

República Dominicana  
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña  
HOSPITAL CENTRAL DE LAS FUERZAS ARMADAS  
Residencia de Gastroenterología

CORRELACIÓN ENTRE LOS VALORES DE ALANINO AMINOTRANSFERASA (ALT)  
Y EL ESTADÍO DE FIBROSIS MEDIANTE ELASTOGRAFÍA TRANSITORIA  
(FIBROSCAN) EN PACIENTES CON HEPATOPATÍA CRÓNICA A VIRUS B EN EL  
SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA DEL HOSPITAL CENTRAL DE LAS  
FUERZAS ARMADAS EN LOS AÑOS 2013-2014

Tesis de Post Grado para optar por el título de especialista en:

**GASTROENTEROLOGÍA**



Sustentante:

Dr. Samuel Pérez Sención

Asesores:

Dr. Luis Manuel Pérez Méndez (Clínico)

Dra. Claridania Rodríguez Berroa (Metodológico)

Los conceptos emitidos en la presente de tesis de post grado son de la exclusiva responsabilidad de la sustentante del mismo.

Distrito Nacional: 2015

# ÍNDICE

Agradecimientos	
I. Introducción.....	1
I.1. Antecedentes .....	3
I.2. Justificación.....	5
II. Planteamiento del problema.....	7
III. 1. Objetivo general: .....	7
III.2. Objetivos específicos.....	7
IV. Resumen Marco Teórico.....	8
IV.1. Definición: Hepatitis B.....	8
IV. 2. Estructura.....	9
IV. 3. Serotipos y Genotipos.....	10
IV.4. Mutaciones del virus de la hepatitis B.....	11
IV.5. Patogénesis .....	12
IV.6. Historia natural.....	14
IV.7. Alanino aminotransferasa .....	17
IV.8. Manifestaciones clínicas .....	18
IV.8.1. Hepatitis B Aguda .....	18
IV.9. Hepatitis B Crónica .....	21
IV. 10. Manifestaciones extrahepáticas.....	22
IV. 11. Diagnóstico .....	23
IV.12. Tratamiento.....	25
IV.13. Metas del tratamiento de la hepatitis B crónica.....	27
V. Hipótesis. ....	31
VI. Operacionalización de las variables.....	32
VII. Material y métodos.....	33
VII.1. Tipo de estudio.....	33
VII.2. Población y muestra.....	33
VII.2.1. Universo: .....	33
VII.2.2. Muestra: .....	33

VII.3. Criterios de inclusión y exclusión .....	34
VII.4. Tamaño de la muestra: .....	34
VII.5. Instrumento de recolección de los datos .....	35
VII.6. Procedimiento y técnica: .....	35
VII. 7. Análisis y presentación de la información. ....	35
VII. 8. Aspectos éticos .....	36
VIII. Resultados. ....	37
IX. Discusión .....	45
X. Conclusión. ....	47
XI. Recomendaciones. ....	49
XII. Referencias bibliográficas: .....	51
XIII. Anexos:	
XIII.1. Cronograma Actividades:	
XIII.2. Evaluación	

## AGRADECIMIENTOS

A Dios por regalarme los

A mi madre, Licda. Juana Luisa Sención Florián, quien desde mi infancia me instiló los valores y actitudes necesarios para triunfar en esta vida, por su paciencia y perseverancia y por creer siempre en mí, en los momentos difíciles siempre me brindo su amor y me dirigió de forma orquestrada los valores más puros que un ser pudiera transmitir a otro. Como dicen... madre solo una. Más que un triunfo mío este triunfo es de usted.

A mi padre, Dr. Rafael Antonio Pérez Romero, gracias por darme lo mejor de usted y por estar siempre dispuesto a la hora que lo necesitaba, con su apoyo este triunfo es suyo también.

A mis hermanos, Manuel Antonio y Claudio Ramón, sirvieron de fuente de inspiración y de ejemplo que de forma inconsciente penetraron y ayudaron a moldear lo que hoy soy, sé que siempre contaré con su apoyo eterno. Los quiero con todo mi corazón.

A mis profesores quienes desde la infancia me han guiado transmitiéndome conocimientos los cuales han enrutado mi vida. Mis profesores de post grado quienes me han llevado de ser una piedra en bruto a ser hoy en día un diamante.

A mis compañeros, quienes han sufrido en las malas, pero también han gozado en las buenas, pero sobretodo, son los testigos más cercanos de esta transformación que ha ocurrido en nuestras vidas. Al igual que cuando una persona va a la guerra y entre miles de personas que nunca ha visto en sus vidas luego se vuelven hermanos, ustedes son mis hermanos de guerra, a los cuales adoro mucho.

## I. INTRODUCCIÓN

La hepatitis B es una enfermedad inflamatoria del hígado causada por el virus de la hepatitis B (VHB), afectando a la familia *Hominoidea* y por ende a los humanos.<sup>1</sup> Cerca de un tercio de la población mundial ha sido afectada por esta enfermedad en algún punto de su vida<sup>2</sup>, incluyendo cerca de 400 millones de portadores crónicos<sup>3</sup>. En Estados Unidos se estima que hay 1.25 millones de portadores crónicos, definidos como personas con un antígeno de superficie para Hepatitis B (HBsAg) positivo por más de 6 meses.<sup>4</sup> Los portadores crónicos del VHB se consideran con mayor riesgo de desarrollar cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular estimándose que 15-40 por ciento desarrollará complicaciones hepáticas en el curso de su vida.<sup>5</sup>

La hepatitis B es una enfermedad la cual puede cronificar, presentando modificaciones anatómicas en el parénquima hepático tornándolo fibrótico. La determinación de dicha fibrosis en los pacientes crónicos es importante por diversos aspectos: determina el grado de fibrosis hepática con fines pronósticos, determina quienes pueden tener mejor pronóstico al tratamiento antiviral, además, ayuda a determinar la respuesta al tratamiento pacientes en tratamiento y, determinada la fibrosis avanzada (cirrosis), permite tomar medidas preventivas para las complicaciones que esta atrae.<sup>6</sup>

A pesar de los grandes avances realizados en los últimos 20 años en cuanto a diagnóstico, prevención, seguimiento y tratamiento, la determinación del grado de fibrosis hepática ha presentado ciertas limitaciones dado que los métodos tradicionales de medición presentan complicaciones importantes. La biopsia percutánea de hígado, es el método más utilizado para la medición de la fibrosis hepática y sigue siendo el gold standard a pesar de la amplia variabilidad diagnóstica (toma inadecuada de

material, errores en la misma)<sup>7</sup> y de ser un método sumamente invasivo, con una alta tasa de complicaciones.<sup>8</sup> Además de las limitantes con respecto a la toma de muestra, la interpretación histológica de la misma es objeto de errores interpretativos, los cuales conllevan a estadiajes erróneos en cuanto al grado de fibrosis hepática aumentando el grado de morbilidad pudiendo ésta llegar a ser incluso fatal en algunos casos.<sup>9</sup>

En la actualidad, existen múltiples métodos para la medición de la fibrosis hepática, desde métodos directos como la toma de biopsia percutánea y la toma de biopsia transyugular, a métodos serológicos no invasivos (indirectos) como el cociente AST:ALT, AST:índice cociente plaquetario,<sup>10</sup> Fibroindex,<sup>11</sup> índice FIB-4, Fibrometro, Fibrotest/Fibrosure, ActiTest<sup>1213</sup> y la elastografía transitoria, éstos métodos han disminuido significativamente el número de complicaciones postprocedimiento.

La elastografía transitoria por Fibroscan, desarrollada por Echosens en el años 2003, en París, Francia,<sup>14</sup> se encuentra disponible en varios países y se ha convertido en el método no invasivo más prometedor para determinar el grado de fibrosis hepática,<sup>15</sup> consiste en un método sonográfico que mide la velocidad de propagación de ondas elásticas a través del hígado midiendo el estado de elasticidad ó rigidez de éste<sup>16</sup> permitiendo, dependiendo del valor obtenido en el estudio, obtener un grado sumamente preciso del grado de fibrosis que presenta el paciente. Como todo método sonográfico, cualquier interposición de sustancias (ascitis, obesidad) puede limitar la realización del estudio.

