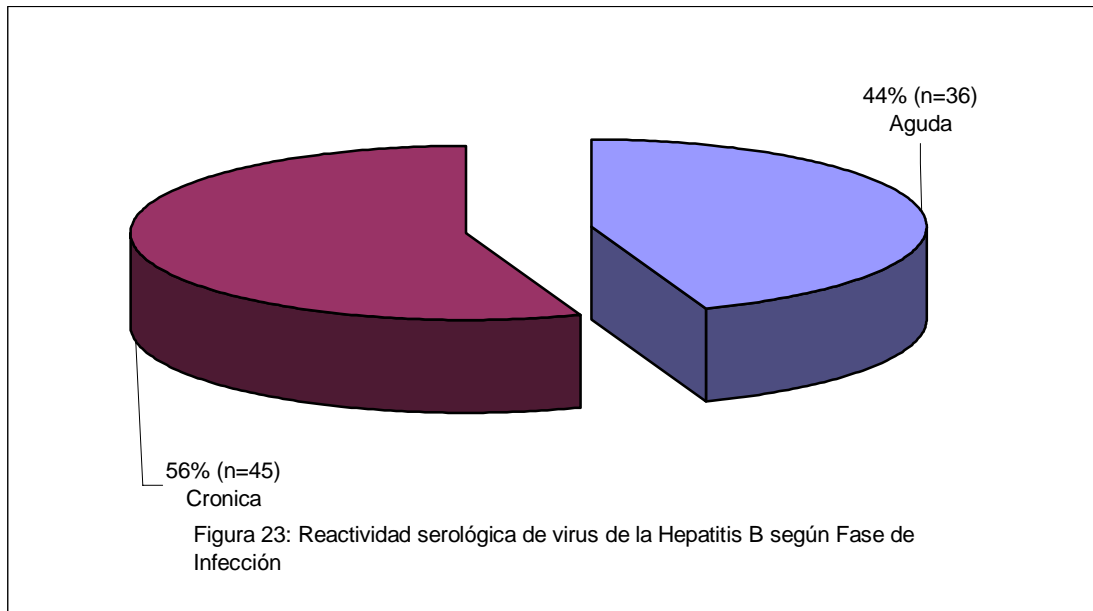
De acuerdo a la reactividad de los marcadores serológicos de Hepatitis B se definió dos perfiles serológicos que determinaron la fase de infección, como se detallada en el Cuadro 2.

**Cuadro 2**  
**Fase de Infección de acuerdo a los Perfiles Serológicos estudiados**

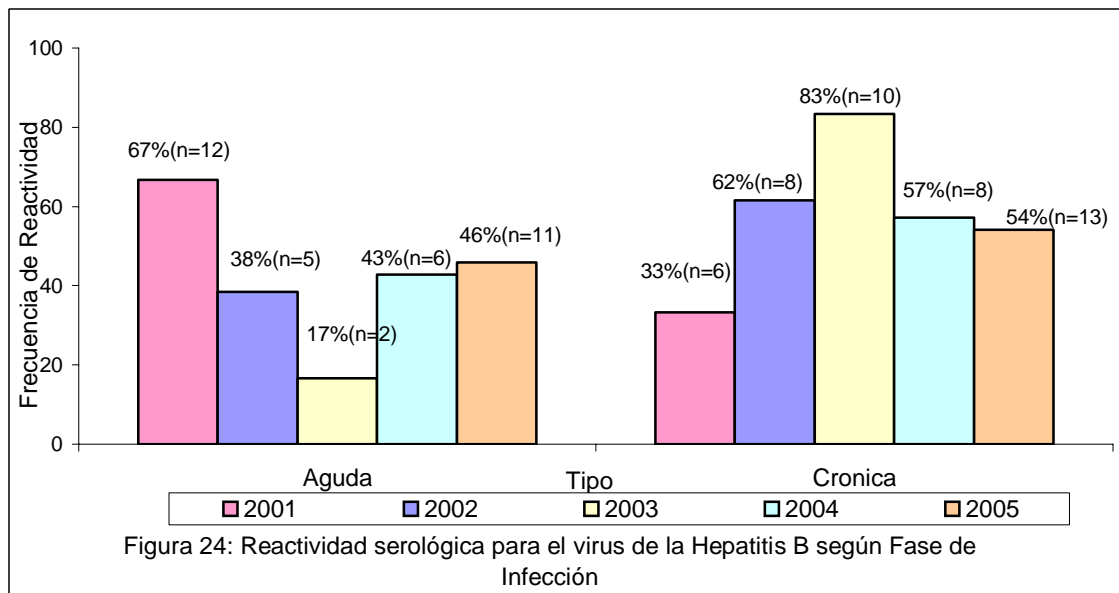
PERFILES SEROLÓGICOS	HBsAg - HBcAc	HBsAg - HBcAc	HBsAg - HBcAc
Fase Aguda	R - NA	R - NR	R - R
Fase Convaleciente o Crónica	NA - R	NR - R	

