

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

"TERAPIA CON ALFA INTERFERON 2 B
EN PACIENTES QUE CURSAN CON
HEPATITIS B AGUDA"

Estudio Retrospectivo, en pacientes con diagnóstico de hepatitis B
en fase aguda, atendidos en el Servicio de Infectología,
Hospital General de Enfermedades, I.G.S.S., durante el periodo
comprendido de enero de 1994 a marzo de 1997, Guatemala.

TESIS

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la
Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala.

SPOR

VICTOR MANUEL CENTENO CABRERA

En el acto de investidura de:

MEDICO Y CIRUJANO

Guatemala, julio de 1997

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

D1
05
7(7628)

EL DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
DE LA
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

HACE CONSTAR QUE:

El(la) BACHILLER VICTOR MANUEL CENTENO CABRERA

Carnet Universitario No. 89-12902

Ha presentado para su Examen General Público, previo a optar al título de Médico y Cirujano, el trabajo de tesis titulado:

TERAPIA CON ALFA HINTERFERON 2 B EN PACIENTES QUE
CURSAN CON HEPATITIS B AGUDA

trabajo asesorado por:

Doctor: RENAN VELIZ


y revisado por:

Doctor: JORGE WALTER G.

quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, firman y sellan la presente **ORDEN DE IMPRESION.**

Guatemala, 10 de julio de 1997.


Dr. Antonio Palacios López
Coordinador Unidad de Tesis


Director Centro de Investigaciones de las Ciencias de Salud

IMPRIMASE:


Dr. Edgar A. Gómez
Decano





FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
GUATEMALA, CENTRO AMERICA

Guatemala, 10 de julio de 1997.

Doctor:
Antonio Palacios López
Coordinador Unidad de Tesis
Facultad de Ciencias Médicas

Se le informa que el BACHILLER

VICTOR MANUEL CENTENO CABRERA

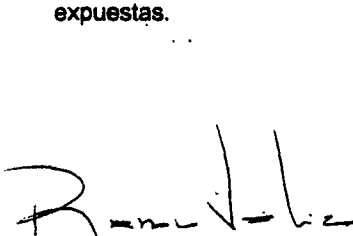
Nombres y apellidos completos

Carnet No.: 89-12902 ha presentado el Informe Final de su trabajo de tesis titulado:

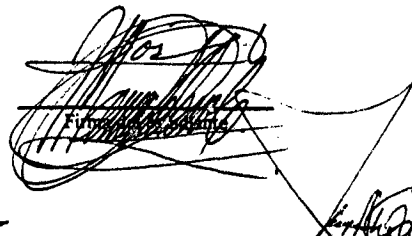
TERAPIA CON ALFA INTERFERON 2 B EN PACIENTES QUE CURSAN

CON HEPATITIS B AGUDA

Del cual autor, asesor(es) y revisor nos hacemos responsables por el contenidos, metodología, confiabilidad y validez de los datos y resultados obtenidos, así como de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones expuestas.


F. Asesor
Nombre completo y sello

Dr. Renan Kerin Veliz
MEDICO INTERNISTA
INFECTOLOGO CLINICO
2001 04 28 14:00


F. Revisor
Nombre completo y sello
Reg. Personal 517

Dr. Alexander Walter
MEDICINA INTERNA
2001 07 10 10:27





FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
GUATEMALA, CENTRO AMERICA

APROBACION INFORME FINAL

OF. No. 066-97

Guatemala, 10 de julio de 1997.

BACHILLER:
VICTOR MANUEL CENTENO CABRERA
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos

Por este medio hago de su conocimiento que su Informe Final de Tesis, titulado:
TERAPIA CON ALFA INTERFERON 2 B EN PACIENTES QUE CURSAN CON
HEPATITIS B AGUDA

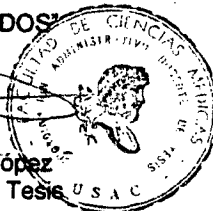
ha sido RECIBIDO, y luego de REVISADO se ha establecido que cumple con los
requisitos contemplados en el reglamento de trabajos de tesis; por lo que es
autorizado para completar los trámites previos a su graduación.

Sin otro particular me suscribo de usted.

Atentamente,

"DID Y ENSEÑAD A TODOS"


Dr. Antonio Palacios López
Coordinador Unidad de Tesis



NOTA: La información y conceptos contenidos en el presente trabajo es
responsabilidad única del autor.

APL/jw.

C O N T E N I D O

I. INTRODUCCION	3
II. DEFINICION DEL PROBLEMA	4
III. JUSTIFICACION	5
IV. OBJETIVOS	6
V. REVISION BIBLIOGRAFICA	7
VI. METODOLOGIA	19
VII. ASPECTOS ETICOS DE LA INVESTIGACION	22
VIII. PRESENTACION DE RESULTADOS	23
IX. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS	34
X. CONCLUSIONES	38
XI. RECOMENDACIONES	49
XII. RESUMEN	40
XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	41
XIV. ANEXOS	44

I. INTRODUCCION

Existe un gran número de enfermedades que atacan al ser humano, y gracias a los registros efectuados, se han podido establecer los fundamentos básicos en el estudio de la patogenia de las mismas. Sin embargo, cualquier enfermedad que necesite de medicamentos específicos, hace que el clínico además de utilizar sus conocimientos al respecto, aplique también su experiencia.

Un buen grupo de los padecimientos humanos corresponde a las enfermedades infecciosas, entre las que se encuentra la Hepatitis viral, que en los últimos años ha motivado muchas investigaciones habiéndose clasificado varios agentes etiológicos, al igual que la mayoría de síntomas y signos de las mismas. (24)

En el siguiente estudio, se describe la Hepatitis B en fase Aguda, y su comportamiento respecto al tratamiento farmacológico con Alfa Interferón 2B a diferentes dosis, el cual ha sido implementado en nuestro país desde hace ya algunos años, teniendo como base estudios efectuados en otros países, (24) a fin de definir de esta manera la dosis del medicamento en la cual se obtuvo mejores resultados, desde el punto de vista clínico y especialmente en sus controles enzimáticos.

II. DEFINICION DEL PROBLEMA

En el transcurso de la historia, el ser humano se ha enfrentado a muchas enfermedades que han cobrado gran cantidad de vidas, pero gracias a los estudios que se realizan constantemente, se han logrado avances significativos en algunas de estas, tal es el caso de la Hepatitis B.

La Hepatitis B, es considerada una enfermedad infecciosa, de origen viral, siendo transmitida por contaminación sanguínea o por vía sexual, lo que hace que esta, se desarrolle de una forma poco usual. Sin embargo, el aumento de personas infectadas es obvio, considerándose que aproximadamente 360,000 personas han sido infectadas con Hepatitis B a nivel mundial actualmente, y es de resaltar que en los países en vías de desarrollo, como lo es Guatemala, los controles de salud pública no cuentan con los recursos adecuados para poder llevar estudios formales sobre la enfermedad. Esto trae como consecuencia que se hable muy poco sobre su prevención, lo cual redunda en que en nuestro país se inicie una nueva etapa en la cual los pacientes van en aumento.

Los estudios indican que la Hepatitis B, en su desarrollo como enfermedad, cursa con dos etapas principales, una fase aguda y una crónica, y que dependiendo del tratamiento que se establezca se desarrollarán complicaciones como Cirrosis o Hepatocarcinoma. (22) Esto ha traído como consecuencia, que los tratamientos conservadores se cambien y se estudien nuevas opciones, tal fue el caso de los corticosteroides y el Aciclovir que no rindieron los frutos esperados. (19). Sin embargo en la actualidad, se han utilizado medicamentos como la Vidaravina e Interferón, que en el caso de este último, han mostrado excelentes resultados, comprobándose que el uso del mismo en la fase aguda de la enfermedad disminuye considerablemente el riesgo de desarrollar una hepatitis crónica con sus ya mencionadas complicaciones. (22)

En la actualidad y ya desde hace 2 años, en el servicio de Infectología del I.G.S.S. se administra Alfa Interferón 2B, a pacientes que cursan con hepatitis B en fase aguda, mediante esquemas de tratamiento con 3 millones, 5 millones y 10 millones de unidades por 7 días, tomando como base los estudios realizados en países desarrollados. (12) Sin embargo el curso clínico del paciente puede evaluarse por determinación de marcadores inmunológicos (antígenos y anticuerpos), por cuantificación de transaminasas séricas, Gama Glutamil Transferasa y por biopsia hepática, (24)(11). Es de considerar que los marcadores serológicos tardan casi 6 meses en negativizarse, y la biopsia hepática conlleva riesgos al paciente, no así la cuantificación de niveles de transaminasas séricas y de Gama Glutamil Transferasa, las cuales ayudan a determinar de una forma más rápida y menos riesgosa la inflamación hepática y por ende la mejoría clínica del paciente.

El estudio de la evolución clínica de 87 pacientes en la fase aguda de la enfermedad, tratados con Alfa Inteferón 2B durante el periodo comprendido del 1o. de enero de 1,994 al 31 de marzo de 1,997 en el servicio de Infectología del I.G.S.S., nos permitió valorar la efectividad de la droga a diferentes dosis, permitiendo de esta manera estandarizar mejores protocolos para el tratamiento de esta enfermedad.

III. JUSTIFICACION

La Hepatitis B, como enfermedad a nivel mundial, es de gran importancia y actualmente el número de personas infectadas continúa aumentando paulatinamente. Según estudios realizados sobre el estatus endémico, el sudeste de Asia se encuentra con el mayor porcentaje de registrado, en forma intermedia la parte oriente de Europa y en una forma baja América del Norte y América del Sur (24), llegando a calcularse que existen 360 millones de personas que padecen la enfermedad, (24).

La utilización del Alfa interferón 2B como terapia de elección para la Hepatitis B, ha sido objeto de grandes estudios, sin embargo en su mayoría los estudios reportan la utilización de dicho tratamiento en la fase crónica de la enfermedad, y existen muy pocos estudios que revelan lo benéfico en la fase aguda de la misma (31). Considerando, que el Alfa Interferón 2B en la fase aguda de la enfermedad reduce el riesgo de padecer la fase crónica y sus consecuencias subsecuentes, existen ya esquemas para esta fase, que comprenden entre 3, 5 y 10 millones de unidades tres veces por semana por 3 semanas de tratamiento (30)(16) y esquemas de 3, 5 y 10 millones de unidades por 7 días consecutivos o 10 días consecutivos de tratamiento. (12) Al administrar el medicamento con estos esquemas de corta duración, el paciente tendrá menos riesgo de presentar efectos secundarios y a la vez, se espera que la recuperación sea satisfactoria y más rápidamente;(23) lo que redundará en un menor tiempo de convalescencia y reintegrarse más tempranamente a sus actividades cotidianas de trabajo.

IV. OBJETIVOS

1. GENERAL

1. Describir la eficacia del Alfa Interferón 2 B en Pacientes con Hepatitis B en fase aguda.

2. ESPECIFICOS

1. Establecer el tiempo de remisión de transaminasas séricas y normalización de los valores de Gama Glutamil Transferasa en pacientes con Hepatitis B aguda con dosis de 3 millones de U. día de Alfa Interferón 2 B, por 7 días.
2. Establecer el tiempo de remisión de transaminasas séricas y normalización de los valores de Gama Glutamil Transferasa en pacientes con Hepatitis B aguda con dosis de 5 millones de U. día de Alfa Interferón 2 B, por 7 días.
3. Establecer el tiempo de remisión de transaminasas séricas y normalización de los valores de Gama Glutamil Transferasa en pacientes con Hepatitis B aguda con dosis de 10 millones de U. día de Alfa Interferón 2 B, por 7 días.
4. Determinar en cuál de los tres esquemas se obtienen mejores y más rápidos resultados clínicos.
5. Determinar el porcentaje de pacientes que presentaron efectos indeseables con cada esquema de tratamiento.
6. Establecer que porcentaje de pacientes de los distintos grupos, presentó mejoría clínica a las 72 horas de administrado el medicamento.

V. REVISION BIBLIOGRAFICA

A. HEPATITIS

La Hepatitis viral aguda, puede ser causada por varios microorganismos, causando cuadros subclínicos que no se detectan en el momento. Dependiendo del microorganismo involucrado, puede ir de un proceso que desaparece en forma espontánea o llegar a manifestaciones extrahepáticas clínicamente significativas y progresar a una hepatopatía crónica. (31)(17)

Actualmente la Hepatitis viral tiene como agentes etiológicos a tres virus mayores y varios virus menores que en la actualidad la clasificación de estos está aumentando(24). Entre los virus mayores se encuentra el de la Hepatitis A, el de la B, y el no A no B, variando en su estructura, transmisión, incubación y periodo de infectividad, a continuación se hará una pequeña revisión de cada uno de éstos y de los virus menores que actualmente se conocen.