A pesar de los grandes avances realizados en el campo de medición de fibrosis hepática y la búsqueda de métodos alternos con el objeto de disminuir el número de pacientes sometidos a biopsia percutánea, existen marcadores hepáticos que nos

podrían ayudar a amplificar dichos resultados. La alanina aminotransferasa (ALT) es una transaminasa la cual comúnmente se utiliza para medir el grado de injuria hepatocelular<sup>17</sup> y pudiera ser utilizado como coadyuvante en cuanto al escrutinio realizado a los pacientes los cuales han sido sometidos a Fibroscan, sobretodo en aquellos pacientes que presentan valores elevados de la misma, Se ha demostrado recientemente que pacientes con infección crónica en tratamiento sometidos a Fibroscan que presentan igual grado de fibrosis pero valores elevados de ALT tienden a tener mayor grado de rigidez hepática, presentando peor pronóstico al tratamiento antiviral con respecto a aquellos pacientes que presentaban niveles normales de ALT.<sup>18</sup>

### **I.1. Antecedentes**

El virus de la hepatitis B es endémico en todo el mundo, se encuentra principalmente en sangre o fluidos sanguinolentos (semen, secreciones vaginales), pero puede encontrarse ácido desoxirribonucleico (ADN) del virus a nivel de cualquier fluido corporal. La exposición a fluidos de portadores agudos ó crónicos puede transmitir la enfermedad con una tasa de infectividad variable,<sup>19</sup> siendo el intercambio mediante transmisiones sexuales las de mayor tasa de contagio.<sup>20</sup> La infección vertical es una ruta de infección importante, siendo endémica en varios países, principalmente en vías de desarrollo.<sup>21</sup> Otras vías de transmisión incluyen las transfusiones sanguíneas, el tatuarse, la acupuntura, la diálisis, uso de objetos cortantes contaminados (rasuradoras, agujas, cortaunas, cepillos dentales), entre otros. Los trabajadores de salud así como los residentes de instituciones sanitarias tienen un riesgo superior de ser contagiados con respecto de la población general.<sup>22</sup>

El reporte epidemiológico más antiguo fue reportado por Lurman en el 1885<sup>23</sup> en donde menciona “una epidemia causada por hepatitis B” pero no fue hasta el 1965 cuando Baruch Blumberg descubrió el antígeno australiano en la sangre de un aborigen australiano, el cual luego se denominó antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) mientras trabajaba para el Instituto Nacional de Salud.<sup>24</sup> A pesar de que se sospechaba desde el 1947 sobre la presencia de dicho virus, no fue hasta que D.S. Dane y col descubrieron el virus por microscopía electrónica en el 1970<sup>25</sup> siendo el genoma del virus secuenciado a principios de los 80s.<sup>26</sup>

El VHB se replica dentro de los hepatocitos, en donde por medio de la respuesta inmune se produce daño celular mediado por linfocitos T citotóxicos. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son pérdida de apetito, náuseas, dolor de cabeza, fiebre leve, coluria e ictericia. Existe una alteración de la función hepática la cual puede ser medida mediante marcadores séricos de función hepática como lo son las aminotransferasas (, la albúmina y la fosfatasa alcalina, entre otras. Por medio de los valores obtenidos con estos marcadores séricos podemos dar seguimiento a los pacientes. La alanino aminotransferasa (ALT) es bastante útil para el seguimiento a los pacientes con hepatitis B, de hecho, es uno de los pilares fundamentales a la hora de decidir si un paciente es candidato a tratamiento antiviral.<sup>27</sup>

La cuantificación del grado de fibrosis hepática tiene un valor predictivo sumamente importante en los pacientes con hepatopatía de cualquier índole. Varios estudios sustentan la importancia de la medición de la fibrosis para la toma de decisiones tanto

de seguimiento, como de implementación de algoritmos terapéuticos en la hepatitis B.<sup>28</sup> En República Dominicana, al igual que todo el mundo, el método de medición de fibrosis hepática es la biopsia percutánea, método utilizado tanto por radiólogos como gastroenterólogos con el entrenamiento necesario. Recientemente, en una jornada realizada con el auspicio de la Plaza de la Salud, el hospital de Puerta de Hierro Majadahonda y la compañía Echosena se introduce a nuestro país la elastografía transitoria por Fibroscan, durante los meses de octubre y diciembre realizaron múltiples procedimientos, entre éstos a pacientes con hepatitis B. Comparando los resultados obtenidos a nivel mundial con los diferentes métodos indirectos de medición de fibrosis hepática con la biopsia percutánea, Marcellin y Col. demostraron que la elastografía transitoria presenta resultados más cercanos a los obtenidos por biopsia percutánea, además de evaluar una superficie hepática mayor, consiguiendo resultados más óptimos con respecto a los demás métodos evaluados.<sup>29</sup>

## **I.2. Justificación**

Debido a que los resultados obtenidos por elastografía transitoria son datos equivalentes a tablas establecidas por métodos de estadiaje como el METAVIR<sup>30</sup> decidimos relacionar los datos del mismo con resultados de pruebas de función hepática como lo es la ALT, en búsqueda de establecer medios que nos permitan verificar qué pacientes se benefician más del uso del Fibroscan.

Con este estudio queremos establecer si valores de ALT pueden determinar cambios en cuanto a los resultados obtenidos por elastografía transitoria por Fibroscan, crearemos dos grupos de pacientes, un grupo de pacientes con ALT normal, y otro con

niveles elevados de ALT a los cuales compararemos los resultados obtenidos por Fibroscan.

Pretendemos estimar si existen variabilidades en pacientes con niveles normales de ALT a la hora de realizar la elastografía transitoria y por ende, tener pendiente dicha alteración, así como definir qué grupo de pacientes presentarán un resultado más óptimo.

## **II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Qué correlación existe entre la alanino aminotransferasa (ALT) y el estadio de fibrosis mediante elastografía transitoria (Fibroscan) en pacientes con hepatopatía crónica a virus B en el servicio de gastroenterología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas (HCFFAA) en los años 2013-2014?

### **III. 1. Objetivo General:**

Establecer la correlación entre los valores de alanino aminotransferasa (ALT) y el estadio de fibrosis mediante elastografía transitoria (Fibroscan) en pacientes con hepatopatía crónica a virus B en el servicio de gastroenterología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas (HCFFAA) en los años 2013-2014.

### **III.2. Objetivos específicos**

1. Establecer la relación sexo/niveles séricos de ALT
2. Determinar si valores normales de ALT pueden relacionarse con niveles avanzados de fibrosis hepática.
3. Establecer los niveles de ALT según el grado de fibrosis hepática