Donde: R : Reactivo  
 NR : No Reactivo  
 NA : No analizado

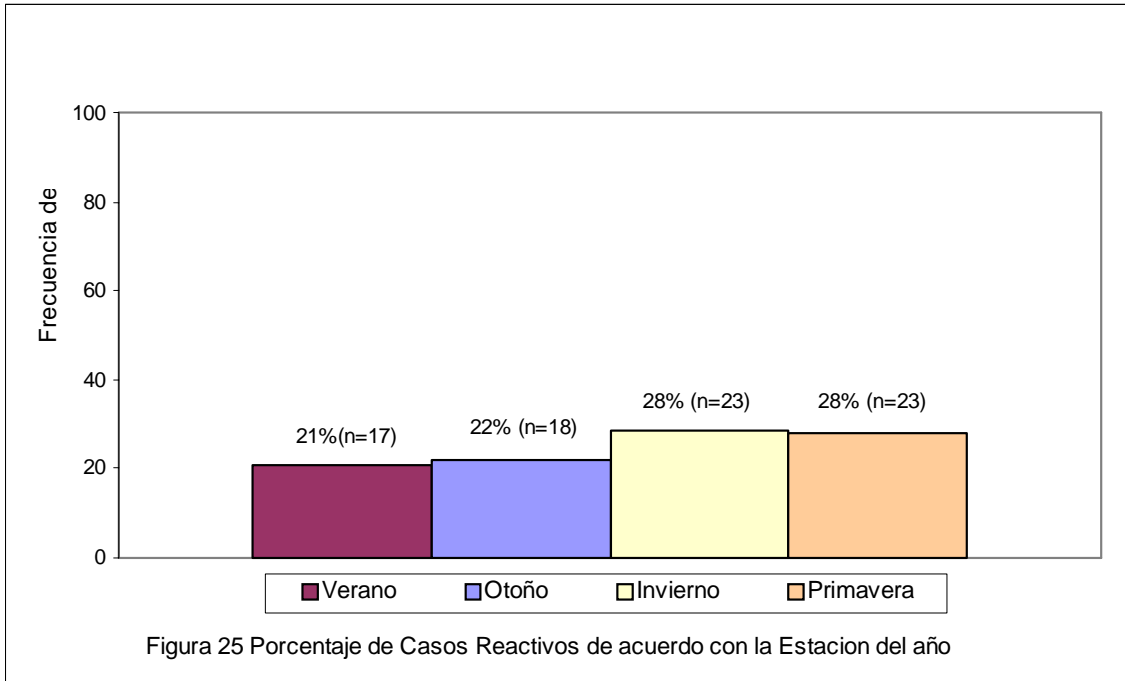
La clasificación de acuerdo a los perfiles serológicos establecidos, permitió diferenciar pacientes con infección aguda y crónica (Figura 23). El 56 % (45 pacientes) cursa con una fase crónica o convaleciente y el 44 % (36 pacientes) con una fase aguda. La frecuencia de seropositividad según marcadores estudiados se presenta en el Anexo 1.



En comparación con los casos agudos la frecuencia de casos crónicos es mayor durante los años en estudio. A excepción del 2001 donde se presentan mayores casos agudos (Figura 24)

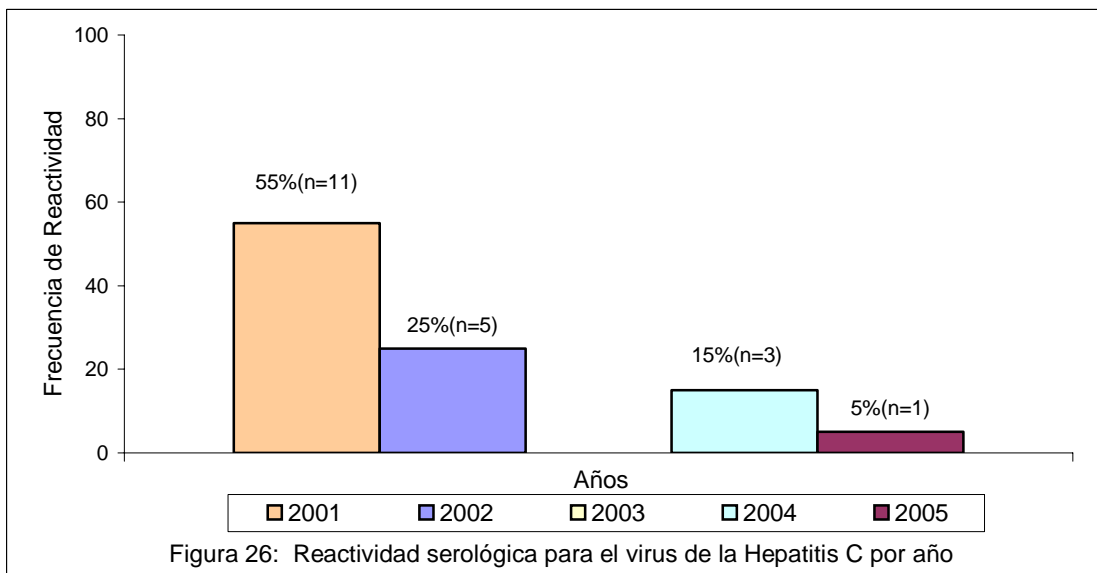


La evaluación de la frecuencia de reactividad según la estación del año para el virus de la Hepatitis B muestra una distribución de porcentaje de casos mayores en invierno y primavera (Figura 25).