1. HEPATITIS A (VHA):

La hepatitis tipo A, es una enfermedad hepática aguda provocada por un pequeño picornavirus RNA. El virus puede aparecer de una manera esporádica o tener brotes epidémicos. (3)(17)

En cuanto a la transmisión del virus, se considera como fuente principal a personas infectadas, básicamente existe una transmisión por la vía fecal-oral, teniendo esto una gran relación con las medidas higiénicas y de alimentación, ya que la infección se adquiere por alimentos y agua contaminada. Al ingerir los alimentos contaminados, el virus queda en un periodo de incubación, el cual puede ser de quince a cincuenta días, otros autores indican de 2 a 4 semanas (3)(17)(2), teniendo como fecha promedio veintiocho días. Durante la Hepatitis viral aguda existe una degeneración acidofílica y esferocitosis del hepatocito, e infiltración portal y periportal con células mononucleares. Cuando la enfermedad se torna grave, se desencadena un proceso de necrosis masiva del hígado, teniendo un pronóstico fatal; en tal caso solo el 0.6 % de los pacientes que padecen Hepatitis A son los desafortunados de este tipo de evolución, algunos autores indican que el riesgo de fallo fulminante hepático es bastante bajo y que la probabilidad del mismo es 1:1000. (3)

En el desarrollo de la enfermedad es importante mencionar que los niños son algunas veces asintomáticos, mientras que los adultos pueden desarrollar síntomas y signos como náusea, vómitos, orina oscura, dolor abdominal y fatiga, aunado a hepatomegalia, hipersensibilidad abdominal e ictericia. En raras ocasiones se presentan recaídas y por lo general, el desarrollo de la enfermedad se autolimita y tienen una buena evolución los pacientes. Ocasionalmente se pueden presentar recaídas si es que no se resuelve en su totalidad la enfermedad. A nivel inmunitario se ha identificado acción de células Linfocíticas CD 8, que se encargan de lizar de manera específica células blanco infectadas con el virus de la hepatitis A. (17)(27)(28)

El diagnóstico se confirma con la evaluación inmunitaria de la presencia de anticuerpos IgM anti virus de la Hepatitis A. Los anticuerpos marcados como Ig G, tienen vida larga y pueden persistir

durante toda la vida del huésped, y su presencia significa inmunidad contra la infección. El antígeno contra la Hepatitis A (HAAg) se puede encontrar en las heces y de manera transitoria en la fase asintomática. Como marcadores principales serológicos, los anticuerpos encontrados IgM anti HAV demarcarán una Hepatitis Aguda, mientras que los IgG anti HAV se clasifican como anticuerpos de larga duración encontrándolos durante la fase de convalecencia. El diagnóstico diferencial de la necrosis aguda hepatocelular, es hepatitis viral aguda por cualquier otro virus; la hepatitis tóxica debida a medicamentos, sustancias químicas o agentes físicos, hígado graso agudo relacionado con embarazo; reactivación aguda de hepatitis crónica; enfermedad fulminante de Wilson y síndrome de Reye. (18)

La Hepatitis viral Tipo A, habitualmente se resuelve con rapidez ya que es autolimitada en un 99% de los casos, (17) (28) no existe evidencia de estado de portador o de infección crónica. El tratamiento es solo de apoyo, un adecuado plan educacional que indique una dieta con poco contenido de grasas y alta en carbohidratos, esto mejorará el malostor con el que puede cursar el paciente. Por el momento existen vacunas específicas para este virus, aunque están en fase experimental, pero afortunadamente en este tipo de hepatitis está indicada la gammaglobulina sérica inmune para los que estén en contacto estrecho con la persona infectada. (2)

2. HEPATITIS C (Hepatitis no A, no B):

La evidencia epidemiológica ha indicado que la hepatitis, es causada por más de un solo virus. Este tipo de Hepatitis se ha definido como la hepatitis que no es debida al virus de la Hepatitis tipo A, y ni al tipo de virus que causa la Hepatitis tipo B, es por ello que se ha clasificado como Hepatitis no A no B. Esta hepatitis no se debe a ninguno de los virus indicados anteriormente o a otros virus que puedan causar hepatitis como el citomegalovirus. La investigación reciente ha revelado una proteína, codificada que parece ser el principal agente viral putativo de la hepatitis no A no B, en los Estados Unidos, y se ha desarrollado un inmunoanálisis para anticuerpos contra el peptido. (28) Cerca del 80% de hepatitis crónica no A, no B relacionada con transfusiones en el Japón e Italia presentó anticuerpos de acuerdo a esta prueba. Casi el 60% con Hepatitis crónica no A, no B en los Estados Unidos, sin ninguna fuente conocida de Hepatitis, fué positivo. Solo el 15% de los pacientes con hepatitis aguda en resolución relacionada con transfusión en el Japón fué positivo. De esta forma, parece que se ha identificado una proteína viral que puede ser la causa principal de la hepatitis crónica no A, no B vinculada a transfusiones. Este agente se ha denominado virus de la Hepatitis tipo C, aunque a la fecha no se ha podido propagar in vitro. Ahora que está disponible una prueba serológica, se requiere mayor estudio epidemiológico para definir la prevalencia de la infección por este agente, en la población general y definir sus características. El virus que da la clasificación de Hepatitis C, es un virus de RNA de tira positiva, clasificado en forma tentativa como un flavivirus, (3) (19) La expresión de clones de ADNc de virus de Hepatitis C (HVC) en levaduras condujo a una prueba serológica para anticuerpos HVC, la cual se ha puesto en práctica teniendo muy buenos resultados (18). La

presentación clínica de la HVC puede ser de dos formas una, aguda y otra de carácter crónica. Se ha considerado que la Hepatitis C aguda, es clínicamente moderada teniendo en cuenta que se calcula que aproximadamente el 25% cursa con una fase anictérica. El que la fase aguda pueda pasar a crónica, dependerá de la terapia a utilizar: sin embargo estudios recientes indican que el uso de Alfa Interferón 2 B en este tipo de pacientes, a tenido buenos resultados. (9) En cuanto a los que cursan con una Hepatitis C crónica, se registra que entre 50 a 70% de pacientes continúan con aminotransferasas séricas alteradas, por más o menos 12 meses, siempre se toma este dato dependiendo de que terapéutica sea utilizada. (12) El diagnóstico de la hepatitis viral aguda tipo C, puede también establecerse cuando la detección de IgM anti-HAV, AGs HE o IgM-anti-HBC, son negativos. Ahora bien, el anti HCV (que ahora se encuentra disponible) también ayude en el diagnóstico, aunque la seroconversión requiere un promedio de 6 meses en la hepatitis aguda.

Sólo alrededor del 30% de las pruebas serológicas de donadores de sangre, son positivas realmente. Los falsos positivos se asocian con hiperglobulinemia, incluidos el 5 a 6% de pacientes que padecer hepatitis crónica activa autoinmune. Las pruebas de diagnóstico de elección son "Zegen", como RIBA-2 y PCR, para el ARN de HCV que se consideran con mayor seroconversión. Por lo general el pronóstico poco frecuente, es desarrollar una hepatitis fulminante y fatal, teniendo en cuenta que desarrollan hepatitis crónica el 50% de pacientes, y cirrosis el 10%, esta, relacionada con hepatocarcinoma. (2)(8)(17)(28)

3. HEPATITIS D (Hepatitis delta) :

Entre sus consideraciones generales, la Hepatitis D, es ocasionada por un pequeño defecto viral (es decir, incapaz para replicarse en ausencia de otro virus). El virus RNA (agente delta), requiere de la presencia de virus de Hepatitis B para la replicación y reproducción de partículas infecciosas. El virus puede estar relacionado con Hepatitis aguda o fulminante debida a coinfección con virus de la Hepatitis B (HVB) o puede causar una hepatitis superpuesta aguda crónica con pacientes con hepatitis B crónica. (2)(19) El virus se encuentra en todo el mundo y ha originado epidemias con altas tasas de mortalidad. (11) En cuanto a la transmisión, se da, en el caso de los adictos a las drogas parenterales, registrándose datos de infección del 10 - 40 %; en pacientes Hemofílicos, del 50 - 80 % de los casos, en pacientes que sufren insuficiencia renal crónica y expuestos a hemodiálisis el 20 %. Existen áreas endémicas de esta enfermedad, como la cuenca del Mediterraneo, Medio Oriente, cuenca del Amazonas. No quedan excluidos los trabajadores de la salud aunque no se tiene un porcentaje exacto. (22) Otro grupo afectado es el de hombres homosexuales aunque se ha reportado una afección baja.

A nivel hepático la inflamación no es una característica prominente, por lo que se piensa que el virus es directamente citopático. El periodo de incubación se entiende por una sobreinfección que dura de 30 - 60 días. Y el diagnóstico se establece por la presencia del anticuerpo sérico antidelta (HBsAg + anti-HDV, pero en la hepatitis delta el anti-HDV aparece tardíamente y es de corta duración, en la coinfección estarán presentes IgM anti-HBc - anti-HDV. (18)(27) Cuando se habla de una sobreinfección, estar

presentes títulos altos de anti-HDV (>1:100). No existe tratamiento específico efectivo; sin embargo, puede prevenirse por inmunización contra hepatitis B, ya que esto previene la hepatitis B, necesaria para la replicación del virus e de la Hepatitis Delta. (28).

4. HEPATITIS TIPO "E" (HEV):

Este tipo de hepatitis, se considera como no A, no B, de transmisión enterica, a diferencia de el otro tipo no A, no B, que es de transmisión de tipo parenteral, se considera que es epidémica, ya que su mecanismo de transmisión es fecal-oral. (17)(19). Es más frecuente epidemiológicamente en los países de Burma, Borneo, Somalia, Pakistan, China, Rusia, Africa.

El período de incubación, es de 20 a 60 días, con un promedio de 40 días. (2) El diagnóstico se realiza de la misma manera que el de Hepatitis Delta, con detección de HBsAg + anti HDV, con coinfección detectando IgM anti-HBc + anti HDV, la sobreinfección con HBs persistente + títulos altos de anti - HDV (>1:100). De importancia es que en la hepatitis tipo E, los anti- HCV se negativiza al año, y no existe infección crónica. (28)

La mortalidad registrada es de 2%, excepto para las embarazadas que se ha registrado una mortalidad del 10-20%. Generalmente el cuadro es leve predominando en adultos mayores de 15 años; y como se indicó, no se han reportado casos de hepatopatía crónica.

5. HEPATITIS G (VHG):

Los estudios en busca de nuevos agentes causales continúan a nivel mundial, y en fecha reciente se describieron dos nuevos agentes causales. Estos incluyen el llamado virus GB tipo C (VGB-C) y un virus llamado extraoficialmente Hepatitis G (VHG). En estudios presentados se indica que el ARN VHG se ha encontrado en 9% de pacientes con sospecha de hepatopatía de etiología viral. Algunos investigadores dieron a conocer que el análisis de la similitud de la secuencia principal con otros miembros de la familia Flaviviridae, mostró que los virus más estrechamente relacionados con el VHG son tipo Flavi, relacionados con hepatitis en el ser humano. También se demostró que el análisis de la secuencia sugiere que el genoma del VHG es alrededor de 9,400 nucleótidos de largo y codifica una poliproteína de casi 3,000 aminoácidos. Se encontró en un estudio realizado que el 0.9% de los donadores de sangre fueron positivos con PCR a ARN-VHG y en 19 (49%) de 39 sujetos VHG positivos se obtuvieron antecedentes de transfusión sanguínea. (3)