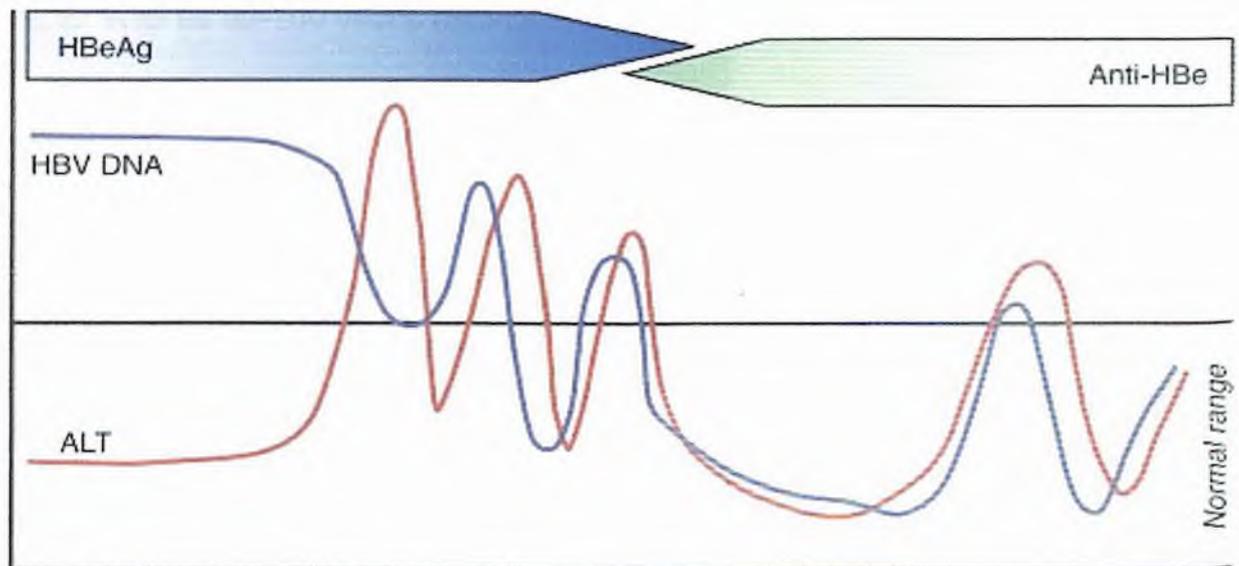
## **IV. Resumen Marco Teórico.**

### **IV.1. Definición: Hepatitis B**

La hepatitis B es una enfermedad inflamatoria del hígado causada por el virus de la hepatitis B (VHB). La enfermedad ha causado epidemias en Asia, África y es endémica en China.<sup>31</sup> Cerca de una tercera parte de la población mundial ha sido infectada o lo estará en algún momento de su vida,<sup>32</sup> así como 400 millones de personas considerados como portadores crónicos a nivel mundial.<sup>3</sup>

El VHB inicialmente produce una hepatitis viral aguda, los síntomas más frecuentes son anorexia, náuseas, vómitos, mialgias, fiebre, coluria e incluso ictericia. Algunas personas pueden desarrollar una forma más severa de enfermedad hepática, llamada fallo hepático fulminante el cual puede causar la muerte del enfermo. Por lo general, la afección aguda pasa desde una asintomática a infección leve la cual incluso puede pasar desapercibida.<sup>33</sup>

La enfermedad, luego de la etapa aguda (menor de 6 meses) puede cronificar siguiendo un curso asintomático (inmunotolerancia), o asociarse a una inflamación crónica activa (reactiva inmune) la cual pasa a dos condiciones en donde el paciente se torna portador asintomático ó se produce una reactivación de la infección, la cual puede tardar varios años llevando a cirrosis (Figura 2), incrementando significativamente la incidencia de carcinoma hepatocelular (CHC).<sup>33</sup>



Immunotolerancia	Resolución inmune	Portador crónico asintomático	Reactivación
Inflamación mínima	Inflamación crónica Fibrosis	Inflamación leve Fibrosis leve	Inflamación activa

Tiempo óptimo para tratamiento

Figura 1. Etapas de la hepatitis B crónica

#### IV. 2. Estructura

El virus del hepatitis B pertenece a la familia *hepadnavirus*, el virión de 42nm de diámetro, consiste de una envuelta lipídica externa y un núcleo nucleocápside icosaédrico compuesto de proteínas. Posee un genoma circular con una cadena doble de ADN, el virus se replica vía una forma de ácido ribonucleico (ARN) intermedia por transcripción reversa (Figura 1), la cual, en práctica pertenece a los retrovirus.<sup>34</sup> A pesar de que la replicación ocurre en el hígado, los virus pasan al torrente sanguíneo en

donde pueden encontrarse proteínas y anticuerpos de dicho virus en personas infectadas. El VHB es 50-100 veces más infeccioso que el virus del VIH.

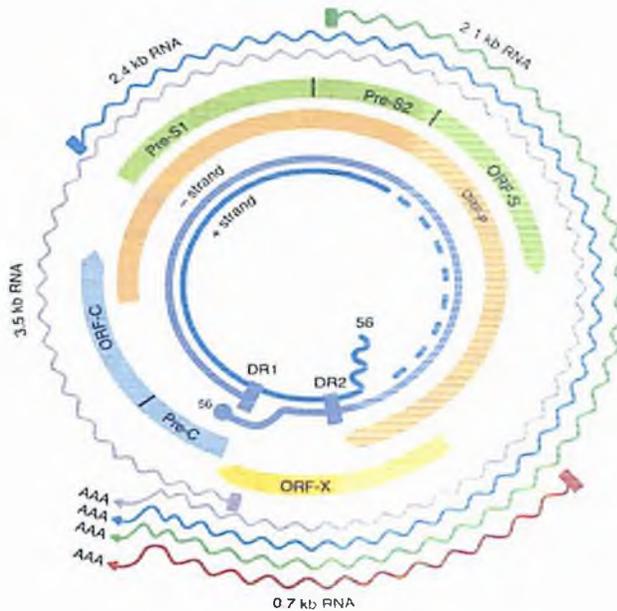


Figura 2. Genotipo virus Hepatitis B

### IV. 3. Serotipos y Genotipos

El VHB se ha subdividido en cuatro serotipos mayores [adr, adw, ayr, ayw] basados en varios epítomos antigénicos presentes en la envoltura de proteínas. A su vez se han descrito ocho genotipos (A-H)<sup>35</sup> de acuerdo a las variaciones en las secuencias de nucleótidos en el genoma. Los genotipos difieren un ocho por ciento en su secuencia y fueron reportados en el 1988 cuando los primeros seis (A-F),<sup>36</sup> luego de éstos se han reportado dos más (G-H).<sup>37</sup> Los genotipos tienen una distribución geográfica distinta y tienen diferencias de acuerdo con el grado de afección, resistencia farmacológica, capacidad de mutación, capacidad de provocar complicaciones además de posible vacunación (Tabla 1), siendo los genotipos A y D de peor pronóstico que los genotipos B y C.<sup>35</sup>

## Distribuciones Geograficas<sup>20</sup>

- A: Europa occidental, Norte América, África Central
- B: Sureste Asiático, incluidos China, Japón, y Taiwán (prevalencia en aumento en Norte América)
- C: Sureste Asiático (prevalencia en aumento en Norte América)
- D: Sureste Europeo, Media, Este de la India
- E: África oriental
- F: Centro y Sur América, Estados Unidos (Nativos Americanos), Polinesia
- G: Estados Unidos, Francia
- H: América Central, Sur América

## Asociaciones clínicas propuestas<sup>20</sup>

- Tiempo para seroconversión HBeAg y probabilidad de perdida de HBsAg B < C
- Respuesta al tratamiento con interferón- $\alpha$ : A > B  $\geq$  C > D
- Frecuencia de mutación Precore/core: Mutación no selectivo con A y F
- Actividad de la enfermedad hepática y riesgo a progresión: B < C
- Evolución a enfermedad hepática crónica: A < D
- Riesgo de carcinoma Hepatocelular: B > C en grupos de edad más jóvenes en Taiwán pero B < C en grupos de edades más viejos en Japón<sup>38</sup>

Tabla 1. Distribución geográfica y asociaciones clínicas propuestas en la hepatitis

B crónica

### IV.4. Mutaciones del virus de la hepatitis B

La mayoría de las mutaciones identificadas en el genoma de la hepatitis B se han encontrado comparando tipos salvajes del virus HBV son del tipo silentes, sin alteración de la secuencia de aminoácidos (AAs), pero existen algunas con importancias significativas, las principales son:<sup>20</sup>

- Las mutaciones en el antígeno de superficie (HBsAg) las cuales pueden resultar en cambios del sitio de unión del anticuerpo. La principal forma de este tipo de mutación lo representa la sustitución de glicina por arginina en la posición del

aminoácido 145, la cual previene la unión de anticuerpos al virus, imposibilitando significativamente la inmunidad adquirida por la vacunación.

- Las mutaciones a nivel del core (precore, promotor basal del core, genes del core) influyen la producción de HBeAg, este tipo de mutación se ha observado en casos de hepatitis fulminante. Además este tipo de mutación aumenta la incidencia a CHC.
- Las mutaciones a nivel de la cadena de polimerasa del ADN del virus de la hepatitis B las cuales conllevan a alta resistencia antiviral dado la capacidad de alterar las bases nucleótidas cuando se realiza la transcripción reversa del ARN al ADN.