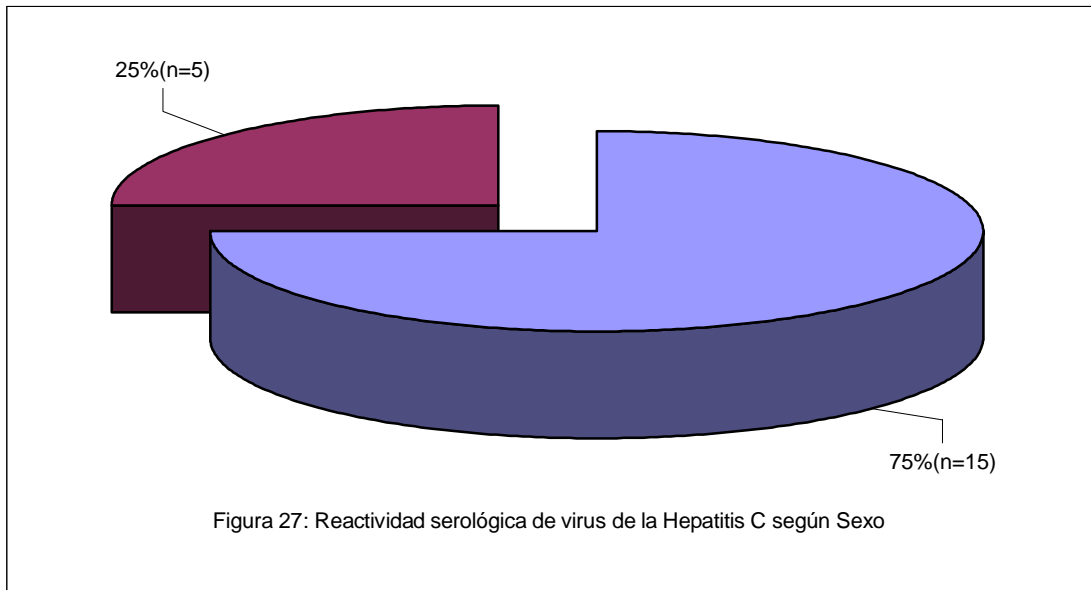


#### 8.4 REACTIVIDAD PARA VIRUS DE LA HEPATITIS C

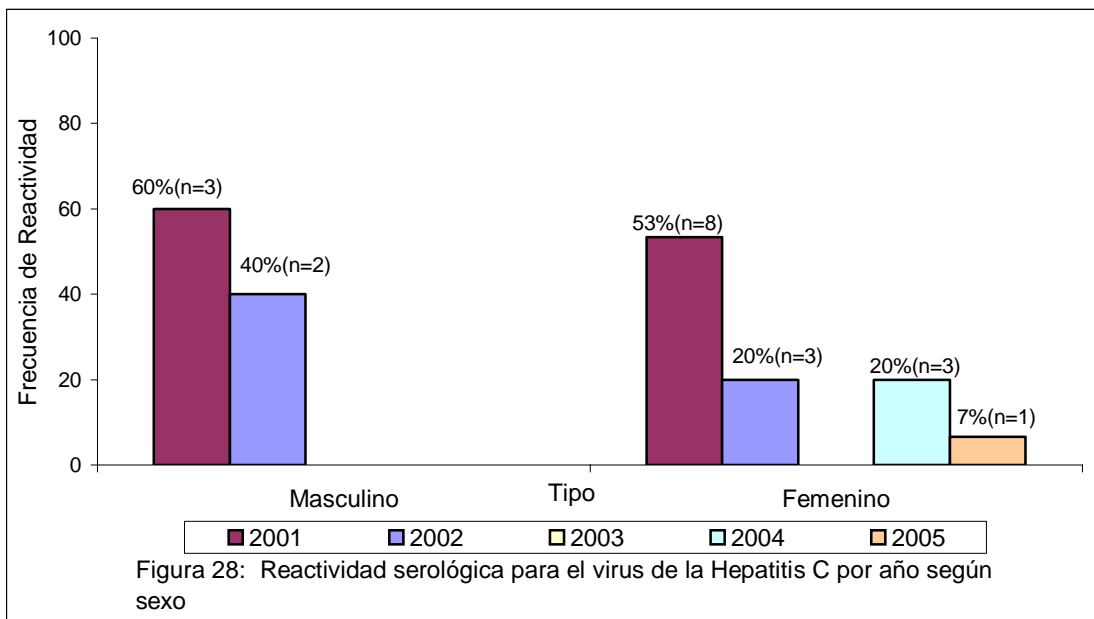
La frecuencia de seropositividad fue mayor el año 2001, presentando 55% (11pacientes) con reactividad para anticuerpos totales (Ig G/IgM) anti-Hepatitis C; se observo un descenso notable los demás años en estudio (Figura 26).



De los 20 casos reactivos, el 75% corresponde al sexo femenino y el 25% al género masculino. (Figura 27).

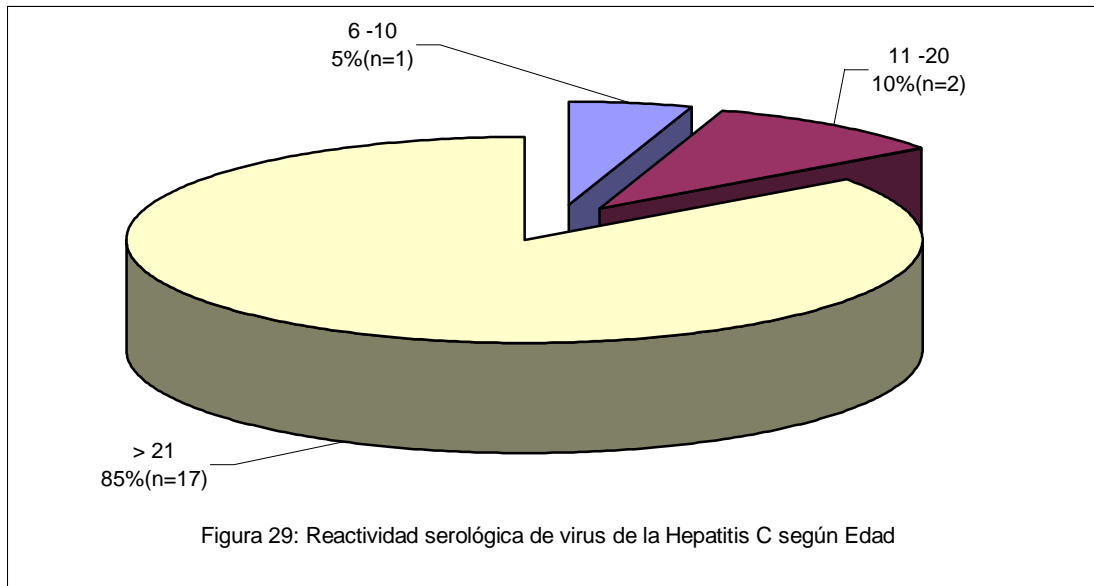


El análisis según sexo muestra una tendencia mayor de seropositividad del sexo femenino (Figura 28).