B. HEPATITIS TIPO " B "

El virus de la hepatitis tipo B, es un virus ADN de doble cadena, de distribución mundial. En marcado contraste con la Hepatitis A, la infección por el virus de la hepatitis B, puede causar una amplia variedad de enfermedades agudas o crónicas, hepáticas y extrahepáticas, además de estado crónico de portador. (17)(19) La presentación de hepatitis aguda es característica de aquellos casos que antes se llamaban hepatitis del suero, ictericia por suero homólogo, hepatitis de incubación larga o hepatitis MS-II. Si bien en la actualidad es obvio que muchos de estos casos pueden también deberse, a hepatitis no A, no B. El virus de la Hepatitis B, (HBV), difiere en casi todos sus aspectos al de la hepatitis A. (2) El virión infeccioso completo o partícula de DANE es un virus ADN de 42 nm de diámetro, que consiste en un componente de superficie y componente nuclear diferentes desde el punto de vista antigénico. La capa de la superficie se compone en gran medida de lípidos y proteínas, y puede existir en suero u otros líquidos corporales como componentes de la partícula de DANE o como esferas o cilindros separados de 20 nanómetros de diámetro. (17)(27)(19) Su determinante antigénico principal, (antígeno de superficie de la hepatitis B, HBsAg) incluye varios subtipos (d, y; w, r,) y puede descubrirse por estudios radioinmunológicos, sensibles en el suero de por lo menos del 75% de personas infectadas durante la enfermedad aguda. El núcleo del virus de la hepatitis B consiste en ADN circular, DNA polimerasa y otras determinantes, que incluyen el antígeno nuclear de hepatitis B (HBcAg) y dos o tres antígenos "e" conexos (HBeAg). Aun no se ha aclarado del todo la importancia biológica de HBcAg y HBeAg, pero cada uno produce una respuesta de anticuerpos (anti-HBc y anti HBe, respectivamente) durante el curso de la infección de la hepatitis B, y es de importancia en el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad. (28) En fechas recientes ha sido posible descubrir HBV-DNA en suero por hibridación molecular. Al parecer es una prueba muy sensible para descubrir la presencia de virus infecciosos y talvez se pueda disponer de ella en un futuro no previsible. A diferencia de la hepatitis A, la transmisión de la hepatitis B por vía fecal-boccal es relativamente poco importante; puede ocurrir infección después de infección bucal, pero son necesarias grandes dosis. Antes bien el virus existe en todos los líquidos y excretas corporales y la transmisión de esta enfermedad es sobre todo por vía parenteral. Por lo tanto suele necesitar inoculación franca (transfusión o inyección con aguja contaminada) o contacto sexual. La enfermedad ocurre con mayor frecuencia en parejas sexuales de sujetos con infección aguda o con exposición crónica, como profesionales de la salud y personas que trabajan con sangre y productos sanguíneos (4) (como por ejemplo, trabajadores y pacientes en laboratorios clínicos, unidades de diálisis y oncología), sujetos sexualmente promiscuos (en especial varones homosexuales), usuarios de drogas que comparten las agujas y manejadores de primates, (que son susceptibles a la infección). En los centros urbanos, la hepatitis B puede explicar el 50% de los casos de hepatitis aguda, aun en ausencia de inoculación parenteral comprobada. Esto atestigua la importancia del contacto entre una persona y otra en la diseminación de la enfermedad. A diferencia de la hepatitis A,

la infección por hepatitis B puede ser crónica, en asociación con enfermedad hepática demostrable o en portadores por lo demás sanos. Menos de el 1% de la población en general de los Estados Unidos y Europa Occidental, es HBsAg positiva. Esta baja incidencia difiere de la de anti-HBs de cerca de 10% en la misma población, lo que constituye una prueba más de que en la mayoría de los pacientes con hepatitis B aguda la infección desaparece en forma espontánea y va seguida de inmunidad, y sólo rara vez conduce a hepatopatía crónica o estado de portador. Sin embargo la incidencia de sujetos HBsAg positivos es mucho mayor en zonas menos desarrolladas (hasta del 15%) y en ciertas subpoblaciones con aumento de la exposición, trastorno de la inmunidad o ambas cosas, como pacientes con síndrome de Down, Lepra, trastornos linfoproliferativos, toxicómanos y pacientes sometidos a diálisis. (3)(17)

Sin embargo nuevos estudios realizados calculan que en el mundo existen 360 millones de personas que padecen Hepatitis B, sin embargo la prevalencia endémica de HBV aumenta en Asia, África e Islas del Pacífico, en estados de Norte América y el este de Europa y Australia. (4)(26).

Por tanto, además de los casos agudos, estos sujetos con infección crónica constituyen el reservorio que sirve para perpetuar el virus. Desde el punto de vista histórico, es probable que la transmisión de la enfermedad haya ocurrido no tan a menudo por inoculación parenteral manifiesta sino por contacto sexual o de madre a neonato. En este último caso de transmisión vertical en neonatos de madres con infección aguda o crónica, existe gran probabilidad de que el neonato adquiera la enfermedad. Esto es en especial probable cuando la madre sufre hepatitis B, aguda a finales del embarazo o los primeros días del posparto, o bien padecer hepatitis crónica. La transmisión al parecer corresponde con la existencia de HBeAg en suero materno, lo que es reflejo de la concentración de partículas de Dane, aunque se describe que la infección crónica ocurre en un 98% de recién nacidos de madres portadoras de VHB, y se ha propuesto que la transfereencia activa de IgG anti-HBc de la madre al niño, a través de la placenta, modula la respuesta a proteínas de la nucleocapside y puede contribuir al desarrollo de la infección (27). Por tanto la transmisión vertical puede ser un mecanismo importante por el cual perdura el reservorio del virus de un generación a otra. (17)(28)

Se ha estudiado que en áreas de alta incidencia de HBV la transmisión es usualmente vertical, es decir de madre a hijo, y horizontal con familiares, mientras que en los lugares en que la prevalencia es intermedia predomina la transmisión horizontal, y en áreas de baja prevalencia el HBV es primordialmente una enfermedad de adultos transmitida sexualmente y parenteralmente. (21)

1. Hepatitis B Aguda:

Los síntomas de la Hepatitis Viral Aguda, son similares a cualquier otro agente que cause hepatitis, (28) las cuales varían quedando excluidas del diagnóstico al interrogar al paciente, entre estas podemos indagar sobre transfusiones recientes, viajes, hipodermia, tatuajes, relaciones sexuales. (28) Los niveles de transaminasas séricas, hepatomegalia y bilirrubina en orina, son la mejor ayuda para determinar el estado preictérico cuando la Hepatitis aguda puede confundirse con una apendicitis o una gastroenteritis. Otra gran ayuda diagnóstica es determinar un test en sangre para

Hepatitis A, marcadores para Hepatitis B, y C. Los pacientes que cursan con infección de Hepatitis B aguda usualmente tienen un test positivo para HBsAg e IgM anti-HBc.

El periodo de incubación de la hepatitis B aguda, según se define por la aparición de síntomas clínicos, varia de cuatro semanas a seis meses, con un promedio de cerca de 50 días, si el periodo de incubación se define en términos del intervalo entre la exposición y el primer dato serológico de viremia, puede ser tan breve como dos semanas en especial después de exposición a grandes dosis parenterales. (18) Sin embargo otros estudios estandarizan rangos entre 45 a 90 días, y un periodo largo de 180 días. Los síntomas presentados por los pacientes también pueden variar, algunos pacientes que cursan asintóticamente inician solo con trastornos gastrointestinales y en raras ocasiones pueden llegar a desarrollar una hepatitis fulminante. Comúnmente, los pacientes pasan una fase de prodromo, que puede durar pocas semanas, presentando anorexia, náusea, o un profundo malestar general. (28) raras veces desarrollan un rash cutáneo, o artritis. También pueden presentar un leve dolor a nivel derecho del abdomen que aumenta al movimiento brusco. El cambio de coloración de la orina y las heces marca el fin de la fase icterica, la sintomatología disminuye y la temperatura regresa a lo normal. El Hígado puede ser palpable en un 70% de los pacientes y puede haber esplenomegalia en el 20% de los mismos (28). La fase icterica por lo regular puede durar de una a cuatro semanas y en promedio el adulto tiende a perder hasta 4 kilos de peso.

Los valores de laboratorio están alterados en especial los niveles de transaminasas, (AST)(ALT), estos pueden aumentar hasta 1,000 o 1,500 UI/L, aproximadamente cuando la ictericia aparece. Los niveles de ALT generalmente exceden los de AST, aumentan los niveles de bilirrubina manifestandose en ictericia. (28) La Fosfatasa Alcalina también aumenta, en algunos casos hasta 3 veces el valor normal, y la Albumina sérica disminuye. En la fase o estado preictérico, los pacientes usualmente presentan leucopenia, linfopenia y neutropenia, con una elevación de la velocidad de sedimentación, esta normaliza al pasar la ictericia. En los casos más severos, el tiempo de protrombina está aumentado, y si no hay disminución posterior, se considera como signo de mal pronóstico.

La secuencia de los marcadores virales, es básica en el desarrollo de la enfermedad, HBsAg y HBeAg son los primeros marcadores virales que aparecen en suero, seguidos brevemente después de anticuerpos anti-HBc IgM. (28) El pico de los niveles de HBsAg se mantiene junto con las transaminasas elevadas y coinciden con el principio de la ictericia. En pacientes que muestran recuperación completa de la infección aguda, el HBeAg, desaparece aproximadamente cuando el HBsAg está en su pico maximo y la seroconversión de anti-HBe ocurre en una semana o dos después. La IgM anti-HBc disminuye y la IgG anti-HBc aumenta. Los anticuerpos Anti-HBs aparecen y desaparece en HBsAg en suero.

Deben señalarse varias normas importantes en la interpretación de los resultados de las pruebas serológicas de la hepatitis B. En primer lugar, en un número significativo de pacientes con hepatitis B aguda, el suero es negativo en lo que se refiere a HBsAg, tal vez debido a que el antígeno muestra un título muy bajo o está en vías de desaparición. Por este motivo una sola prueba de HBsAg negativa no

excluye el diagnóstico. (16)(23) Anti HBe es más sensible al respecto, y puede ser la única indicación serológica de la infección por hepatitis B. La prueba negativa de anti-HBe efectivamente excluye el diagnóstico. Por otra parte las pruebas positivas de anti-HBe en el suero HBsAg negativo, podría ser solo reflejo de un episodio anterior de hepatitis B. Estos pacientes HBsAg negativos y anti HBe positivos se pueden clasificar con base en el anti-HBs: si la prueba es positiva al principio del curso de la hepatitis aguda, constituye dato que invalida el diagnóstico de hepatitis B aguda.

Cerca del 90% de pacientes con hepatitis, se recuperan y se hacen HBsAg negativos, menos de 1% sufre necrosis hepática masiva. Del 10% de pacientes que permanecen HBsAg positivos más de tres a cuatro meses, en un número significativo desaparece el antígeno durante un periodo de seis meses a un año o más, sin datos de hepatitis crónica. Muchos de los que tienen resultados positivos y prolongados para HBsAg están destinados a convertirse en portadores crónicos o sufrir hepatitis crónica persistente o crónica activa. (17)(28)(2) Un dato importante, es que en los pacientes que cursan Hepatitis B crónica, se ha determinado que hay una respuesta inmune del huésped contra los antígenos virales como lo demuestra estudios efectuados por Nowicki y Waters, al medir la producción de anticuerpos en IgG anti HBcAg presentes en una hepatitis crónica activa y una crónica persistente, mostrando una relación directa entre la producción de IgG y el daño hepatocelular en el tejido de biopsia (13).

La evolución a una hepatitis crónica es dependiente actualmente del tratamiento administrado en la fase aguda. Actualmente se cuenta con el Alfa Interferon 2 B, administrado a dosis prolongadas de hasta 3 meses. Este ha tenido buenos resultados según estudios realizados en países desarrollados, los cuales muestran que como se dijo anteriormente, el riesgo de pasar a una enfermedad crónica disminuye. Otro dato reportado, es el de las transaminasas séricas, que se normalizan en un promedio de tiempo de 1 a 2 meses, siempre con esos esquemas de tratamiento (11)(16)(24). En contraste con el curso normal de la enfermedad, en el cual la literatura reporta que en el tiempo de exposición las transaminasas se elevan de la octava a la 28 semana, siendo un rango de 20 semanas (5 meses). Si se tiene como referencia, que los pacientes consultan cuando inician los síntomas, es decir, la décima semana de exposición, tenemos que sus transaminasas se mantienen elevadas por 18 semanas. Sin embargo, con el Interferón, este periodo de tiempo se reduce significativamente (1)

2. Interferones :

En la historia se han hecho grandes descubrimientos, es el caso del Interferón. En 1,957, se descubrió que existía un factor soluble por las células B expuestas a virus inactivos. Este era capaz de transferir interferencia de la replicación viral a células recién obtenidas. Por lo tanto se le denominó INTERFERON, y desde ese acontecimiento se ha descubierto que los interferones son una gran familia de proteínas secretadas que tienen una actividad antiviral. Otros estudios realizados a los interferones revelaron que también tienen actividad poderosa en procesos proliferativos, e inmunomoduladores. Es de hacer notar, que la mayoría de las células de los animales vertebrados, producen diferentes tipos de interferones en respuesta a infecciones virales o a otros estímulos que presenten. (29)(32)*

Cuando se quiere medir la capacidad de acción de los interferones se cuantifica ya sea la producción de virus, o el efecto citopático del virus sobre líneas celulares cultivadas. (29)

Se ha encontrado que muchas proteínas tiene propiedad de inducir un estado antiviral en las células por lo que se han dividido de acuerdo a su capacidad antigénica clasificandose de acuerdo a su origen celular primario o de acuerdo a su estímulo para una inducción. (29)(23)(32) clasificandose así:

a. Interferones tipo I (INF ALFA e INF B):

Estos tienen la capacidad de ser inducidos por infecciones virales o artificialmente por RNA de doble cadena, estos son estables a Ph de 2.0. El INF alfa, producido principalmente por leucocitos, consiste de subespecies múltiples que tienen relación antigénica. Uno de los genes de esta familia tiene 14 miembros funcionales no alélicos y también las secuencias de aminoácidos de estas subespecies tienen homología de cerca del 80%. (29) Otros estudios determinaron la existencia de una segunda familia de genes de INF alfa en el genoma humano, el INF B, con diferente antigenicidad, es el interferón principal sintetizado por células no leucocíticas incluidos los fibroblastos aunque también puede ser producido por leucocitos. Se ha encontrado también que la secuencia de aminoácidos es 30% homóloga a aquella de la familia del INF alfa. (29)(32).

b. Interferón tipo II (INF delta o interferón Inmunitario):

A diferencia del INF alfa y B, este es producido por reacciones inmunitarias medidas por linfocitos T, estimuladas por antígeno, mitógeno o lectina. En contraste, este interferón es lábil a Ph de 2.0, propiedad que se usa a menudo como un método simple para identificación.