#### **IV.5. Patogénesis**

La infección crónica por VHB es un proceso dinámico. Contiene un amplio espectro de presentaciones clínicas que van desde un portador asintomático, inmunotolerante, hepatitis fulminante, hepatitis crónica con progresión a cirrosis y CHC.

La severidad de VHB está asociada con el estado inmunológico del paciente y la respuesta del huésped al virus. Se necesitan tanto la inmunidad celular como la inmunidad humoral para que el huésped pueda realizar un aclaramiento del virus, siendo la inmunidad celular la piedra angular en el desarrollo de la patogénesis de la enfermedad, sobre todo la respuesta específica para virus mediada por linfocitos T en la cual hay una respuesta adaptativa de éstos.<sup>39</sup> La intensidad de la respuesta inmunitaria del huésped es crucial para eliminar el virus, pero esto a la vez produce daño hepático. La infección crónica es resultado de episodios inflamatorios intermitentes causando

necrosis hepatocítica, esto a su vez sucede por la incapacidad de sostener una respuesta inmune contra el VHB.

La evolución de la enfermedad depende de la interacción huésped-virus dada por la incapacidad por las células T en mantener una respuesta inmunitaria eficiente en donde las variantes virales influyen sobre el resultado de la enfermedad siendo el virus citopático sólo en casos de inmunosupresión profunda.

Durante la infección aguda por HVB se observa una respuesta fuerte y multiespecífica por los linfocitos T, sobre todo por los linfocitos T citotóxicos en sangre periférica, dicha respuesta va disminuyendo tornándose pobre y estrecha en pacientes crónicos. No se conoce a fondo la causa de dicha pérdida de respuesta pero se cree está relacionada a delección, anergia o disfunción de las células T.<sup>40</sup> Las CD8+ están relacionadas también con la progresión de la enfermedad a nivel hepático y conllevan a apoptosis de los hepatocitos infectados. Por el contrario, los CD4+ producen citoquinas antivirales las cuales neutralizan la producción de anticuerpos, limitando la propagación intrahepática del virus durante la infección primaria, ocupando un rol importante previniendo la reinfección.<sup>20,41</sup>

#### IV.6. Historia natural

La hepatitis B crónica consta de cinco fases: 1) inmunotolerancia, 2) inmuno reactividad con HBeAg positivo, 3) portador crónico asintomático, 4) hepatitis B crónica con HBeAg negativa y 5) pérdida de HBsAg (HBsAg negativa).

Los pacientes que adquieren el virus de forma vertical o en el período perinatal por lo general presentan carga viral (HBV DNA por sus siglas en inglés) elevada sin evidencia bioquímica de hepatitis activa (niveles normales de ALT, ausencia o poca necroinflamación hepática y progresión lenta a fibrosis) y son considerados inmunotolerantes al VHB. Dado el alto grado de viremia estos pacientes son altamente contagiosos.<sup>42,43</sup>

Con el paso de los años los pacientes afectados por VHB entran en la fase de inmuno reactividad con HBeAg (+) en la cual la HBV DNA disminuye, presenta una tasa disminuida de replicación viral en comparación a la fase de inmunotolerancia elevándose los niveles de ALT y desarrollando actividad hepática necroinflamatoria, progresando a fibrosis de forma más acelerada (con relación a la inmunotolerancia). Esta etapa puede durar desde semanas a varios años y es alcanzada de forma rápida en aquellos sujetos que se infectaron en la adultez. La tasa de seroconversión espontánea del HBeAg es alta. Esta fase termina con la seroconversión a antígeno e de la hepatitis B (HBeAg).<sup>42,44</sup>

La tercera fase de portador asintomático inicia luego que ocurra una seroconversión de HBeAg el cual indica una alta replicación viral, a su anticuerpo (Anti-HBe). Luego de la seroconversión a Anti-HBe se evidencia una disminución significativa de la replicación viral, así como una remisión tanto bioquímica como histológica en la mayoría de los

pacientes con regresión de la fibrosis la cual inicia ocurre gradualmente al paso de los años luego de la seroconversión. Para clasificar un paciente en esta fase los niveles de ALT deben permanecer normales con HBV DNA <2,000UI/mL. Algunos portadores asintomáticos presentan niveles superiores a 2,000UI/mL (usualmente <20,000UI/mL) acompañados de elevaciones leves de ALT; estos pacientes deben realizarse una biopsia hepática para evaluación de la causa del daño hepático. La tasa anual de seroconversión espontánea de HBeAg es de 8-15 por ciento en pacientes infantiles a pacientes con elevación de ALT.<sup>44</sup>

El estado de portador crónico asintomático confiere un estado clínico a largo plazo favorable con una tasa muy baja de progresión a cirrosis y CHC. Puede ocurrir seroconversión de HBsAg al anticuerpo del HBsAg (Anti-HBs) de forma espontánea en uno a tres por ciento anual, pero a su vez, puede haber progresión a hepatitis B crónica por lo que los pacientes deben ser seguidos con determinaciones de ALT cada 6 meses luego del primer año y HBV DNA periódicos de por vida. En pacientes con niveles de HBV ADN entre 2,000-20,000 UI/mL el seguimiento debe ser más cercano.<sup>45</sup>

Luego de años, incluso décadas de la seroconversión de HBeAg a Anti-HBe puede seguir una etapa de cronicidad conocida como hepatitis B crónica HBeAg negativa [HBeAg (-) CHB por sus siglas en inglés], esta etapa representa una reactividad inmune tardía de la infección y está caracterizada por reactivaciones periódicas fluctuantes de los niveles de HBV DNA, aminotransferasas y datos de hepatitis activa. La etapa de HBeAg (-) CHB está asociada con bajas tasas de remisión. Al igual que los pacientes portadores crónicos inactivos, estos pacientes requieren un seguimiento de por vida con

medición de ALT cada 3-4 meses y HBV DNA periódicos tratando de identificar las fluctuaciones en la actividad hepática.<sup>46</sup>

En la etapa de HBsAg (-) al desaparecer el HBsAg la replicación viral permanece baja y suele ser indetectable a nivel sérico, con anticuerpos anti-core (Anti-HBc) positivos con o sin Anti-HBs detectable, aunque puede ser detectada a nivel hepático.<sup>47</sup>

La pérdida del HBsAg antes de la aparición de cirrosis es de buen pronóstico con probabilidades mínimas de descompensación hepática y CHC. Se debe tener especial precaución en este grupo de pacientes si presentan estados de inmunosupresión dado que puede llevarlos a reactivación de la enfermedad.<sup>48</sup> Si los pacientes desarrollan cirrosis antes de la pérdida del HBsAg aumenta el riesgo de desarrollar CHC con respecto a los que presentan la pérdida temprana y requiere tamizaje para la detección temprana, a pesar de no haberse determinado si esta medida es costo efectiva.<sup>49</sup>

Luego del desarrollo de la cirrosis, dos complicaciones importantes pueden aparecer: la descompensación hepática y el CHC con tasas de 16 por ciento y 14 por ciento a cinco años respectivamente. Se ha creado mucha controversia con respecto a la realización de nosografías abdominales y cuantificación de alfa fetoproteína (AFP) de forma de tamizaje para CHC. Como se mencionó anteriormente estas medidas no parecen ser costoefectivas, a pesar de, se ha llegado al consenso que pacientes portadores crónicos masculinos, mayores de 40 años los cuales fueron infectados de forma perinatal o en la infancia se pueden beneficiar de dichas medidas.<sup>50</sup>

#### **IV.7. Alanino aminotransferasa**

Los niveles séricos de ALT se utilizan como marcadores de actividad inflamatoria en pacientes con hepatopatía crónica a virus B. El valor de referencia es <40 U/L pero los niveles superiores del mismo pueden llevar a una evaluación inadecuada del grado de actividad inflamatoria. Un estudio realizado por Kim HC *et al* en Korea con un seguimiento de ocho años demostró una asociación entre niveles de ALT en rangos normales (35-40 U/L) se asocia a aumento en la mortalidad por enfermedad hepática, incrementando significativamente cuando los niveles de ALT sobrepasan 20U/L en mujeres y 30U/L en hombres. Estos datos toman importancia en poblaciones con talla baja y en pacientes con índice de masa corporal <20 por ciento lo que lleva a catalogar dichos pacientes como inmunotolerantes y por ende, excluidos de tratamiento.