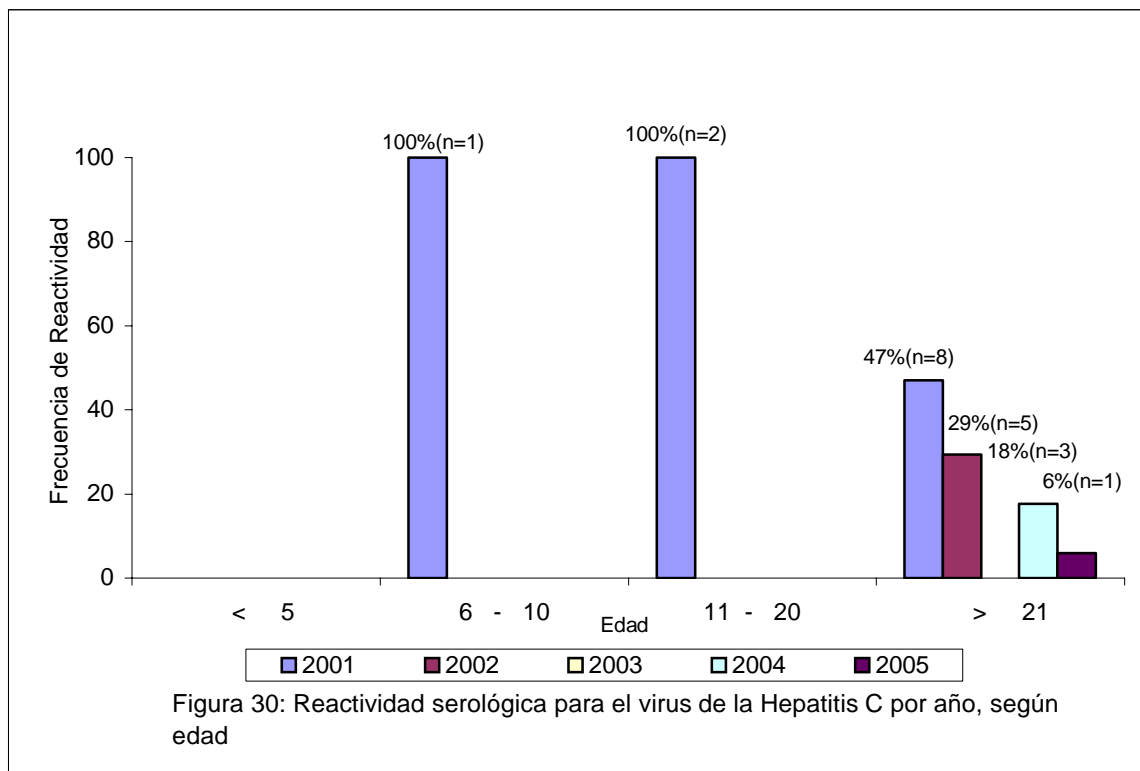




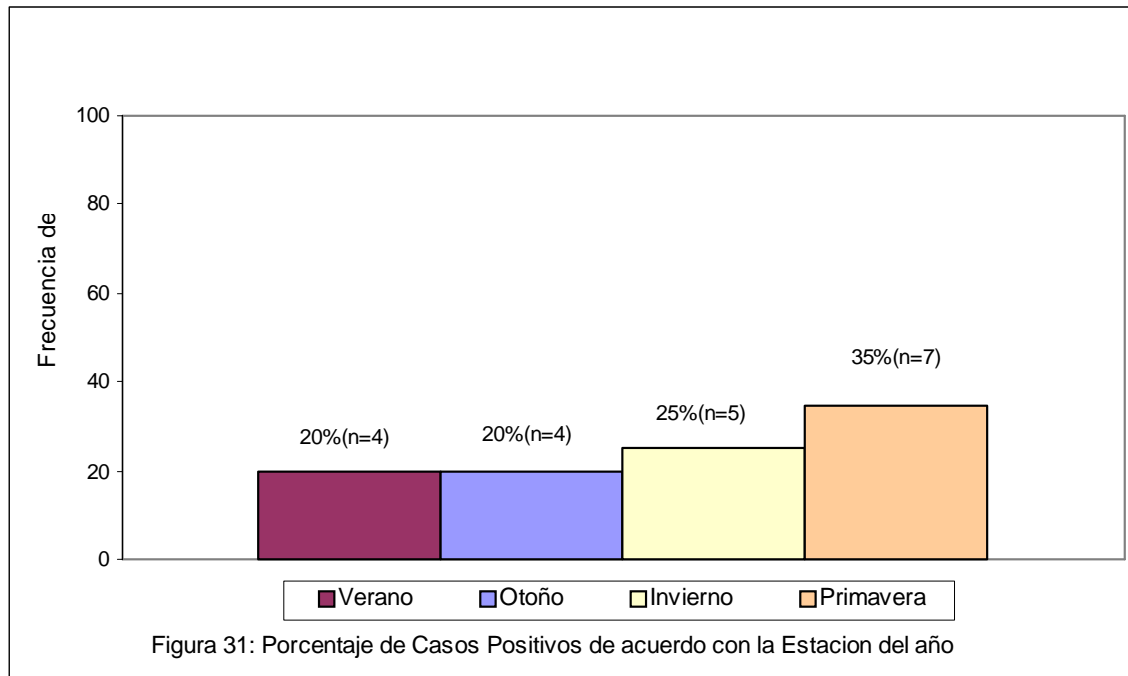
Al igual que en la Hepatitis B, la mayor frecuencia de casos seropositivos para Hepatitis C se presenta en mayores a 21 años (85%) (Figura 29).