La actividad Inmunomoduladora de los interferones, está mediada por sus efectos sobre las células responsables de la defensa del huesped, es decir macrófagos, linfocitos T y B y células Natural Killer.

A nivel de los macrófagos, los interferones actúan aumentando su actividad tumoricida y bactericida, también poseen la capacidad de estimular el factor activador de macrófagos y factor activador de la migración de monocitos. La activación de los macrófagos por interferones se acompaña de un incremento para la expresión de receptores para la porción Fc de las inmunoglobulinas aumentando la fagocitosis de complejos inmunitarios.

A nivel linfocitario su acción dependerá de la dosis administrada y la frecuencia de la misma, por ejemplo la preexposición a grandes dosis de interferón o adición simultánea, suprime la proliferación de linfocitos y producción in vitro de anticuerpos, mientras que dosis pequeñas de interferón o su adición tardía, incrementa la proliferación de linfocitos y producción de anticuerpos.

En cuanto al efecto que presentan en la actividad de las células Natural Killer (NK), es de considerar que la actividad de dichas células esta medida por los efectos citotóxicos de Linfocitos Granulares Grandes (LGL) en ausencia de sensibilización previa contra células infectadas por virus, ciertas líneas celulares tumorales, y células hematopoyéticas normales. Por lo que a la administración de

los INF incrementan la actividad NK de los LGL. (23)

En cuanto a sus mecanismos de acción, las células poseen receptores específicos, tanto para el tipo I como para el tipo II, La unión de los interferones a sus receptores es, en principio, la alta afinidad, con K, en el rango de 10^8 a 10^9 y 10^9 a 10^{11} mol/l. La unión es saturable hasta con 7,000 receptores de INF tipo I, y 13,000 tipo II por célula, en algunas líneas celulares de cultivo, tomando en cuenta que algunas otras células tienen menos receptores para los INF. (23)

Los usos terapéuticos que se le han dado al INF alfa, han sido bastante estudiados, tal es el caso de las propiedades antitumorales, que se han notado en la leucemia de células vellosas, e incluyen remisión hematológica, corrección de pancitopenia y mejoría significativa en la calidad de vida del paciente. También se han obtenido buenos resultados en el tratamiento de linfomas no Hodgkin avanzados, tratados con anterioridad y pacientes con linfomas cutáneos de células T. Entre las enfermedades virales en las que el Alfa Interferón actúa de manera satisfactoria, se encuentran las infecciones causadas por Papilomavirus, Rinovirus, virus de Inmunodeficiencia humana tipo 1, Herpesvirus y Hepatitis B específicamente. (32)

El Alfa Interferón 2 B recombinante, es de origen sintético, este consta de una cadena proteica de 165 aminoácidos, producida esta cadena mediante un proceso de ADN recombinante que implica ingeniería genética en *Escherichia coli*. El Interferón alfa 2 b presenta un grupo arginina en esa posición indicando que la purificación se realiza por métodos clásicos. Es de tener en cuenta que el Alfa Interferón 2 B, es hidrosoluble, y que su absorción es intramuscular y subcutánea en un 80% de los casos, siendo su metabolismo renal completamente. El INF alfa 2b, tiene una vida media de 6 a 7 horas teniendo presente que se puede producir acumulación con la dosificación intramuscular diaria. El tiempo en que se obtiene la concentración máxima tanto intramuscular como subcutáneamente es de 6 a 8 horas y se ha indicado que los metabolitos se reabsorben casi por completo. (23)

El mecanismo de acción del Alfa Interferón 2B en la mejoría de la Hepatitis B y otras enfermedades malignas no está bien definido, sin embargo, es claro que el efecto contribuye a disminuir significativamente la patogenicidad. Existen efectos ya estudiados y mencionados anteriormente, pero los mecanismos de acción que se efectúan ante el virus de la Hepatitis B, son netamente antivirales e inmunomoduladores. Es decir, se cree que induce la producción de proteínas contra el virus de la Hepatitis B, y acrecenta la expresión de los antígenos HLA en las células infectadas, principalmente incrementando el reconocimiento citotóxico de las células T y de las células Natural Killer.

En cuanto a la dosificación recomendada, se han realizado estudios sobre el uso de Alfa Interferón 2 B en Hepatitis B tipo aguda y crónica, indicando que en la fase crónica se obtienen resultados favorables a dosis de tres, cinco y diez millones de unidades, tres veces por semana pudiendo llegar hasta 3 meses de tratamiento, para la fase aguda y 6 para la fase crónica. (12)(16)(27)(30)

El tratamiento indicado en esta fase de la enfermedad ha variado, se han utilizado dosis de 3, 5, y 10 Millones de Unidades (MU) solo que en diferente tiempo de dosificación. Un estudio que se realizó en 34 pacientes que recibieron INF alfa b2 a 3 MU, 3 veces por semana por 3

semanas reveló una significativa disminución de los signos y síntomas. (31), teniendo a la vez otro en el cual se administraron 10 MU, el cual reveló que los pacientes elevaron títulos de anti-HBs en 21 semanas, (31) llegando a la conclusión que el uso de Alfa Interferón 2B en la fase aguda de la enfermedad, disminuye el riesgo de desarrollar una hepatitis crónica. (11)(16)(30)(22)

En contraste otros estudios recomiendan el uso de INF alfa 2B a las mismas dosis solo que aun con menos tiempo de administración tal es el caso de 10 días consecutivos a dosis de 5 MU. Estos estudios revelan los mismos resultados en cuanto a recuperación, (12)(15) indicando también que los niveles de aminotransferasa, decrecen de 1 a 2 meses iniciada la terapia y que en casos excepcionales han tardado hasta 4 meses en normalizar o llegar a valores casi normales las transaminasas séricas. (14)

En cuanto a los efectos secundarios, hay que tener en cuenta que la mayoría de estos, excepto el síndrome semejante a la gripe están relacionados con la dosis. Generalmente son leves a dosis inferiores a 10 millones de unidades al día. Frecuentemente se produce disminución de la presión arterial, pero es raro que sean sintomática; se puede producir hipertensión pero generalmente es leve y pasajera. Puede presentarse: dolor de pecho, latidos cardiacos irregulares, confusión, depresión, nerviosismo, problemas para dormir, adormecimiento de los dedos de los pies y manos, fiebre, escalofríos o dolor de garganta, hemorragia, cefalea, cambios de sentido del gusto, diarrea, pérdida de apetito, pérdida de peso, náuseas y vómitos, cansancio no habitual. Entre los menos frecuentes pueden encontrarse mareos, sequedad de la boca, piel seca o prurito, incapacidad para tener o mantener una erección, dolor en las articulaciones, rash cutáneo, llagas en la boca y en los labios, y en ocasiones se ha reportado pérdida parcial del pelo. (23)

La administración del medicamento en el embarazo, no está estudiada en humanos, pero se indica que en estudios realizados en monos Rhesus, se ha encontrado capacidad abortiva en altas dosis, y en la lactancia no se recomienda la misma mientras se administre el medicamento. (23)

Mientras se administra el INF, puede encontrarse una disminución del hematócrito, del recuento leucocitario, y de las plaquetas. El tiempo de protrombina y tromboplastina puede aumentar, y como dato en relación con la Hepatitis, los niveles de Alanina Aminotransferasa, Aspartato aminotransferasa, Fosfatasa Alcalina, y Deshidrogenasa Láctica, pueden aumentar, siempre estando relacionados con la dosis que se utilice, sin embargo al suspender el medicamento, todos los valores regresan a la normalidad. (23)

3. Vacunas anti-hepatitis B

La aprobación de la primera vacuna anti-hepatitis B en 1981 modificó los programas empleados en salud/control de infecciones y llevo a priorizar la prevención de la preexposición de la infección. La publicación de las normas de la OSHA (Occupational Safety and Health Administration) Sobre patógenos transmitidos por sangre, y su ulterior promulgación como estatuto, hizo que las instituciones estudiaran aun más detalladamente los programas de inmunización contra HBV. La primera vacuna aprobada deriva del plasma y, aunque aun cuenta contra la aprobación de la F.D.A. (Food and Drug Administration), ya no

se produce en los Estados Unidos. La vacuna anti-HBV recombinante, actualmente aprobada y comercializada, se produce de *Saccharomyces cerevisiae* (levadura de cerveza comun) y no requiere plasma humano. Esta vacuna producida por ADN recombinante, contiene antigeno viral purificado, tratado con formalina. (29) Ambos tipos de vacuna se aplican en el deltoides en una serie de tres dosis a los 0, 3, y 6 meses. Se recomienda dicho musculo porque la respuesta a la vacuna inyectada en la zona glutea es menor (75-80%) obtenida con las tres dosis en el deltoides (>90%). (4)(2)

La vacuna anti-HBV, aplicada en el deltoides brinda inmunidad protectora (presencia de HBsAc) en mas del 90% de los vacunados sanos. El CDC no recomienda investigar de rutina la actividad posvacunación; sin embargo, corresponde considerarla en sujetos de 50 años o mayores, aquellos con diagnostico de infección por HIV, y aquellos con alto riesgo de contacto ocupacional. La investigación entre el mes y los 6 meses postaplicación de la tercera dosis de la vacuna, brinda información definitiva sobre la respuesta de la vacuna. Aunque los anticuerpos inducidos por la vacuna declinan en forma sostenida con el tiempo, la duración de la vacunación es de menos de 7 años en los adultos sanos que han presentado una respuesta inicial de anticuerpos. El ACIP sugiere no recomendar refuerzos de rutina durante los 7 años posvacunación en adultos y niños inmunológicamente normales. El ACIP evalua la posible necesidad de dosis de refuerzo después de intervalos mas prolongados a medida que disponga de más información. (29)(25)(2)

En instituciones, debido a la posibilidad de identificar inadvertidamente portadores de hepatitis (SIC), optaron por investigar HBsAc en todo posible receptor de vacuna. El periodo recomendado para investigación posvacunación es de 1 a 6 meses después de la tercera dosis, demostrando inmunidad en el 80-90% de los individuos protegidos despues de solo dos dosis, esto a aumentado la posibilidad de demostrar la respuesta a la vacuna. Los sujetos cuya relación HBsAc es menor de 10 reciben una cuarta y una quinta dosis, de ser necesario, lo que depende de la investigación de anticuerpos. Por esto se propuso una dosis de refuerzo cuando las relaciones son menores de 10 y se vuelve a determinar HBsAc al mes. (32)(2)

El virus de la Hepatitis B, continua siendo un riesgo para la población mundial que no tiene conocimiento especifico de la enfermedad a esto se aunan pacientes inmunosuprimidos, y el personal de salud. Es obvio que esta enfermedad continúa aumentando sin presedentes y sigue cobrando victimas. Teniendo en cuenta que no todos tiene acceso a inmunización o en el peor de los casos a tratamiento con Interferón cuando ya han adquirido la enfermedad. Esto nos indica que queda mucho por hacer al respecto, y nos indica tambien que queda mucho campo para estudiar e instruir sobre el virus de la hepatitis B, un virus de inicio silencioso pero muy agresivo.

VI. METODOLOGIA DE INVESTIGACION

A. TIPO DE ESTUDIO:

Fue un estudio descriptivo, en el cual se analizaron los beneficios a diferentes dosis, del Alfa Interferón 2B, como tratamiento para los pacientes que cursaron con Hepatitis B en fase aguda; es de tipo retrospectivo, por tomarse como base las historias clinicas de los pacientes atendidos con este problema en el periodos comprendido entre el 1 de Enero de 1,994 y 31 de Marzo de 1,997, en el servicio de Infectologia del Hospital General de Enfermedades I.G.S.S.