Un estudio realizado por C. Puoti *et al* realizado a 864 pacientes con hepatitis, todos con biopsias hepáticas realizadas, estadificadas por la escala METAVIR, compararon los niveles de ALT y la estadificación histológica de fibrosis. Todos los pacientes con niveles elevados de ALT presentaron grados elevados de fibrosis de acuerdo a la escala de METAVIR, pero un porcentaje significativo de pacientes con niveles persistentemente normales de ALT mostraron grados variables de fibrosis, incluso de cirrosis.

Las conclusiones del estudio son que los pacientes que presentan niveles elevados de ALT son candidatos a tratamiento antiviral salvo que otras condiciones que presente el paciente contraindiquen dicho tratamiento, y que, un porcentaje alto de pacientes con

niveles persistentemente normales de ALT pueden beneficiarse de tratamiento, paradójicamente, éstos pacientes son los que la biopsia hepática promete mejores resultados en cuanto al tratamiento de los mismos.<sup>51</sup>

A partir de investigaciones realizadas con respecto a pacientes de diferentes patologías presentando niveles persistentemente normales de ALT, se estableció que niveles ligeramente elevados, pero en el rango normal, deben ser observados de cerca e incluso realizar investigaciones para enfermedad hepática.<sup>52</sup> Se ha establecido una hipótesis en que portadores virémicos que adquieren el VHB en etapas tempranas de la vida y que tienen niveles elevados normales de ALT representan un subgrupo de pacientes los cuales se encuentran en la etapa de inmuno reactividad y que no se encuentran en inmunotolerancia.<sup>53</sup> Esta condición debe sospecharse sobre todo en pacientes mayores de 35 años dado que la inmunotolerancia tiene un promedio de dos a tres décadas luego de la infección. Como ya se ha establecido, la biopsia hepática puede ser una herramienta útil para distinguir personas en etapa de inmunoreactividad con niveles persistentemente elevados de ALT con inflamación activa hepática de aquellos en etapa inmunotolerante en ausencia de inflamación hepática.<sup>51</sup>

## **IV.8. Manifestaciones clínicas**

### **IV.8.1. Hepatitis B Aguda**

La hepatitis B aguda es una causa frecuente de hepatitis icterica aguda en adultos. La mayoría de los pacientes resuelve dicha infección aguda y crea inmunidad a dicho virus. No todos los pacientes que presentan hepatitis B aguda progresan a

seroconversión y ésta varía de acuerdo al período en el cual el paciente fue infectado por el VHB, El período de incubación varía desde pocas semanas a 8 meses dependiendo del grado de virus replicante inoculado, con un tiempo promedio de 60-90 días. La enfermedad puede ser severa si el paciente está coinfectado con otros virus de la hepatitis o con daño hepático ya establecido. Se recomienda la abstinencia de alcohol.

El paciente presenta una etapa prodrómica en la cual los síntomas más notorios son la artralgia, fiebre, artritis o rash maculopapular, esta etapa se debe a la circulación del virus el cual activa el complemento y es depositado en las paredes de los vasos sanguíneos y en los espacios sinoviales. Hay una elevación marcada de las aminotransferasas, en especial la ALT y hay evidencia de dicha enfermedad por la presencia del HBsAg [HBsAg(+)]. La ictericia aparece sólo en 30 por ciento de los pacientes, pero la aparición de la misma es buen pronóstico de la enfermedad.

Forma transmisión	Hepatitis B Crónica (%)
Transmisión vertical	90-95
Infantes	~80
Adultos	5-10%

Tabla 2. Evolución de cronicidad de la hepatitis B

Los síntomas, sobre todo la ictericia, suelen desaparecer luego de uno a tres meses. Generalmente los niveles de ALT disminuyen significativamente y desaparece el HBsAg de forma conjunta en aproximadamente el 80 por ciento de los pacientes

desapareciendo esta última a las 12 semanas. Se ha reportado un 5-10 por ciento de los casos en donde la desaparición del HBsAg se logra muy tempranamente no pudiéndose detectar nunca, confirmándose dicha infección con Anti-HBc. Si el HBsAg persiste positivo por más de seis meses se considera el desarrollo de portador crónico con una tasa significativamente baja de seroconversión en los próximos 6-12 meses.<sup>54</sup>

En la infección aguda de la hepatitis B es común encontrar niveles de aminotransferasas entre 1,000 a 2,000 U/L con un ratio ALT>AST. En pacientes ictericos se evidencia elevación en la bilirrubina pero en una tasa mucho menor que la elevación de aminotransferasas. El pico de aminotransferasas no se relaciona con la prognosis de la enfermedad, siendo el tiempo de protrombina y el índice internacional normalizado (INR por sus siglas en inglés) el mejor factor pronóstico en esta etapa de la enfermedad.

Luego de la resolución de la enfermedad aguda y creación de Anti- HBs (seroconversión), el HBV DNA suele ser detectado, disminuyendo de forma rápida la cantidad de virus así como también los CD4+ y CD8+ a nivel hepático y plasmático. A pesar de todo esto, las células T permanecen hiperactivas a la presencia del virus y un reencuentro con los antígenos de HBV pueden reactivar la infección demostrando que la respuesta de las células T permanece de forma indefinida luego de la recuperación clínica.<sup>55</sup>

#### **IV.9. Hepatitis B Crónica**

La etapa aguda de la infección por el virus de la hepatitis B por lo general ocurre de forma asintomática o con poca presencia de síntomas. De presentarse sintomatología, la fatiga es el síntoma predominante. Otros síntomas comunes son la anorexia y dolor de baja intensidad en el cuadrante superior derecho. Luego del desarrollo de la hepatopatía crónica a virus B los síntomas por lo general son de escasa presentación, incluso en períodos de reactivación de la hepatitis B. Por lo general los síntomas se sobreponen a aquellos síntomas específicos para cirrosis hepática como lo son la ascitis y la descompensación hepática.

La exploración física por lo general es normal, en ocasiones se puede observar hepatoesplenomegalia. Luego de desarrollo de cirrosis aparecen signos relacionados con el grado de descompensación hepática como lo son las arañas vasculares, ictericia, ascitis, hemorroides, edema periférico, asterixis, ginecomastia, pérdida del tercio externo de las cejas, entre otras.<sup>20</sup>

Los marcadores bioquímicos de la hepatitis B pueden presentar valores diversos dependiendo de qué etapa de la infección presente el paciente, desde valores normales en los casos de portador crónico asintomático, valores en límites superiores normales a ligeramente elevados en la etapa de inmuno reactividad con HBeAg (+), hasta presentar niveles sumamente elevados en los casos de reactivación de la enfermedad, a veces, presentando ésta problemas diagnósticos por la dificultad de diferenciar un episodio agudo con la reactivación. Se debe sospechar de progreso a cirrosis cuando existan

niveles bajos de albúmina sérica (hipoalbuminemia) luego de descartar nefropatías, prolongación de los tiempos de protrombina e hiperesplenismo. La presencia de un radio  $AST > ALT$  debe hacer sospechar la presencia de cirrosis avanzada ó presencia de malignidad.

#### **IV. 10. Manifestaciones extrahepáticas**

La hepatitis crónica se asocia a diversas manifestaciones extrahepáticas, artritis, dermatitis, poliarteritis nodosa, glomerulonefritis, crioglobulinemia y polimialgia reumática. Por lo general estas afecciones están asociadas al grado de afección hepática y por tanto, la persistencia de los síntomas puede ser indicación de tratamiento antiviral.

El síndrome nefrótico es la forma de glomerulonefritis mas asociada a la infección por VHB. Afecta más frecuentemente a pacientes infectados de forma perinatal o en la niñez. . Otras formas de glomerulonefritis se pueden observar como son la glomerulonefritis membranosa y la membranoproliferativa. Esta entidad está asociada a depósito de complementos inmunes e inclusión citoplásmica en la membrana glomerular basal, produciendo a este nivel citoquinas con subsiguiente respuesta inflamatoria. Por lo general la enfermedad remite luego de seroconversión del HBeAg difícilmente presentando insuficiencia renal por esta causa.