La distribución de casos seropositivos por año según edad, muestra mayores casos de pacientes mayores de 21 años (Figura 30).



La evaluación de frecuencia de reactividad según la estación del año para el virus de la Hepatitis C muestra una distribución de casos mayores en primavera (Figura 31).



## IX DISCUSIÓN

El presente estudio tiene el objetivo de dar a conocer la importancia que tiene la realización de estudios epidemiológicos para establecer mejores medidas para el diagnóstico, seguimiento y prevención de ambas infecciones <sup>25</sup> La población total en estudio cuenta con un universo de 748 casos con diagnóstico clínico de hepatitis viral entre 0 a 91 años de edad.

Los métodos serológicos utilizados para la detección de marcadores de VHB y VHC se basan en la tecnología del inmunoensayo enzimático ELISA que son utilizados en forma rutinaria para el diagnóstico de estas infecciones y el tamizaje en Bancos de Sangre <sup>23</sup>. En los últimos años las técnicas inmunoenzimáticas han mejorado su grado de sensibilidad y especificidad, contando con ensayos de tercera y cuarta generación que permite mejorar el proceso de detección antígeno y/o anticuerpo y disminuir los periodos ventana <sup>30</sup>.

En un estudio en Estados Unidos<sup>26</sup> se determinó los niveles de la enzima alanina aminotransferasa (ALT) para determinar el daño hepático en más de 6.000 varones y mujeres. Solo el 4% de los participantes sin infección por los VHB y/o VHC presentaban niveles elevados de ALT, encontrándose entre los infectados por el virus de la Hepatitis B una proporción del 11% y entre los infectados por el virus de la Hepatitis C el 31%, además se observó que el consumo de alcohol o de tabaco duplicaba el riesgo de daño hepático, lo que nos permite confirmar la necesidad de realizar un monitoreo completo de los pacientes <sup>26, 29</sup>.

De los 748 casos con serología para VHB y VHC, el 14% (101 pacientes) presentaron reactividad para alguno de los marcadores estudiados, observándose un número mayor de casos para el virus de la Hepatitis B con un 17% (81 pacientes) y 7% (20 pacientes) para el Virus de la Hepatitis C. La posibilidad de adquirir la infección por el virus de la Hepatitis B es mayor que el virus de la Hepatitis C, cifras similares a estudios en otros países como Venezuela y España donde todavía el VHC no penetran en la población estudiada, refleja una situación próxima al concepto de baja endemia <sup>7, 8, 10</sup>.

En pacientes infectados con VHB encontramos a lo largo de los cinco años en estudio un notable incremento en el número de casos seropositivos por lo que es probable que las condiciones socioeconómicas desfavorables y el hacinamiento tengan un importante papel en la transmisión. Estudios similares realizados en Perú donde evidenciaron que las personas con historias de relaciones sexuales sin precaución tuvieron 6 a 5 veces mayor probabilidad de infección por el VHB <sup>9, 25, 28</sup>.

Al mismo tiempo el presente estudio permitió establecer que existe un porcentaje relativamente mayor de pacientes reactivos del sexo masculino para el VHB, diferentes estudios socioculturales permiten establecer que este grupo presenta mayor riesgo de contagio debido a llevar una vida sexual promiscua, rechazo al uso de método profiláctico y abuso del alcohol; dichos patrones de vida determinan al sexo masculino como un grupo de mayor riesgo de infección por VHB y malos pronósticos de la infección <sup>28, 29, 30</sup>.

Según el análisis por edades, la prevalencia de la infección fue baja en edades intermedias y niños, es decir en pacientes de 0 a 20 años mientras que el 78% de los pacientes con reactividad positiva eran mayores a 21 años. Lo que nos permite evidenciar que el diagnóstico presuntivo del médico está bien orientado, debido a que la mayoría de pacientes que vienen

con una orden médica para la determinación de marcadores de hepatitis B y C son mayores de 21 años; debemos tener en cuenta que este grupo pertenece a la fuerza productiva de la población <sup>27, 28, 30</sup>. Sin embargo es importante no descuidar ciertos casos de pacientes menores de 20 años que pueden presentar algún tipo de riesgo de infección de hepatitis B y/o C, tales como cirugías, trasplantes, transfusiones, hemodiálisis, donde se recomienda la vacunación como método preventivo <sup>5, 23, 25, 29</sup>.

De acuerdo a los marcadores de fase de infección para Hepatitis B se presentaron mayor número de casos seropositivos en fase crónica o convaleciente. Es importante señalar la necesidad de realizar un seguimiento de todos los casos seropositivos por un periodo largo de tiempo o de por vida <sup>8, 29, 30</sup>. Sin embargo un número considerable de pacientes seropositivos no asumen su estado con la seriedad e importancia necesaria descuidando el tratamiento lo que determina la evolución a patologías tales como cirrosis o carcinoma hepatocelular y consecuentemente la muerte <sup>9, 25, 29</sup>.