B. OBJETO DE ESTUDIO

Se seleccionaron para el estudio todos los expedientes clinicos de pacientes del servicio de Infectologia del Hospital General De Enfermedades que fueron tratados con Alfa interferón 2B al cursar con Hepatitis B en fase aguda en el periodo comprendido del 1o. de Enero de 1,994 a 31 de Marzo de 1,997, a los cuales se les aplicó los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

C. CRITERIOS DE INCLUSION

1. Pacientes con datos clinicos y serologicos de Hepatitis B
2. Ambos sexos
3. Edad mayor de 18 años
4. Paciente que haya sido tratado con Alfa Interferón 2 B
5. Paciente no haya tenido tratamiento previo antes de consultar.
6. Paciente que no haya padecido hepatopatía previa

D. CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Menor de 18 años
2. Que no haya sido tratado con Alfa Interferón 2 B
3. Paciente haya tenido tratamiento previo antes de consultar.
4. Paciente que haya padecido de hepatopatía previa
5. Paciente que Presente H.I.V. asociado
6. Paciente que rechase el tratamiento
7. Pruebas serológicas Anti-HBs (+)
8. Pruebas serológica Anti-HBc IgG(+)
9. Pacientes Embarazadas

F. VARIABLES

1. Independiente

Pacientes con hepatitis tipo B en fase aguda.

2. Dependiente

Numero de pacientes con normalización de transaminasas sericas.

G. DEFINICION DE VARIABLES:

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDIDA
HBsAg	Marcador viral, presente en la cubierta o capa del virus, presente en el 90% de los pacientes que cursan la enfermedad en la fase aguda	Detección sérica por métodos de laboratorio	Nominal	Positivo Negativo
Anticuerpo HBsAc	Marcador serológico, encontrado en la etapa de convalecencia	Detección sérica por métodos de laboratorio	Nominal	Positivo Negativo
HBeAg	Marcador viral, es una proteína codificada por el virus, de función desconocida; considerándose como marcador de la replicación viral activa	Detección sérica por métodos de laboratorio	Nominal	Positivo Negativo
Anticuerpo HBeAc	Marcador Serológico, encontrado después de la resolución de la replicación activa	Detección sérica por métodos de laboratorio	Nominal	Positivo Negativo
Transaminasa de amina (ALT)	Enzima que cataliza la transferencia de grupos amino de Alanina a alfa cetoglutarato, presente en citoplasma de células hepáticas	Detección sérica por métodos de laboratorio	Numerica	Valores en suero expresado en Unidades litro (U/L)
Transaminasa de Aspartato (AST)	Enzima que cataliza la transferencia de grupos amino de Aspartato a alfa cetoglutarato, presente en mitocondrias y citoplasma de células hepáticas	Detección sérica por métodos de laboratorio	Numerica	Valores en suero expresado en Unidades litro (U/L)

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDIDA
Gammaglutamiltranspeptidasa (G.G.T.P.)	Enzima microsomica del higado presente cuando existe daño en el Hepatocito, y en ocasiones en el miocardio	Detección serica por métodos de Laboratorio	Numerica	Valores en suero expresado en Unidades por litro (U/L)

H. RECURSOS

1. Fisicos:

- Papel
- Lapiceros
- Marcadores
- Computadora
- Impresora
- Calculadoras electrónicas
- Libros de referencia
- Artículos de revista
- Tesis como material bibliográfico.
- Expedientes clínicos
- Boleta de recolección de datos elaborada por investigador.

2. Humanos:

- Médico asesor
- Investigador
- Personal de Archivo del Servicio de Infectología Z. 7

VII. ASPECTOS ETICOS

El objetivo general de toda investigación en seres humanos, es obtener información científica a cerca de ellos. la cual debe obtener resultados que serán beneficios, tanto para los sujetos que se someteran al estudio, así como para otros pacientes en el futuro.

En el estudio realizado, se comorobo \ comparo la efectividad de tres regimenes de tratamiento con Interferon alfa 2B, en pacientes que cursaron con hepatitis tipo B en fase aguda, para lo cual se revisaron los expedientes clinicos, teniendo en cuenta que este procedimiento no conllevo ningun riesgo al paciente o puso en riesgo su integridad fisica, resaltando que los resultados obtenidos puede servir de base para el tratamiento de otros pacientes con el mismo padecimiento en el futuro.

VIII. PRESENTACION DE RESULTADOS

CUADRO No. 1

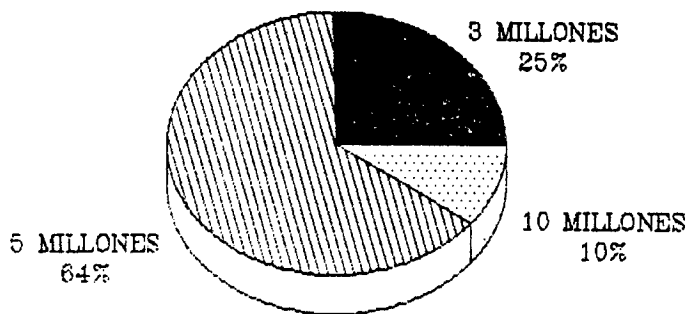
POBLACION REGISTRADA CON DIAGNOSTICO DE HEPATITIS B

En pacientes que recibieron Alfa Interferón 2B como terapia contra Hepatitis Tipo B en fase Aguda, en el Hospital General de Enfermedades, Servicio de Infectología, I.G.S.S. 1o. de Enero de 1,994 al 31 de Marzo de 1,997.

TRATAMIENTO DE ALFA INTERFERON 2 B ADMINISTRADO				
	3 MILLONES	5 MILLONES	10 MILLONES	TOTAL
NO. DE PACIENTES	22	56	9	87
PORCENTAJE	25.28%	64.36%	10.34%	100%

Fuente: boleta de recolección de datos.

CUADRO No. 1
POBLACION REGISTRADA CON DIAGNOSTICO DE
HEPATITIS B



87 PACIENTES EN TOTAL

Fuente: boleta de recoleccion de datos.

CUADRO No. 2

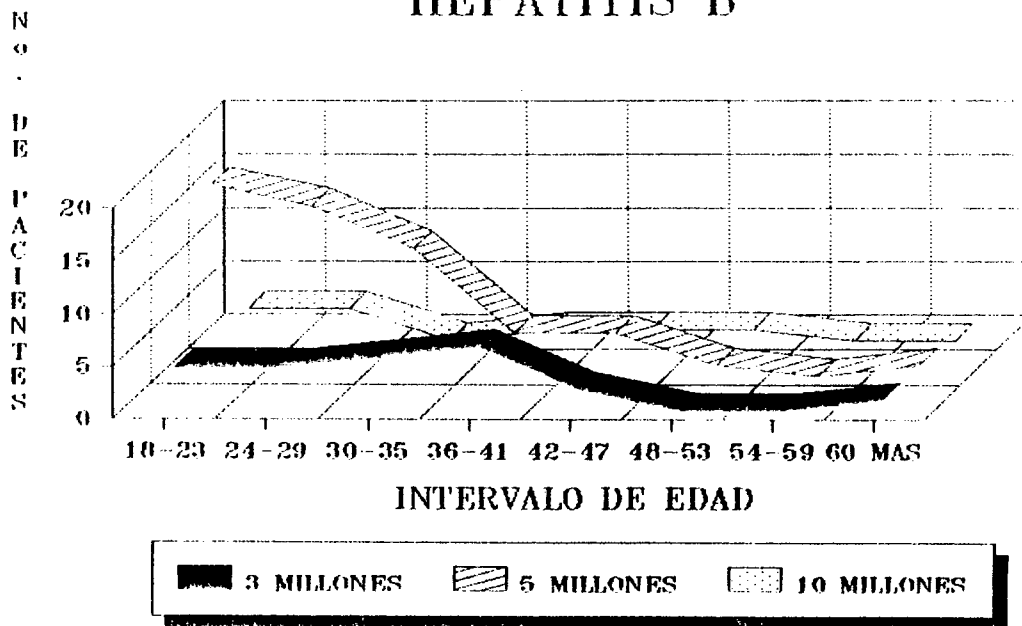
DISTRIBUCION POR EDAD

Pacientes que recibieron Alfa Interferón 2 B como terapia contra Hepatitis tipo B, fase aguda, en el Hospital General de Enfermedades, Servicio de Infectología, I.G.S.S. lo. de Enero de 1,994 al 31 de Marzo de 1,997.

EDAD	3 MILLONES			5 MILLONES			10 MILLONES			TOTAL	%
	No. DE PACIENTES	% PORCENTAJE ACUMULADO	No. DE PACIENTES	% PORCENTAJE ACUMULADO	No. DE PACIENTES	% PORCENTAJE ACUMULADO	No. DE PACIENTES	% PORCENTAJE ACUMULADO			
18-20	00	00	06	10.71%	10.71%	00	100	00	06	6.89%	
21-23	04	18.18%	12	21.42%	32.13%	03	33.33%	33.33%	19	21.83%	
24-26	01	4.54%	11	19.64%	51.77%	03	33.33%	66.66%	15	17.24%	
27-29	03	3.44%	05	8.93%	60.70%	00	100	00	08	9.19%	
30-32	02	9.09%	09	16.07%	76.77%	00	100	00	11	12.64%	
33-35	03	13.63%	03	5.35%	82.12%	00	100	00	06	6.89%	
36-38	03	13.63%	01	1.78%	83.90%	01	11.11%	77.77%	05	5.74%	
39-41	03	13.63%	03	5.35%	89.25%	00	100	00	06	6.89%	
42-44	00	00	00	00	00	00	100	00	00	00	
45-47	02	9.09%	04	7.14%	96.39%	01	11.11%	88.88%	07	8.07%	
48-50	00	00	01	1.78%	98.17%	01	11.11%	100.00%	02	2.29%	
51-53	00	00	00	00	00	00	100	100.00%	00	00	
54-56	00	00	00	00	00	00	100	100.00%	00	00	
57-59	00	00	00	00	00	00	100	100.00%	00	00	
60-62	01	4.54%	01	1.78%	100.00%	00	100	100.00%	02	2.29%	
63 - >	00	00	00	00	00	00	100	100.00%	00	00	
TOTAL	22	25.21%	56	64.36%	100.00%	09	110.34%	100.00%	87	100%	

Fuente: boleta de recolección de datos.

CUADRO No. 2 DISTRIBUCION POR EDAD HEPATITIS B



Fuente: boleta de recoleccion de datos.

CUADRO No. 3

DISTRIBUCION POR SEXO SEGUN NUMERO DE CASOS

En pacientes que recibieron Alfa Interferón 2 B como terapia en Hepatitis tipo B, fase aguda, en el Hospital General de Enfermedades, Servicio de Infectología, I.G.S.S. lo. de Enero de 1,994 al 31 de Marzo de 1,997.

SEXO	No. DE PACIENTES			TOTAL
	3 MILLONES	5 MILLONES	10 MILLONES	
MASCULINO	17	49	08	74
FEMENINO	05	07	01	13
TOTAL	22	56	09	87

Fuente: boleta de recolección de datos.

CUADRO No. 4

ESTADO CIVIL REGISTRADO

En pacientes que recibieron Alfa Interferón 2 B como terapia en Hepatitis tipo B, fase aguda, en el Hospital General de Enfermedades, Servicio de Infectología, I.G.S.S. lo. de Enero de 1,994 al 31 de Marzo de 1,997.

ESTADO CIVIL	No. DE PACIENTES			TOTAL DE CASOS
	3 MILLONES	5 MILLONES	10 MILLONES	
SOLTERO	13	34	08	55
CASADO	06	15	01	22
UNIDO	02	07	00	9
VIUDO	01	00	00	01
TOTAL	22	56	09	87

Fuente: boleta de recolección de datos.

CUADRO No. 5

ANTIGENOS DETECTADOS

En pacientes que recibieron Alfa Interferon 2 B como terapia en hepatitis tipo B, fase aguda, en el Hospital General de Enfermedades, Servicio de Infectología, I.G.S.S. 10. de Enero de 1,994 al 31 de Marzo de 1,997.

	3 MILLONES	5 MILLONES	10 MILLONES	TOTAL DE CASOS
ANTIGENOS Y No. DE ANTICUERPOS	No. DE PACIENTES	No. DE PACIENTES	No. DE PACIENTES	
HBsAg, HBeAg, HBCac M (+)	05	07	04	16
HBsAg, HBCAc High (+), HBeAg (-)	17	47	05	69
HBeAg (+)	00	02	00	02
TOTAL	22	56	09	87

Fuente: boleta de recolección de datos.