#### **IV. 11. Diagnóstico**

La presencia de HBsAg ocurre entre 2-10 semanas de luego de la exposición al virus y antes de que el paciente presente elevación de aminotransferasas. La presencia del HBsAg por más de seis meses implica el desarrollo de hepatitis B crónica. La desaparición serológica del HBsAg es seguida semanas luego de la presencia de Anti-HBs infiriendo al paciente inmunidad a largo plazo en algunos casos. El período en que el HBsAg desaparece y aún no se detecta el Anti-HBs se conoce como período de ventana, en el cual la enfermedad solo es detectable por la presencia sérica de Anti HBc IgM.<sup>56</sup>

La persistencia conjunta tanto de HBsAg y Anti-HBs se observa en aproximadamente el 25 por ciento de los pacientes y ocurre comúnmente en pacientes crónicos. Por lo general se debe a la creación de anticuerpos a un subtipo de HBsAg presente en el paciente diferente al subtipo causante de la enfermedad. Por lo general, la presencia de dicho escenario no cambia el curso de la enfermedad, por ende, no es necesario realizar ajustes terapéuticos y el tratamiento será igual a los demás pacientes.

La presencia de Anti HBc ocurre en tanto en pacientes infectados de forma aguda como crónica. Durante la infección aguda, predomina la subforma IgM siendo detectable desde los cuatro hasta los seis meses. De forma más rara, su aparición puede tardar dos años. Durante episodios de exacerbaciones de la enfermedad puede reaparecer la IgM. La subforma IgG aparece luego de seis meses de infección y generalmente

permanece positiva durante el resto de la vida del paciente, los pacientes portadores crónicos presentarán también HBsAg.

El HBeAg es una proteína viral soluble presente en etapas iniciales de la infección, su presencia indica una capacidad de replicación viral muy activa, por ende, una mayor tasa de viremia en relación de pacientes que presentan anticuerpos para el mismo (Anti HBe). La persistencia de este marcador serológico por más de tres meses indica la transición a infección crónica.

La mayoría de los pacientes con HBeAg presentan actividad necroinflamatoria activa, por ende, una de las metas del tratamiento es la seroconversión a Anti HBe con lo cual se reduce el nivel de daño hepático así como el grado de HBV DNA, por ende, menor incidencia a evolución a cirrosis hepática. A pesar de esto, cierto número de pacientes presentan mutaciones del pre-core y el core produciendo esto incapacidad de secreción de HBeAg, presentando actividad necroinflamatoria.

El nivel de ADN (HBV DNA) se utiliza para determinar si un paciente es candidato a terapia antiviral y para monitorizar la misma. Los pacientes con niveles con niveles elevados al inicio de tratamiento tienen peor respuesta a tratamiento basado en interferón que aquellos con carga viral más baja. La monitorización de HBV DNA ha demostrado que permite predecir el desarrollo de Anti HBe así como factor predictor de falla terapéutica al uso de análogos nucleósidos.<sup>57</sup> La HBV DNA puede ser medida por diversos métodos tanto cuantitativos como cualitativos. Los métodos basados en

reacción de cadena de polimerasa (PCR) en suero son los más utilizados por su alta sensibilidad ( $10^2$  copias genómicas/mL o menos) siendo los métodos cualitativos los más específicos. Existen métodos no basados en PCR los cuales tienen una sensibilidad desde  $10^3$  U/L hasta  $10^5$  copias genómicas/mL, actualmente poco utilizados por el bajo margen de especificidad que éstos presentan.

La reaparición de HBV DNA a nivel sérico sugiere la presencia de resistencia al tratamiento antiviral, y por ende, conlleva a cambio de terapia antiviral en dicho paciente.

#### **IV.12. Tratamiento**

La hepatitis B crónica, de no ser tratada, puede conllevar a cirrosis hepática y por consiguiente, disminuir significativamente la calidad de vida del paciente, además el riesgo de padecer CHC aumenta significativamente. En todo paciente con hepatitis B crónica se debe establecer el grado de daño hepático y la severidad de la enfermedad. Todos los parientes cercanos y pareja(s) sexual(es) deben ser informados y se les debe realizar pruebas serológicas (HBsAg, Anti HBc, AntiHBs) vacunándose los mismo es caso de arrojar resultados negativos.

No todos los pacientes con infección por HBV de forma crónica presentan elevación persistente de aminotransferasas, por ende, un manejo sistemático y una monitorización continua es necesaria para esta población de pacientes.

Las pruebas serológicas de rutina que se deben realizar a pacientes con hepatopatía crónica a virus B son ALT, AST, fosfatasa alcalina (FA), gamma-glutamil transpeptidasa (GGT), bilirrubinas, albúmina, hemograma y tiempo de protrombina (PT). Se debe realizar una ultrasonografía abdominal.

La detección y medición de HBV DNA es esencial para el diagnóstico, decisión de tratamiento y monitorización de los pacientes. El seguimiento del mismo debe realizarse mediante pruebas cuantitativas de PCR dado su alto nivel de especificidad, sensibilidad y precisión<sup>58</sup> los cuales, por disposición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) deben ser expresados en UI/mL para comparabilidad de los mismos.<sup>59</sup>

Se debe investigar otras causas de hepatopatía crónica incluídas las causantes de coinfección como lo son el virus de la hepatitis D (HDV), el virus de la hepatitis C (HCV) y el virus de inmunodeficiencia humana (HIV). Si el paciente presenta hepatitis B crónica se debe realizar la prueba del anticuerpo contra el hepatitis A y de resultar negativo se debe recomendar vacunación de la hepatitis A. Se debe realizar una historia clínica en la cual conste comorbilidades como enfermedad hepática alcohólica o autoinmune y esteatosis/esteatohepatitis.

Frecuentemente se recomienda la medición del grado de necroinflamación o fibrosis por biopsia hepática, o cualquier método comparable como el uso de marcadores séricos<sup>60</sup> o elastografía transitoria<sup>61</sup> dado que el grado de la misma puede influir en la toma de decisiones en cuanto al tratamiento. La medición de fibrosis es importante para evaluar

otras causas posibles de injuria hepática, como lo es la esteatosis hepática. Como se ha discutido anteriormente, la biopsia hepática tiene poca utilidad en los pacientes con evidencia clínica de cirrosis.

#### **IV.13. Metas del tratamiento de la hepatitis B crónica**

La meta principal en el tratamiento para la hepatitis B es la mejoría de la calidad de vida del paciente previniendo la progresión a cirrosis, cirrosis descompensada, enfermedad hepática en estadio final, CHC o la muerte. Esta meta se obtiene mediante la supresión persistente de los niveles de HBV DNA a un nivel que no se asocian a enfermedad hepática disminuyendo significativamente el desarrollo de CHC sobretodo en pacientes no cirróticos.<sup>62</sup> Este nivel es por debajo de  $10^5$  copias/mL (<20,000 UI/mL) para pacientes con hepatitis crónica con HBeAg positivo y usualmente menores para pacientes HBeAg negativo.<sup>63</sup> La seroconversión del HBeAg a Anti-HBs puede ser utilizado como marcador pronóstico y este puede determinar el tiempo apropiado de tratamiento con los análogos de nucleótidos-nucleósidos.