La característica más notable de las infecciones por VHC es su capacidad para persistir aun en presencia de una buena respuesta inmune humoral y celular, debido a la alta tasa de mutaciones que facilita los mecanismos de escape como la elevada producción de viriones <sup>6, 11, 15</sup>. Según nuestro estudio se encontró un número mayor de pacientes infectados con el VHC el año 2001 observándose un descenso notable a lo largo de los cinco años. Esta disminución puede deberse al uso de mejores técnicas laboratoriales que permiten un mejor tamizaje en los Bancos de Sangre <sup>21, 22, 23</sup>. De 20 pacientes reactivos se encontró un número mayor de casos reactivos en el sexo femenino con un 75% (15 Pacientes), este resultado puede estar relacionado a una mayor frecuencia de cirugías y transfusiones en mujeres en etapa gestacional, debido a que la vía principal de transmisión es hematógica o por contacto con materiales quirúrgicos contaminados <sup>19</sup>.

El virus de la Hepatitis C no se transmite por vía sexual, según un estudio Canadiense realizado en varones que mantienen relaciones homosexuales no se ha demostrado ningún caso, las personas que se contagiaron durante el seguimiento eran consumidores de drogas intravenosas con una tasa de infección de 0,38%. Al igual que el VHB el 85% de los pacientes con reactividad positiva para el VHC son mayores de 21 años <sup>21, 22, 23</sup>.

En Europa, EUA y Japón se ha descrito una prevalencia de anti-VHC en población abierta entre 0,5 y 1,5%. En poblaciones obstétricas se informan prevalencias de anti-VHC del 1,9% en Puerto Rico y 2,8% en Italia. Existe un mayor riesgo en trabajadores de la salud del 1,23% en Perú. Los índices de seroprevalencia presentados son superiores a los reportados en estudios similares en otros países, esto debido a que no se trabajó con una población abierta, sin embargo dichos valores son representativos para la población en general, por tratarse de pacientes del área urbana, donde se encuentran representados todos los estratos sociales, con las mismas características socioculturales de la población en general.<sup>21, 22, 23</sup>

No se pudieron hallar asociaciones entre la prevalencia del VHB y VHC y la residencia en áreas metropolitanas o en alguna región geográfica en particular, ya que todos los pacientes en nuestro estudio provienen de áreas urbanas. En relación con aspectos climáticos estacionales no encontramos una dependencia estacional en ninguno de los virus estudiados.

La mayoría de estudios realizados por otros países han sido con personas que ya han desarrollado la enfermedad, pero pueden haber muchos que a pesar de estar infectados no reciben asistencia médica. De esta manera la prevalencia del VHB y VHC puede estar en aumento, considerando además que otros de los factores más fuertemente asociados al riesgo de infección es el uso de drogas de abuso y conductas sexuales de alto riesgo<sup>5, 7, 23</sup>.

El presente estudio permitió evaluar datos sobre la prevalencia de ambas infecciones con los que pretendemos difundir esta información para que se puedan establecer medidas educativas como las realizadas en otros países, donde se cuente con información acerca de los mecanismos de transmisión, factores de riesgo y complicaciones, dirigidos a grupos de riesgo y población en general, esto con el objetivo de evitar la propagación de la infección<sup>10</sup>.

## **X CONCLUSIONES**

Mediante el estudio se estableció una seroprevalencia de 17% (n = 81) para Hepatitis B y 7 % (n = 20) para Hepatitis C en pacientes con diagnóstico clínico presuntivo de hepatitis viral.

- Se presentó mayor frecuencia de casos seropositivos para VHB y VHC los años 2005 y 2001 respectivamente. Los resultados reportados demuestran un claro incremento de casos reactivos para VHB por año, mientras que para VHC se observa un descenso.

- En relación al sexo, 64% de los casos reactivos para alguno los marcadores de VHB corresponden al sexo masculino; mientras que el 75% de los casos reactivos para VHC pertenecen al sexo femenino.
- La frecuencia de seropositivos para VHB y VHC según edad, demuestra que el 78% y 85% respectivamente, corresponden a pacientes mayores de 21 años.
- La frecuencia de pacientes seropositivos para VHB en fase aguda fue del 44% (n=36) y del 56% (n=45) en fase crónica.
- En relación con aspectos climáticos estacionales no encontramos dependencia estacional en ninguna de las infecciones evaluadas.

## **XI EN PERSPECTIVA**

La revisión bibliográfica realizada y los resultados encontrados evidencian la necesidad de desarrollar estudios complementarios, los cuales tomen en cuenta las directrices mencionadas posteriormente:

- Complementar el perfil serológico para evaluación del pronóstico de la infección.  
Para virus de la Hepatitis B:
  - Marcadores de replicación viral como anticuerpos anti-antígeno de superficie (HBsAc), antígeno e (HBeAg), anticuerpos anti-antígeno e (HBeAc) y amplificación del genoma de VHB mediante pruebas moleculares cualicuantitativas.
- Para virus de la Hepatitis C:
  - Detección del material genético (RNA viral) de VHC mediante la técnica de Reacción en cadena de la polimerasa reverso transcriptasa (RT – PCR), herramienta indispensable para el diagnóstico confirmatorio y seguimiento.
- Correlación con estudios que incluyan pruebas de funcionalidad hepática, como ser transaminasas (ALT/AST), fosfatasa alcalina, bilirrubina, albumina, tiempo de

PROTROMBINA. Las mismas permitirán establecer el grado de daño hepático causado por la infección y la eficacia del tratamiento.