CUADRO No. 6

ESTADO GENERAL DEL PACIENTE EN SU EXAMEN FISICO DE INGRESO Y A LAS 72 HORAS DE INICIADO EL TRATAMIENTO

En pacientes que recibieron Alfa Interferon 2 B como terapia en hepatitis tipo B, fase aguda, en el Hospital General de Enfermedades, Servicio de Infectología, I.G.S.S. 10. de Enero de 1,994 al 31 de Marzo de 1,997.

	3 MILLONES	5 MILLONES	10 MILLONES	TOTAL DE CASOS
	No. DE PACIENTES	No. DE PACIENTES	No. DE PACIENTES	No. DE PACIENTES
ESTADO GENERAL	INGR. 172 HRS	INGR. 172 HRS	INGR. 172 HRS	INGR. 172 HRS
BUENO	08	13	14	37
REGULAR	03	06	42	19
MALO	01	00	00	00
TOTAL	22	22	56	56

Fuente: boleta de recolección de datos.

CUADRO No. 7

SIGNOS VITALES EN EL EXAMEN FISICO DE INGRESO
Y A LAS 72 HORAS INICIADO EL TRATAMIENTO

En pacientes que recibieron Alfa Interferón 2 B como terapia en Hepatitis tipo B, fase aguda, en el Hospital General de Enfermedades, Servicio de Infectología, I.G.S.S. 1o. de Enero de 1,994 al 31 de Marzo de 1,997.

	3 MILLONES		5 MILLONES		10 MILLONES		TOTAL DE CASOS	
	No. DE PACIENTES		No. DE PACIENTES		No. DE PACIENTES		No. DE PACIENTES	
S/V.	INGR.	72 HRS	INGR.	72 HRS	INGR.	72 HRS	INGR.	72 HRS
Normales	22	22	54	56	09	09	85	87
Anormales	00	00	02	00	00	00	02	00
TOTAL	22	22	56	56	09	09	87	87

Fuente: boleta de recolección de datos.

CUADRO No. 8

HALLAZGOS EN EL EXAMEN FISICO DE INGRESO
Y A LAS 72 HORAS INICIADO EL TRATAMIENTO

En pacientes que recibieron Alfa Interferon 2 B como terapia en Hepatitis tipo B, fase aguda, en el Hospital General de Enfermedades, Servicio de Infectología, I.G.S.S. 10. de Enero de 1994 al 31 de Marzo de 1997.

	INGRESO			72 HORAS			TOTAL DE CASOS	
	3 M.	5 M.	10 M.	3 M.	5 M.	10 M.	INGRESO	72 HRS.
	+	-	+	-	+	-	+	-
HALLAZGOS CLINICOS	+	-	+	-	+	-	+	-
ICTERICIA	122	10	153	13	19	10	1122	10
HEPATOMEGALIA	11	121	113	143	11	18	110	122
ESPLENOMEGALIA	10	122	11	155	10	9	110	122
TOTAL DE CASOS	22	56	9	22	56	9	87	87

Fuente: boleta de recolección de datos.

CUADRO No. 9

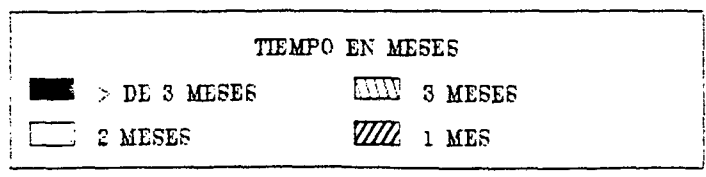
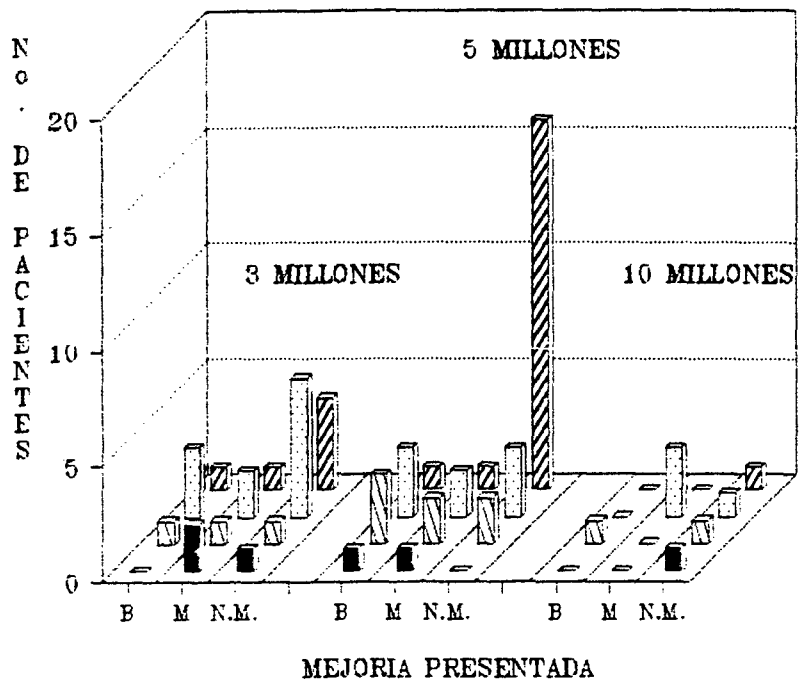
TIEMPO DE REMISION Y CLASIFICACION DE LA MEJORIA PRESENTADA POR
POR PORCENTAJE ESTIMADO EN LA ENZIMA
GAMA GLUTAMIL TRASPEPTIDASA

En pacientes que recibieron Alfa Interferon 2 E como terapia a dosis de 3, 5 y 10 millones de unidades, en hepatitis tipo B, fase aguda, en el Hospital General de Enfermedades, I.G.S.S., Servicio de Infectología, lo. de Enero de 1,994 al 31 de Marzo de 1,997.

MESES	3 MILLONES			5 MILLONES			10 MILLONES			TOTAL DE CASOS		
	MEJORIA BUENA	MEJORIA MODERADA	NO MEJORIA	MEJORIA BUENA	MEJORIA MODERADA	NO MEJORIA	MEJORIA BUENA	MEJORIA MODERADA	NO MEJORIA	MEJORIA BUENA	MEJORIA MODERADA	NO MEJORIA
	DE 100-80%	DE 79-40%	DE < 39%	DE 100-80%	DE 79-40%	DE < 39%	DE 100-80%	DE 79-40%	DE < 39%	DE 100-80%	DE 79-40%	DE < 39%
1	1	1	4	1	1	16	0	0	1	2	2	21
2	3	2	6	3	2	3	0	3	1	6	7	10
3	1	1	1	2	2	2	1	0	1	5	3	4
3+	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	2
SUBTOT.	5	4	12	8	6	21	1	3	4	14	13	37
TOTAL	21			35			8			64		

Fuente: boleta de recolección de datos.

GRAFICA No. 9
TIEMPO DE REMISION Y CLASIFICACION DE
MEJORIA EN LA ENZIMA G.G.T.P.



Fuente: boleta de recolección de datos.

CUADRO No. 10

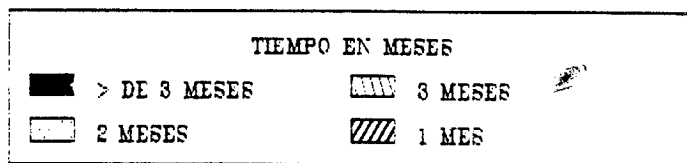
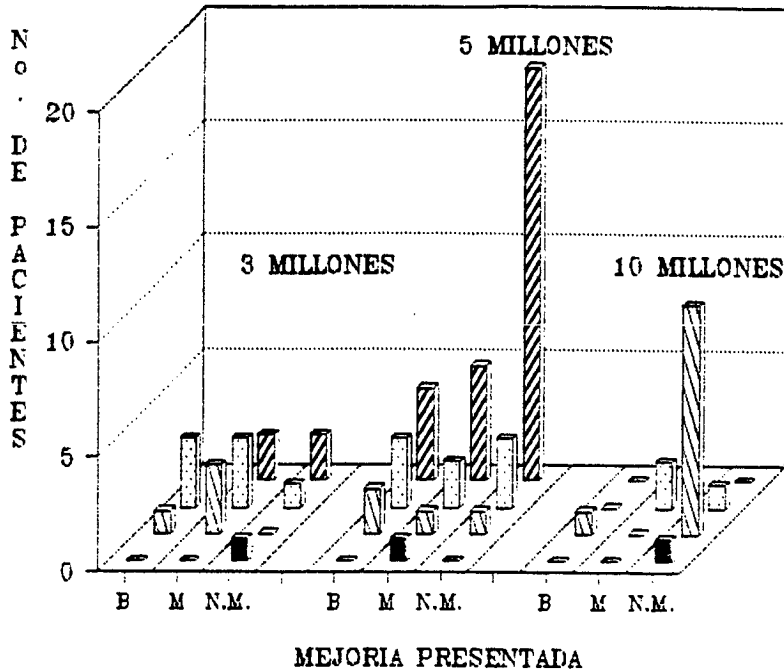
TIEMPO DE REMISION Y CLASIFICACION DE LA MEJORIA PRESENTADA POR
POR PORCENTAJE ESTIMADO EN LA ENZIMA
DISFATASA ALCALINA

En pacientes que recibieron Alfta Interferon 2 b como terapia a dosis de 5, 5 y 10 millones de unidades, en hepatitis tipo B, fase aguda, en el Hospital General de Enfermedades, I.B.S.S., Servicio de Infectología, l.c. de Enero de 1,994 al 31 de Marzo de 1,997.

	3 MILLONES	5 MILLONES	10 MILLONES	TOTAL
MESES				
1	0	2	4	5
2	0	1	1	2
3	1	2	3	6
4	1	2	3	6
5	0	1	1	2
SUBTOT.	4	9	22	35
TOTAL	16	40	6	62

Fuente: boleta de recolección de datos.

GRAFICA No. 10
TIEMPO DE REMISION Y CLASIFICACION DE
MEJORIA EN LA ENZIMA F.A.



Fuente: boleta de recolección de datos.

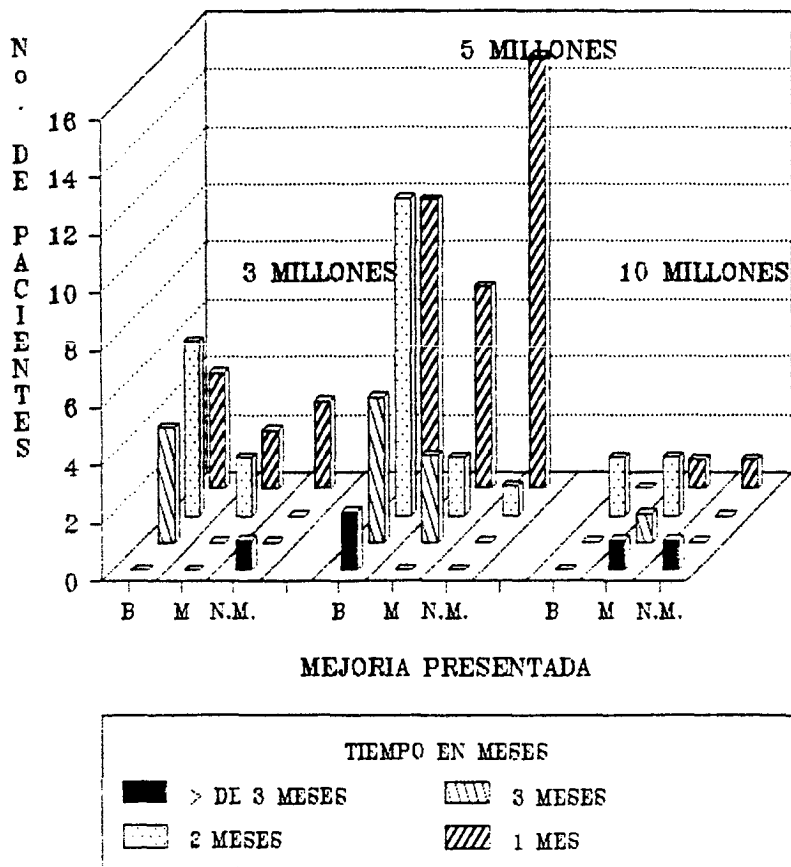
TIEMPO DE RECISIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA MEJORA PRESENTADA POR
POR PORCENTAJE ESTIMADO EN LA EVALUACIÓN
ASPIRATO ANIMO TRANSFERASA

En pacientes que recibieron Alfa Interferón 2 B como terapia a dosis de 3, 5 y 10 millones de unidades, en hepatitis tipo B, fase aguda, en el Hospital General de Enfermedades, I.B.S.S., Servicio de Infectología, 10. de Enero de 1,994 al 31 de Marzo de 1,997.