A pesar de un tratamiento efectivo, nunca es posible eliminar la infección de la hepatitis B crónica dado la persistencia del ADN circular covalentemente cerrado (cccDNA por sus siglas en inglés) en el núcleo de los hepatocitos infectados. Esta persistencia explica la reactivación de la enfermedad, sobretodo en estados de inmunosupresión.<sup>64</sup>

La terapia antiviral debe asegurar cierto grado de supresión antiviral que lleve a la remisión bioquímica, mejoría histológica y prevención de complicaciones. El objetivo principal es la supresión del HBsAg con la ulterior seroconversión a Anti-HBs, pero esta meta es obtenida de forma infrecuente con los métodos de tratamiento actuales. A pesar de, la seroconversión a Anti-HBs es mas frecuente en pacientes en tratamiento que aquellos que no han recibido tratamiento. En un meta-análisis realizado por Kon *et al* se evidenció que la supresión del HbsAg ocurría seis veces mas frecuente en pacientes con tratamiento basado en interferón que en aquellos los cuales no recibían tratamiento para la hepatitis B. (Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, et al: Effect of alpha interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993; 119:312-23.) además el 71 por ciento de pacientes HBSAg positivos con respuesta virológica sostenida al cabo de seis años presentaba seroconversión a Anti-HBs. A pesar de dichos resultados, los pacientes con tratamiento en base a análogos nucleósidos-nucleótidos (NAS) presenta una tasa similar de seroconversión con respecto al placebo, demostrando una tasa muy baja de seroconversión a Anti-HBs en esta población de pacientes. Por ende, la tasa de seroconversion a Anti-HBs es superior en pacientes con tratamiento en base a interferón en comparación con los pacientes tratados con NAS, lo que demuestra mecanismos de acción diferentes entre líneas de tratamiento. A pesar de, dado la baja tasa de seroconversión a Anti-HBs, un objetivo más real es sería la inducción de una remisión virológica sostenida.

La supresión del HBsAg, con o sin seroconversión a Anti-HBs, es la meta principal en todo paciente tanto HBeAg positivo como HBeAg negativo. Esta supresión se asocia con una remisión completa y definitiva de la actividad de la hepatitis B crónica y una mejoría sustancial a largo plazo. En la mayoría de los casos, como ya se comentó, esto no se logra por lo que la remisión virológica sostenida mediante niveles indetectables de HBV DNA por PCR cualitativa por tratamiento antiviral en pacientes HBeAg positivos obteniendo además la seroconversión a Anti-Hbe son medidas favorables. La remisión virológica sostenida mediante niveles indetectables de HBV DNA por PCR cualitativa por tratamiento antiviral en pacientes HBeAg positivos que no obtienen seroconversión a Anti-Hbe y en pacientes HBeAg negativos es la meta siguiente.

La respuesta al tratamiento puede ser dividida en bioquímica, serológica, virológica e histológica. Todas las respuestas pueden ser estimadas en varios puntos preestablecidos durante y luego del tratamiento. Las definiciones de respuesta virológica varían dependiendo de del tiempo y tipo de tratamiento.

La HBV crónica puede tratarse con dos tipos de drogas. Las drogas que tienen como base el interferón pegilado alfa (peg interferón o PEG-IFN) y los análogos de nucleósidos/nucleótidos (NAS por sus siglas en inglés).

La respuesta bioquímica se define como la normalización de los niveles de ALT. La medición estos niveles puede efectuarse en varios puntos preestablecidos durante el tratamiento, al final, y luego del final del mismo. Dado que los niveles de ALT fluctúan

durante la infección por HBV, se debe monitorizar cada tres meses por lo menos por un año para confirmar la respuesta bioquímica sostenida luego del tratamiento.

La respuesta serológica se divide en dos subtipos: 1) pacientes con HBV crónica con HBeAg positivo que luego presenten pérdida de HBeAg y seroconversión a Anti-HBe. Sólo aplica para pacientes con HBV crónica y HBeAg. 2) Pérdida del HBsAg y seroconversión a Anti-HBs. Este tipo de respuesta virológica aplica a todos los pacientes con HBV crónica.

La respuesta virológica al tratamiento varía dependiendo del tipo de terapia que se emplee. No se ha establecido un punto en el cual se califique un fallo primario terapéutico en la terapia con PEG-IFN. La respuesta virológica es de HBV DNA <2,000 UI/mL, esta se evalúa a los seis y doce meses de tratamiento, así como a los seis y doce meses de terminado el tratamiento. La respuesta virológica sostenida luego del tratamiento es de HBV DNA <2,000 UI/mL por un tiempo de por lo menos doce meses luego del final del tratamiento.

Con la terapia a base de NAS el fallo terapéutico primario se define como HBV DNA <1 log<sub>10</sub> UI/mL

## **V. Hipótesis.**

¿Existe correlación entre la utilización de los valores de alanino aminotransferasa (ALT) y el estadio de fibrosis mediante elastografía transitoria (fibroscan) en pacientes con hepatopatía crónica a virus B?

## VI. Operacionalización de las variables.

Variable	Definición	Indicador	Escala
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la entrevista	Años cumplidos	Ordinal
Sexo	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los seres humanos	Femenino Masculino	Ordinal
Hepatitis B	Enfermedad del hígado causada por el virus de la hepatitis B, perteneciente a la familia <i>Hepadnaviridae</i> (virus ADN hepatotrópico).	Pacientes quienes cuenten con la prueba HBsAg positiva en plasma	Nominal
Fibroscan	Técnica sonográfica basada en la medición de la velocidad de propagación de ondas elásticas a través del hígado, nos permite evaluar de manera no invasiva el grado de fibrosis hepática	0 – 1 (7 kPa) Riesgo de progresión: baja 2 ( 7 – 9.4 kPa) moderada 3 (9.4 – 12 kPa) avanzado 4 (12 kPa) grave	Ordinal
Alanino aminotransferasa	Es una enzima aminotransferasa con gran concentración en el hígado y en menor medida en los riñones, corazón y músculos.	Mujeres ALT es 7 a 33 U/L Hombres 8 y 50 U/L	Ordinal

## **VII. Material y métodos.**

Según el tema y los objetivos planteados, el presente estudio es de tipo: prospectivo, analítico, de corte transversal.

### **VII.1. Tipo de estudio**

Prospectivo: en el registro de la información se tomaron los datos a partir de la fecha de estudio

Analítico: se evalúa la correlación entre los valores de alanino aminotransferasa (ALT) según el grado de fibrosis hepática determinada por elastografía transitoria (Fibroscan) en pacientes con hepatopatía crónica a virus B.

Corte transversal: Se realizaron pruebas de alanino aminotransferasa (ALT) a los pacientes con hepatopatía crónica a virus B quienes disponían de medición del grado de fibrosis hepática medidos por elastografía transitoria (Fibroscan).

En vista de que no contamos con pacientes sanos a quienes se les realizó elastografía transitoria, no tomamos población control.

### **VII.2. Población y muestra.**

**VII.2.1. Universo:** en dicho estudio se tomaron todos los pacientes que acudieron a la consulta de gastroenterología durante el periodo de estudio.

**VII.2.2. Muestra:** En dicho estudio se tomaron los pacientes con hepatopatía crónica a virus B, previamente clasificados según su resultado de elastografía transitoria por Fibroscan.

### **VII.3. Criterios de inclusión y exclusión**

Para realizar el estudio se realizó una ficha clínica que comprendió:

- Presencia de virus B (prueba HBsAg positivo en un periodo mayor a seis meses).
- Grado de fibrosis determinado por elastografía transitoria por Fibroscan
- Ausencia de hábitos nocivos: alcohol o drogas
- No ser usuario de antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes
- Ausencia de otras comorbilidades asociadas con alteraciones de la coagulación sanguínea.

Se excluirán

- A todos los pacientes que no sean hepatopatías crónicas por virus B.
- Pacientes a los cuales no se les realizó la medición de fibrosis hepática por elastografía transitoria por Fibroscan

### **VII.4. Tamaño de la muestra:**

Se realizó toma de muestra de alanino aminotransferasa a 105 pacientes con hepatopatía a virus B, según criterios de inclusión y exclusión, y previamente clasificados según su resultado de elastografía transitoria por Fibroscan.

### **VII.5. Instrumento de recolección de los datos.**

Para la recolección de los datos se diseñó un formulario que incluyó variables sociodemográficas y de los pacientes con hepatopatías a virus B, quienes acudieron al Servicio de Gastroenterología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas, los cuales se le realizaron evaluación de fibrosis hepática por elastografía transitoria por fibroscan. (Ver anexo IX.II. Cronograma)

### **VII.6. Procedimiento y técnica:**

Se realizó selección aleatoria de los pacientes con hepatopatías a virus B, quienes acudieron al Servicio de Gastroenterología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas, a dicho grupo de pacientes se realizó una elastografía transitoria (Fibroscan), luego de la misma y según el resultado se procedió a llenado de ficha clínica, y seleccionándose posteriormente los mismos de acuerdo a si se acogían o no a los criterios de inclusión y exclusión.