- Estudios en poblaciones de riesgo: pacientes hemodializados, transplantados, usuarios de drogas intravenosas, hemofílicos, mujeres embarazadas, personas con múltiples parejas sexuales, homosexuales, internos de instituciones de pacientes mentales o prisiones y trabajadores de la salud.

## BIBLIOGRAFÍA

1. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, *Hepatitis*, www. Tuotromedico. Com/ Temas/ hepatitis. Htm.
2. RODRÍGUEZ Acosta, Carmen. "Actualización sobre Hepatitis Viral". *Rev. Cubana Med Gen Integr* 2005;16(6):574-85.
3. JAWETZ, Ernest.; "*Microbiología Medica*". 18ªEd. Edit. Manual Moderno. México.2005
4. ZUNINO. M, Enna.; "*Epidemiología de la Hepatitis B en Chile y Esquemas de Vacunación en Latinoamérica*". *Rev Chil Infect* (2005); 19 (3): 140 –155, [www.hepatitis.cl/hbv.htm](http://www.hepatitis.cl/hbv.htm)
5. MANTEROLA Carlos D., Sergio Muñoz N., Ciro Calderon M., *Hepatocarcinoma. Descripción de Características Clínicas Serificadas en una Region del Sur de Chile*. *Revmed..Chile* v. 128 n.8 Santiago ago. 2004.
6. MORENO D., F. Alegre, N. García-González. "*Virology, Epidemiology and Transmission Mechanisms of Hepatitis B and C Virus*". Departamento de Medicina Interna. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona, [www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol27/sup2/suple2.html](http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol27/sup2/suple2.html)
7. FARFAN Gustavo. Cesar Cabezas. *Prevalencia de la Hepatitis Viral C en Donantes de Sangre del Perú*. *Rev. Gastroenterol. Perú* 2004; 23: 171-176.
8. VASQUEZ Pedrouzo Rodolfo, Hector Chiparelli., Alejandro Gherardi., *Seroprevalencia para los Virus de la Hepatitis B y C en Usuarios de Drogas Inyectables* *RevMed Uruguay* 2005; 21: 207-214.
9. KHAN, Aamir J., LUBY, Stephen P., FIKREE, Fariyal., *Inyecciones peligrosas y transmisión de Hepatitis B y C en una comunidad periurbana del Pakistán*. *RevPanam Salud Publica* vol.11.n.4 Washington sept. 2004. <http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci>.



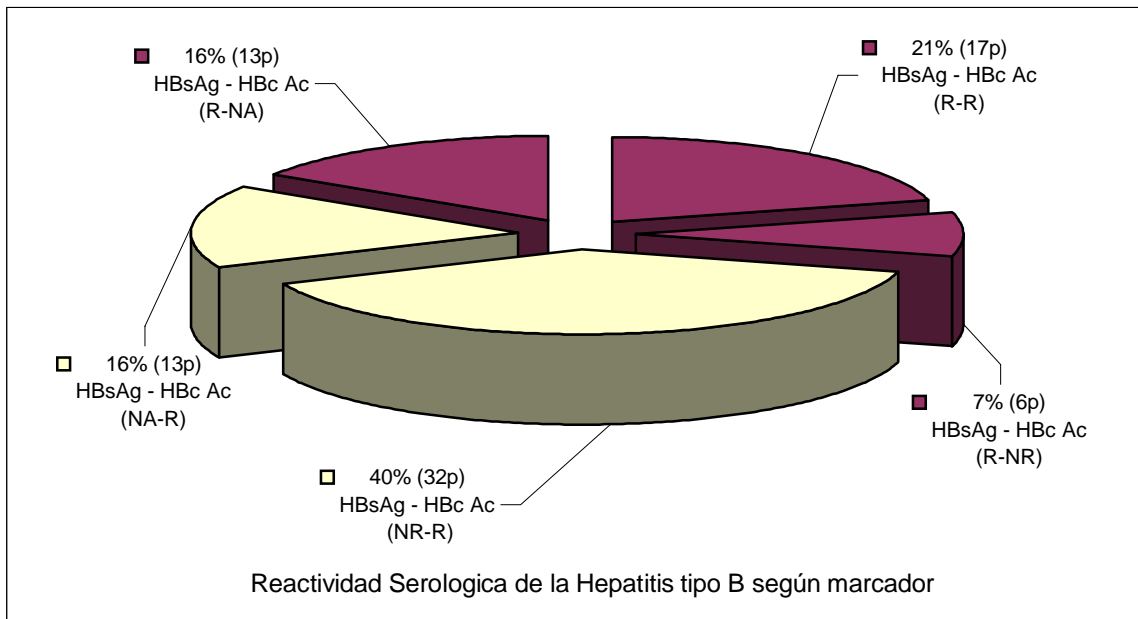
10. LEON Pilar, Evaristo Venegas; Loreto Bengoechea; Ernesto rojas, José A. López, Consuelo Elola y José Echevarria.; *“Prevalencia de las Infecciones por Virus de las Hepatitis B, C, D y E en BOLIVIA*. Rev.Panan, Salud Publica/Pan Am J Public Health 5(3), 2000, [www.scielosp.org/pdf/rpsp/von3/a2.pdf](http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/von3/a2.pdf)
11. CALDERON Oscar V., Dr. Daniel Elio Calvo O., Dr. Modesto Valle C.; *“Actualización de las Enfermedades Digestivas”*. 2<sup>da</sup>Ed. Editorial del Instituto de Gastroenterología Boliviano-Japonés. 2005.
12. REBECA F. Maria, Rivera Lopez., Alfonso Arenas E., *Prevalencia de Seropositividad para la Hepatitis B y C*. Gac/Med/Mex Vol. 140 No. 6, 2005.
13. PABÓN, Javier.; *“Diagnostico y Tratamiento de Enfermedades Digestivas”*. Sociedad Boliviana de Gastroenterología Filial La Paz. 2004.
14. CORA Mariana Dra. y Dr. Álvaro Vila, *Hepatitis B.*, <http://escuela Med.Puc.Cl/publicaciones / pediatria/ Manual Gastro / hepab>
15. HARRISON., *“Principios de Medicina Interna”*. Vol.2. 16<sup>o</sup>Ed. Edit.Interamericana. México 2005.
16. FISCHBACH, Frances Talaska,; *“Manual de Pruebas Diagnosticas”*. 5<sup>ta</sup>Ed. Edit.McGraw-Hill Interamericana.
17. RODRIGUEZ M. Martinez A., Sala P., Perez R., Linares A., Sánchez J., Rodrigo I.. *Etiología y Epidemiología de 547 Episodios de Hepatitis Viral Aguda Diagnosticados en Adultos en un Hospital General (83-94)*. Gastroenterol y hepatol 1996; 19:285–291.
18. OPS *Boletín Epidemiologico* 1996; 17 (1), <http://www.paho.org/Spanish/sha/epibul 95-98/bsint.htm>