	3 MILLONES	5 MILLONES	10 MILLONES	TOTAL
MEJORA	4	10	7	15
MEJORA MODERADA	2	3	0	3
MEJORA MODERADA	2	11	2	15
MEJORA MODERADA	0	5	3	8
MEJORA MODERADA	1	2	0	3
MEJORA MODERADA	4	28	12	44
TOTAL	22	56	9	87

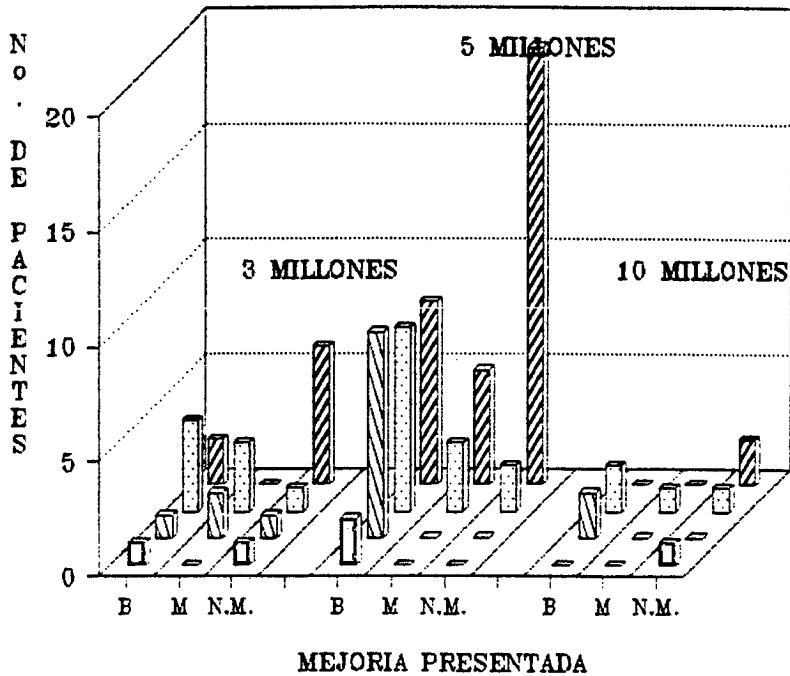
Fuente: boleta de recolección de datos.

GRAFICA No. 11
 TIEMPO DE REMISION Y CLASIFICACION DE
 MEJORIA EN LA ENZIMA A.S.T.



Fuente: boleta de recolección de datos.

GRAFICA No. 12
TIEMPO DE REMISION Y CLASIFICACION DE
MEJORIA EN LA ENZIMA A.L.T.



Fuente: boleta de recolección de datos.

GRANNO No. 13

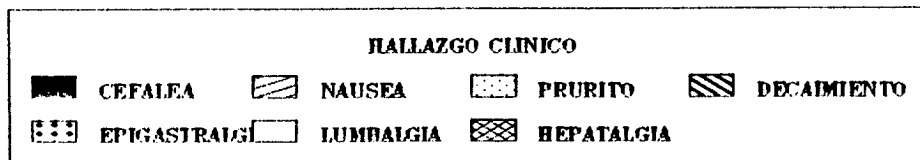
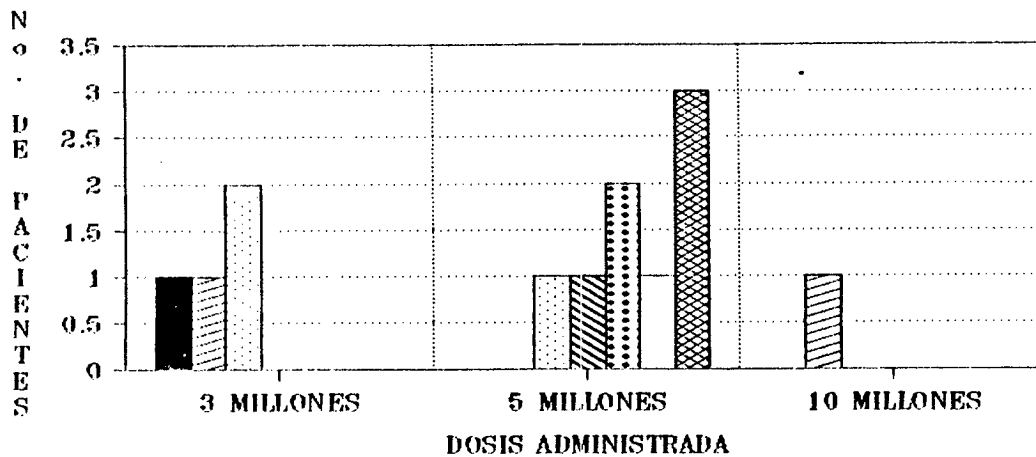
SINTOMAS REPORTADOS EN EL TRASCURSO DEL TRATAMIENTO

En pacientes que recibieron Alfa Interferon 2 B como terapia, en hepatitis tipo B, fase aguda, en el Hospital General de Enfermedades, I.B.S.S. Servicio de Infectología
 1o. de Enero de 1,994 al 31 de Marzo de 1,997.

	:3 MILLONES 15 MILLONES :10 MILLONES:		
	NO. DE PACIENTES	NO. DE PACIENTES	NO. DE PACIENTES
IS	22	56	9
IDEALEA	01	00	00
INUSEA	01	00	01
IPRUITO	02	01	00
IRCAMIENTO	00	01	00
IPRIBASTRALGIA	00	02	00
ILMBRALSIA	00	01	00
HEPATALSIA	00	02	01
TOTAL DE CASOS	04	08	2

Fuente: boleta de recoleccion de datos.

GRAFICA No. 13
SINTOMAS REPORTADOS EN EL TRANCURSO DEL
TRATAMIENTO



Fuente: boleta de recolección de datos.

IX. ANALISIS E INTERPRETACION DE RESULTADOS

Se efectuó un estudio descriptivo, en 87 pacientes adultos, que consultaron al Hospital General de Enfermedades del I.G.S.S. en el Servicio de Infectología. Por ser el estudio retrospectivo, los datos registrados en las historias clínicas fueron la base para la evaluación.

POBLACION REGISTRADA

Del total de pacientes estudiados, se obtienen 3 subpoblaciones, correspondientes a los tres esquemas de Interferón utilizados. Las dosis de Interferón administradas fueron dadas por el médico tratante según su criterio, ya que se reporta en la literatura que dichas dosis pueden administrarse igualmente en esquemas que van de 3, 5 y 10 millones de unidades por 7 a 10 días o de 1 a 3 meses. En la misma literatura se reporta que estos regímenes están todavía en fase experimental. (23,24)

EDAD, SEXO Y ESTADO CIVIL:

El grupo etáreo mayormente afectado por esta enfermedad es el que presenta comunmente vida sexual activa (ver Cuadro No. 2), y a su vez entra en el parametro de la población económicamente activa. El sexo femenino fué el porcentaje mas bajo (ver Cuadro No. 3), lo que refleja las características sociales que predominan en nuestro país, ya que el sexo masculino, está más expuesto a factores y conductas de riesgo que predisponen a este tipo de enfermedades. En el estado civil de los pacientes, predominaron los solteros (55%), lo cual podría explicarse por el hecho de que este grupo tiende a tener prácticas sexuales desordenadas con mayor frecuencia que los pacientes que tienen responsabilidades de familia o cuentan con un hogar estable.

ANTIGENOS DETECTADOS:

Con respecto a la positividad de pruebas serológicas en los pacientes estudiados, 16 de estos se encontraban en una fase aguda con replicación activa, ya que presentaban HBeAg positivos, indicándonos también que estaban en una etapa inicial de la infección, en relación con 69 pacientes que presentaban HBeAg negativo, que orienta a una fase más avanzada de la infección aguda y una disminución de la replicación. Como referencia, se destaca que todos los pacientes estudiados presentaban HBcAc IgM (+), y en algunos casos total, lo que nos define una fase aguda. Llama la atención que en dos pacientes, solo se detectó positividad para HBeAg, lo cual se puede justificar por el hecho de que las pruebas para la detección de estos antígenos no son 100% sensibles y específicas, y en condiciones ideales debería realizarse detección de DNA de VHB.

ESTADO GENERAL DEL PACIENTE, SIGNOS VITALES Y HALLAZGOS REPORTADOS:

En la evaluación del paciente, a su ingreso y a las 72 horas se tomaron parametros tanto subjetivos como objetivos, tal es el caso del estado general del paciente, que lo da el clínico en su evaluación, sin embargo, este dato fué copiado textualmente de las notas de evolución, permitiéndonos determinar que en presencia de 5 millones de unidades de Interferón, 23 pacientes fueron movilizados de un estado general regular a uno bueno, siendo este en donde se reporta el

mayor número de pacientes. En los pacientes que recibieron 3 millones de unidades, se reportó buenas condiciones generales a las 72 horas, en 5 pacientes, los cuales se encontraban en un estado malo y regular. En contraste; el grupo que recibió 10 millones de unidades, contrarío a los otros dos grupos, se presentó una desmejoría en pacientes que al ingreso estaban en un buen estado general. Por lo que se compara a lo reportado en la literatura, ya que a dosis mayores de Interferón, el paciente puede presentar desmejoría en su estado. (23)

Los Signos Vitales (Frecuencia Cardíaca, Frecuencia Respiratoria, Presión Arterial, Temperatura) que presentaron los pacientes a su ingreso, y a las 72 horas, no nos permiten determinar si el medicamento influyó en su normalización o alteración de forma significativa, ya que en presencia de 3 y 5 millones de unidades de Interferón, la totalidad de pacientes presentó Signos Vitales Normales tanto a su ingreso como a las 72 horas. Únicamente a dosis de 5 millones de unidades se reportó que 2 pacientes presentaron alteración de los mismos, normalizándolos a las 72 horas.

Siempre en los datos recavados del examen físico, tanto al ingreso como a las 72 horas, se trató de establecer la presencia de algunos hallazgos clínicos reportados en la enfermedad, éstos fueron Ictericia, Hepatomegalia y Esplenomegalia (ver Cuadro No. 8). Los datos obtenidos nos revelan que la Ictericia no presentó cambio alguno en presencia de 3 y 10 millones de unidades de interferón, sin embargo se reporta que en pacientes que recibieron 5 millones solo uno había aumentado a las 72 horas. Lo que muestra que en la mayoría de pacientes el curso de la enfermedad continuó sin cambio al igual que con los otros hallazgos estudiados, ya que en la Hepatomegalia, se presentó en un solo paciente, que recibió 3 millones de unidades y a las 72 horas ésta era inexistente. Sin embargo, en pacientes que recibieron 10 millones de unidades, no se presentó ningún cambio. De los pacientes con Esplenomegalia, tratados con 5 millones de unidades, sólo 1 paciente la presentó (1.7%), y a las 72 horas ya no se reportó. Este dato, es muy alentador, ya que este porcentaje está por debajo de lo reportado en la literatura, que se indica que la Esplenomegalia, se puede esperar en un 20% de pacientes que presente Hepatitis B en fase Aguda (29).

VALORACION DE ENZIMAS HEPATICAS:

Para poder exponer de mejor forma la evolución que tomaron los laboratorios, y observar el impacto del Interferón como medicamento, se analizaron las enzimas: Gama Glutamil Transpeptidasa (GGTP), Fosfatasa Alcalina (FA) y Transaminasasa (AST, ALT), y se inició el seguimiento de el primer laboratorio de ingreso, al último reportado, en un parámetro de tiempo de 3 meses. Ya que en algunos casos, el seguimiento enzimático no se dió hasta llegar a límites normales, se optó por sacar la diferencia entre ambos valores, es decir, las U/L que disminuyeron en determinado tiempo. Esta diferencia equivale a un porcentaje de mejoría, por lo que se hizo una clasificación de Buena, Moderada, y No mejoría, dando un valor porcentajes en cada uno de las enzimas, proponiendo así, una nueva forma de determinar cuan efectivo es el medicamento.

GAMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA:

En términos generales, la Gama Glutamil Transpeptidasa (GGTP), refleja que el Alfa Interferón 2B en las tres dosis administradas, no ejerce influencia en su mejoría (ver Cuadro No.9), ya que el mayor número de pacientes registrado, de cada una de las dosis, no la presentó. Sin embargo, en cuanto al tiempo de normalización, se encontró que al segundo mes en pacientes que recibieron 10 millones de unidades, 3 pacientes presentaron una mejoría moderada, dato importante ya que la población de esta dosis es de 8 pacientes. Sin embargo a dosis de 3 y 5 millones también se presentó buena respuesta al segundo mes entre mejoría buena y moderada, siendo la más numerosa por su población los que recibieron 3 millones de unidades, de lo cual podemos decir que los valores de GGTP, no son disminuidos considerablemente en los pacientes con este tratamiento.