19. ORTIZ Ibarra Federico, M. C., Ricardo Figueroa Damián, M. C., Jacqueline Lara Sánchez, Q. B. P., Jose Arredondo Garcia, M. C., *Prevalencia de Marcadores Serologicos de los Virus de la Hepatitis B y C en Embarazadas*. Rev. Salud Publica/Mex. 2000;38: 317-322, <http://www.insp.mx/salud/38/385-2.html>.
20. GORDON SC. *Antiviral Therapy for Hepatitis B and C*, [http://www.bvs.sl.cl/cu/revistas/res/vol14\\_2\\_01/res04201.pdf](http://www.bvs.sl.cl/cu/revistas/res/vol14_2_01/res04201.pdf).
21. YOUNOSSI ZM, Canuto PE. *Hepatitis C update: Implications of the Blood Transfusion Lookback*. CCJM. 2000; Vol.65, No. 8, <http://www.clevelandclinic.org/unix/ed/online10/art1298.htm>.
22. COLOCHON Alejandro Y., Rolando Figueroa B., *Prevalencia Serologica de Anticuerpos al Virus de la Hepatitis C en personal de Salud en el Perú*. Rev. Gastroenterology. Perú Vol.24 no. 1 Lima Jan./mar.2005.
23. VEGA Ines, Leon Alvaro, Montecinos Jorge. *Hepatitis C virus in a group of hematological and oncohematological patients*. Rev. med. Chile v.129 n.1 Santiago sep. 2003. <http://www.alcoholinformate.orgmx/estadisticas.cfm?articulo=111>
24. OSIMANI M. L.; Latorre L.; Garibotto g.; Scarlatta L.; *Hepatitis B, Hepatitis C ind non inyection cocaine users in Uruguay*. <http://socioalcohol.psiquiatria.com/adicciones/index.html>
25. HERIBERTO Hidalgo C., Graciela Reátegui M., Alida Rada L., *Prevalencia de Hepatitis viral B y C y factores de Riesgo Asociados a su Infección*. Rev. Perú Med Exp Salud Publica 2004; 23: 5-9.
26. *El exceso de alcohol causa miles de muertes por cirrosis*. Investigación y Desarrollo/Periodismo de Ciencia y Tecnología. <http://involes.com.mx/anteriores/Agosto2004/htm/cirrosis.html>.

27. VIVAS Arceo Cecilia, Torres Garibay J. Carlos, Auilar Benavides Sergio. *Prevalencia de marcadores de virus de hepatitis B y C en personal médico de un hospital de tercer nivel*. Rev Gastroenter 2003; 62(2): 108-112. <http://www.scielo.cl/scielo.php?pid>
28. SUAREZ Georgina Dra., Hectore Vega Dr., Lilia Gonzales, Yusimi Soria Dra., *Prevalencia de los Marcadores Serologicos de Hepatitis Viral B y C*. RevCubana Med Gen Integr 2000; 14(6):533-7, [http://www.bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol.14\\_6\\_98/mgi04698.htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol.14_6_98/mgi04698.htm).
29. ROY E, Haley N, Leclerc P, Bolvin J-F, Cedras L, Vincelette J. *Risk factors for hepatitis B and C virus infection among street youths*. RevCubana Hematol Inmunol Hemoter v.21 n.1 Ciudad de la Habana ene – abr. 2005 <http://www.scielo.sld.cu/scielo.php?pid>
30. *Marcadores contra los virus de hepatitis B y C en una población de donantes*. RevCubana de Medicina Militar. <http://www.scielo.sld.cu/scielo.php?pid>

## ANEXO 1

Los resultados registran que de los 81 casos positivos, el 55 % (45 pacientes) son reactivos para anticuerpos anti-HBcAg y negativos para HBsAg. De acuerdo con la definición hecha anteriormente la mayoría de estos pacientes pudieron encontrarse en fase convaleciente o crónica.



Cuadro N° 1.1

Epidemiología: Numero de casos totales de Hepatitis por año, 2001-2005 N = 748

Resultado	Año					Total
	2001	2002	2003	2004	2005	
Reactivo	26	18	12	16	25	97
No reactivo	79	108	101	158	205	651
Total	105	126	113	174	230	748

14
17
15
23
31
100,000