FOSFATASA ALCALINA:

En una comparación con GGTP, la Fosfatasa Alcalina presentó mejores resultados (ver Cuadros 9 y 10). A dosis de 3 millones de unidades, 12 de 16 pacientes, presentaron una mejoría entre buena y moderada, seguidos de la dosis de 10 millones en los que se registran 4 de 6 pacientes. Observando que la mejor respuesta se obtuvo con la administración de 3 millones. Sin embargo, el tiempo en el que se registró el mayor número de pacientes fue en 2 meses, también a dosis de 3 millones de unidades, seguidas por 5 y 10 millones. Lo que nos permite determinar que a dosis de 3 millones de unidades, existe una mejor respuesta de normalización de la Fosfatasa Alcalina, dato que apoya lo descrito por la literatura, ya que a menor dosis, mejor respuesta se obtiene.

ASPARTATO AMINOTRANSFERASA

En cuanto al tiempo de remisión y el porcentaje de mejoría de las Transaminasas Séricas, estas enzimas son más específicas que las anteriores (28). La Aspartato Aminotransferasa, presenta datos más alentadores que la GGTP y la FA en relación al Interferón (ver Cuadros No. 9, 10, 11) ya que en los tres esquemas utilizados, el menor número de pacientes corresponde a los que no mejoraron. Sin embargo el tiempo en que se reportó el mayor número de pacientes que mejoró, fue en el primer mes, ya que 17 pacientes presentaron una mejoría buena y moderada, con 5 millones de unidades de tratamiento. Seguidos por 10 y 3 millones en los cuales el mayor número de pacientes respondieron satisfactoriamente al segundo mes.

ALANINO AMINOTRANSFERASA

Los datos que revela esta enzima, son de mucha importancia, ya que se considera que esta es más específica que la anterior, (28). En pacientes que recibieron 5 millones de unidades se reportó el mayor número de casos entre una mejoría buena y moderada, considerando que 35 pacientes la habían presentado, de una población de 56 pacientes. Sin embargo, el tiempo en que normalizaron los valores, presentaron los mejores resultados los pacientes que recibieron 3 millones de unidades, ya que al segundo mes, 7 pacientes habían presentado una respuesta buena y moderada. Razonamos de esta forma ya que la población de esta dosis es de 22 pacientes siendo esto un dato importante para dicho razonamiento. En cuanto a los pacientes que no

presentaron mejoría, podemos decir que en 10 millones de unidades se registra el mayor número de pacientes con respecto a su población, dato que se relaciona con lo mencionado en la literatura (23), que indica que a mayor dosis, se espera una prolongación del tiempo de mejoría de sus enzimas hepáticas.

El tiempo de normalización de las transaminasas séricas revelado en los cuadros anteriores, presenta una marcada diferencia, en comparación al tiempo en que normalizan dichas transaminasas cuando no se da tratamiento con Alfa Interferón 2B, ya que la elevación comienza en la octava semana de exposición y disminuyen en la 28 semana (1). Sin embargo, en nuestro estudio, se asume que los pacientes consultaron al presentar síntomas, lo cual corresponde a la décima semana de exposición según la literatura (1), por lo que el periodo en que permanecen elevadas es de la semana 10 a la 28, es decir 18 semanas. En contraste con los datos que revelan nuestros cuadros, que indican que la mayor reducción se efectuó al primero y segundo mes, es decir de la 14 a la 18 semana de exposición, lo que significa que el tiempo de normalización disminuye de 10 a 14 semanas en contraste con lo reportado en la literatura.

SINTOMAS REPORTADOS EN EL TRANCURSO DEL TRATAMIENTO

Los síntomas que se investigaron, fueron cefalea, náusea, prurito, decaimiento, epigastralgia, lumbalgia, y hepatalgia. Podemos decir que en 10 millones se reportó un número elevado de síntomas, y lo consideramos así, ya que es un número elevado en comparación a su baja población. En 5 millones se reportaron 8 pacientes de 56, dato que revela que en este grupo se presentaron menos síntomas que en 3 millones, lo que es contrario a lo que reporta la literatura (1,23), ya que se menciona que en 3 millones de unidades los síntomas asociados son menores que las otras dosis.

X. CONCLUSIONES

1. El tratamiento con Alfa Interferón 2 B, en la fase aguda de la Hepatitis tipo B, administrado por 7 días, disminuye el tiempo de normalización de las Transaminasas Séricas de 18 semanas a 4 y 6 semanas.
2. A dosis de 5 millones de unidades de Interferón, las transaminasas séricas disminuyen más satisfactoriamente.
3. El tiempo de normalización de la Gama Glutamiltranspeptidasa no es afectado por los esquemas de Alfa Interferón 2 B que se administraron.
4. A dosis de 3 millones de unidades de Interferón, la Fosfatasa Alcalina presenta una recuperación en tiempo más satisfactoria.
5. Los pacientes a los que se les administró 10 millones de unidades de Interferón, fueron los que presentaron mayor número de síntomas asociados con el tratamiento, sin embargo, no se registraron efectos indeseables específicos.
6. Se estableció, que a dosis de 3 y 5 millones de unidades, el estado general del paciente, sus signos vitales y los hallazgos clínicos, presentaron un cambio favorable. No así, los pacientes que recibieron 10 millones de unidades.

XI. RECOMENDACIONES

1. Realizar mas investigaciones sobre la Hepatitis B en su fase aguda y determinar si el Alfa Interferón 2 B se relaciona con la aparición temprana de el Anti-HBs.
2. Crear un protocolo de seguimiento clinico y de laboratorios para los pacientes que presenten inicialmente diagnostico diferencial de Hepatitis.
3. Realizar un estudio comparativo entre los pacientes que han recibido tratamiento con Alfa Interferón 2B y los que han recibido tratamiento sintomático y determinar su mejoría clínica e inmunológica.

XII. RESUMEN

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, retrospectivo, en 87 pacientes con diagnóstico de Hepatitis Tipo B en fase Aguda, en el Hospital General de Enfermedades (I.G.S.S.) servicio de Infectología, para lo cual se revisaron los expedientes clínicos, llenando una boleta de recolección de datos, la cual recabó: datos generales, información clínica y datos de laboratorio. Los resultados del mismo nos indicaron que el grupo etáreo más afectado fue el de 21 a 23 años, y que el sexo más afectado fue el masculino siendo estos también solteros. Nos reveló también datos tanto del estado general del paciente como los signos vitales, que en su mayoría habían normalizado a las 72 horas de iniciado el tratamiento.

Las transaminasas séricas nos dan ha entender que las dosis en que se obtuvieron mejores resultados fué la de 5 millones seguida de la de 3 millones de Unidades de Alfa Interferón 2 B y que en 10 millones no se obtienen resultados satisfactorios. También se pudo determinar que tanto las enzimas Fosfatasa Alcalina y Gama Glutamyltranspeptidasa no sufren cambio considerable ante el Interferón. Determinando también que a mayor dosis de Interferón el paciente no presenta mejoría considerable.

XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bader T. Practical viral Hepatitis Evaluation, 2a. Ed., Denver, Hogrefe & Huber Publishers, 1,997, Pag. 49
2. Bartlett J. Pocketbook of Infections Therapy, 4a. Ed., Buenos Aires, Waverly Hispanica S.A., 1,993, 311p. (111-115, 146,207,226,258,261,)
3. Benhamou J.P., Abstract Hepatitis Virus, Bollington, Adelphi Communications, 1,992. pag. 6 (1)
4. Centers of Disease Control. Recommendations for Preventing transmission of human immunodeficiency virus and Hepatitis E virus to patients during exposure-prone invasive procedures. Atlanta, 1,991 40p.(40) pag. 1-8
5. Choo Q.L., G. Kuo et al Isolation of and cDNA clone derived from blood borne non-A non-B viral Hepatitis genome, Science, 1,989, Apr. 241(1):362-364.
6. Choo Q.L., K.H. Richman, et al, An assay for circulating antibodies to a mayor etiologic virus of human non-A non-B Hepatitis, Science, 1,991, Sep. 88(1):2451-2455
7. Colon A.R., Hepatitis B textbook of pediatric Hepatology, 2a. ed., Chicago, Year Book Medical Publishers, 1,990, (45-46)
8. Cooper B.W., A. Krusell, et al, Seroprevalence antibodies to Hepatitis cirus in High-risk hospital personnel, Infect Contr Hosp Epidemiol. 1,992, jan. 13(82) pag.5
9. Dusheiko G.M., Viral Markers the key to successful therapy, Bollington, Adelphi Communications, 1,992 pag. 23
10. Eddleston A. et al, Viral Hepatitis and Liver Disease, Baltimor, Williams & Wilkins, 1,991. (234-237)
11. Esteban R.N. et al. Is there a role for Interferon in acute viral Hepatitis? Journal GUT, 1,993 feb, vol.34, 1(2), p.77-80.
12. Halevy J. et al Titulo recombinant Alpha Interferon 2B maybe efficacious in acute Hepatitis. AM, Gastroenterology, 1,990 Aug Vol. 85 2(1):210-212
13. Hernandez P., Agualuz del C. Vacunación intradérmica contra virus de Hepatitis B en pacientes en Hemodiálisis; Hepatitis E. Tesis (Nefrología) - Departamento de Nefrología Instituto Nacional Ignacio Chavez, Mexico, 1,996, pag. 3.

14. Hoofnagle J.H. et al., Management of post-transfusion Hepatitis Transfusion. Med. Rev. 1,989 Oct 2(1):215-220
15. Hoofnagle J.H. et al., Pilot study of recombinant human Alpha Interferon in Chronic Hepatitis. N Engl J Med, 1,986 Feb 16;315(9):1575-1578
16. Intl. Cong.Chemotherapy, 17Th, Berlin, FR., 1,991, Interferon Alfa-2B in the treatment of acute type B Hepatitis, Germany, Shering Plough, 1,991, 1187p.
17. James B.W. H Lloyd, Tratado de Medicina Interna de Cecil, 18 ed.; Mexico, Interamericana, 1,987, 2621p. Vol 1 (906-912).
18. James J. et al., The Medical Letter on Drugs and Therapeutics, Compenio de terapeutica Antimicrobiana, Barcelona, Editores Internacionales, 1,993, 210p. (63-67, 152-159)
19. Jawetz E., J. Melnick, et al., Microbiologia Médica de Jewetz, Melnick y Adelberg, 14 ed. Mexico, Manual Moderno, 1,992 (487-504)
20. Jeffers L., Two new viral agents that cause hepatitis reported, Gastroenterology & Endoscopy News, 1,996, Jan, 26 47(3);224-225
21. Margolis H.S., Hepatitis B Evolving Epidemiology and Implications for control, Sem Liver Dis, 1,991; agu, 11(1):84-92
22. Markus, R., B. Hintsche, et al. Zur Behandlung der protrahiert verlaufenden akuten virushepatitis B mit Rekombinantem Interferon Alpha- 2B. Z. Klin. Med., 1,991, Vol.46, No.7:501-503.
23. Ministerio de Sanidad y Consumo de España. Informacion de Medicamentos USP Dl., Madrid, 1,989, (2)
24. Palais de festivals et des congres, 10., Cannes, 1,992, Viral Hepatitis Management Standards For The Future, Abstracts and Posters, Cannes France 22,25 may 1,992, Bollington, Adelphi Communications, 1,992, 115p.
25. Pasko M.T., T.R. Beam, Persistence of anti-HBs among health care personnel immunized with hepatitis B vaccine. Am J Public Health 1,990, Aug. 80(1):590-593
26. Symposium on Viral Hepatitis, 5o., 1,992, Survival and Prognostic Indicators in HBsAg-Positive Liver Cirrosis, Madris, 1,992, s.p.
27. Stites D., J. Wells, et al. Inmunologia Basica y clinica, 6a. Ed. Mexico, 1,988, 756p. (311,468-475,580,698)
28. Stites D., J. Wells, et al. Inmunologia Basica y clinica 7a. Ed., Mexico, 1,991, 960p. (598-606)

29. Stites D., J. Wells, et al. Inmunologia Basica y Clinica 8a. Ed., Mexico, 1,994, (101-105,672)
30. The 1,990 Intl. Symp. Viral Hepatitis + Lever Disease, 7th, Houston TX., 1,990, Treatment of acute Hepatitis B with recombinant human Interferon Alfa-2B, April 4-8, Shering Plough, 1,990, pag. 129
31. Trepo C. Et al, Possible prevention of Chronic Hepatitis B by early interferon therapy. J Hepatrol 1990; 11 (Suppl 1): p.95,96.
32. Valentin W.M., Hepatitis B Prevention Part 1, A Review of ACIP's newest guidelines, Infect Control, 1,986 7(1): 74-77
33. Weir D.M., Inmunologia, Mexico, 1,990, 321p. (106-107,149,214)

XIV. ANEXOS