Se procede a toma de muestra de 2.7 ml de sangre periférica y transportada inmediatamente en tubo citratado, procesándose en nuestro laboratorio (Hospital Central de las Fuerzas Armadas). Las cuales fueron reportadas e interpretadas para fines de dicho estudio.

### **VII. 7. Análisis y presentación de la información.**

Los datos recolectados serán analizados y tabulados mediante el sistema estadístico Epi- info 7, para los cuales se usarán las variables en estudio.

## **VII. 8. Aspectos éticos**

A dichos pacientes se les es leído, explicado y entregado formulario de consentimiento informado, quienes previa firma y autorización se incluyen como pacientes al estudio

## VIII. Resultados.

**Tabla 1. Correlación entre los valores de alanino aminotransferasa (ALT) y el estadio de fibrosis mediante elastografía transitoria (fibrosan) en pacientes con hepatopatía crónica a virus B en el servicio de gastroenterología del hospital central de las fuerzas armadas en los años 2013-2014, según la edad.**

Edad (anos)	Casos	Por ciento
20 - 25	15	14.3
26 - 31	12	11.4
32 - 37	17	16.2
38 - 43	16	15.2
44 - 49	15	14.3
50 - 55	10	9.5
56 - 61	4	3.8
62 - 67	6	5.7
68 - 73 o mas	10	9.5
<b>Total</b>	<b>105</b>	<b>100</b>

Fuente: Directa.

Los pacientes que presentaron hepatitis B tuvieron un grupo etáreo de edades más frecuentes entre estas se encontró el grupo de 32 – 37 años con 17 casos para un 16.4 por ciento, seguido del grupo de 38 – 43 años con 16 casos para un 15.2 por ciento.

Grafico 1.



Fuente: cuadro 1.

**Tabla 2. Correlación entre los valores de alanino aminotransferasa (alt) y el estadio de fibrosis mediante elastografía transitoria (fibroscan) en pacientes con hepatopatía crónica a virus b en el servicio de gastroenterología del hospital central de las fuerzas armadas en los años 2013-2014, según sexo.**

Sexo	Casos	Por ciento
Masculino	66	62.9
Femenino	39	37.1
Total	105	100

Fuente: Directa.

De acuerdo al sexo con hepatitis B, el masculino cuenta con 66 casos para un 62.9 por ciento, seguido del femenino con 39 casos para un 37.1 por ciento.

Grafico 2.



Fuente: cuadro 2

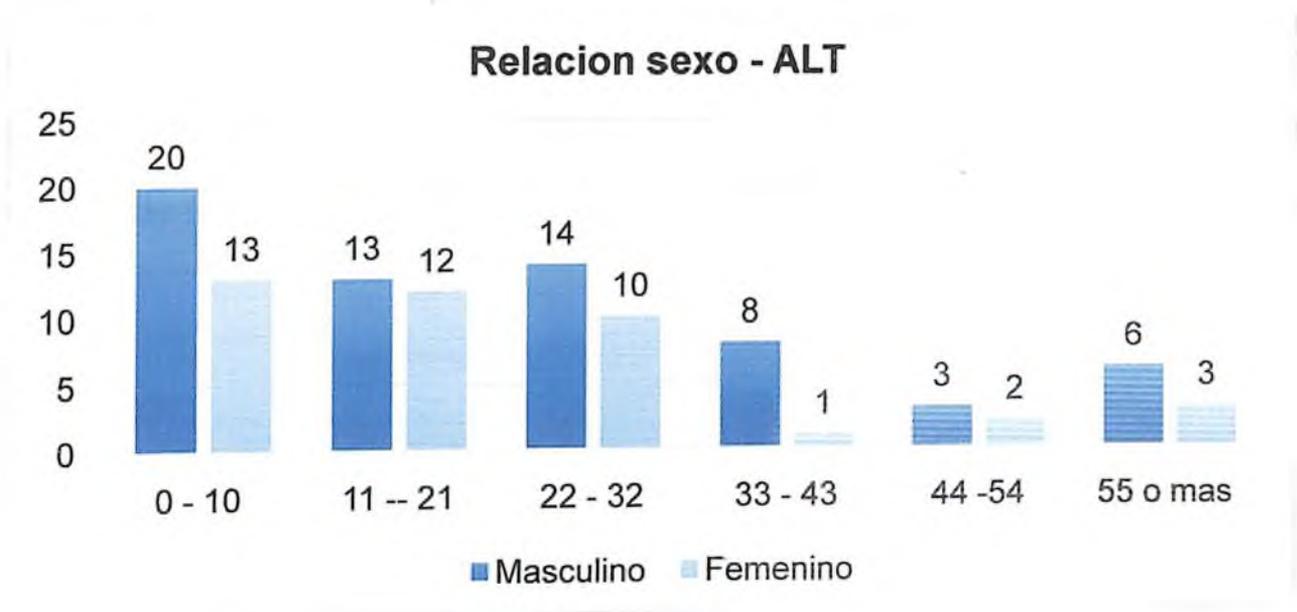
**Tabla 3. Correlación entre los valores de alanino aminotransferasa (alt) y el estadio de fibrosis mediante elastografía transitoria (fibroskan) en pacientes con hepatopatía crónica a virus b en el servicio de gastroenterología del hospital central de las fuerzas armadas en los años 2013-2014, egun relación sexo – ALT.**

Alanino aminotransferasa (ALT) (U/L)	Sexo			
	Masculino	Por ciento	Femenino	Por ciento
0 - 10	20	31.3	13	31.7
11 -- 21	13	20.3	12	29.3
22 - 32	14	21.9	10	24.4
33 - 43	8	12.5	1	2.4
44 -54	3	4.7	2	4.9
55 o mas	6	9.4	3	7.3
Total	64	100	41	100

Fuente: Directa.

En cuanto al sexo y los valores de ALT, se encontró que el sexo masculino en valores de 0 – 10 tuvo 20 casos para un 31.3 por ciento, el femenino con 13 casos para un 31.7, los valores de 11 – 21 U/L para el masculino con 13 casos para un 20.3 y el femenino con 12 casos para un 29.3, de 22 – 32 U/L el masculino con 14 casos para un 21.9 y el femenino con 10 casos para un 24.4 por ciento, de 33 – 43 U/L con 8 casos en el masculino para un 12.5 por ciento y 1 para el femenino con 2.4 por ciento, de 44 – 54 U/L con 3 casos en el masculino para un 4.7 por ciento y el femenino con 2 casos para un 4.9 por ciento, de 55 o más U/L con 6 casos para el masculino para un 9.4 por ciento y el femenino con 3 casos para un 7.3 por ciento.

Grafica 3.



Fuente: cuadro 3

**Tabla 4. Correlación entre los valores de alanino aminotransferasa (ALT) y el estadio de fibrosis mediante elastografía transitoria (Fibroscan) en pacientes con hepatopatía crónica a virus B en el servicio de gastroenterología del hospital central de las fuerzas armadas en los años 2013-2014, niveles de ALT según el**

Alanino aminotransferasa (ALT) (U/L)	Medición de elastografía transitoria de acuerdo al fibroscan								Total
	kpa								
	( < 7 ) escaso	%	( 7 - 9.4 ) moderado	%	(9.4 – 12) avanzado	%	(> 12) grave	%	
0 - 10	32	34.4	0	0	0	0	1	16.7	33.0
11 – 21	19	20.4	4	80	0	0	1	16.7	24.0
22 – 32	22	23.7	1	20	0	0	0	0.0	23
33 – 43	8	8.6	0	0	0	0	2	33.3	10
44 -54	5	5.4	0	0	0	0	0	0.0	5
55 o más	7	7.5	0	0	1	100	2	33.3	10
<b>Total</b>	<b>93</b>	<b>100</b>	<b>5</b>	<b>100</b>	<b>1</b>	<b>100</b>	<b>6</b>	<b>100</b>	<b>105</b>

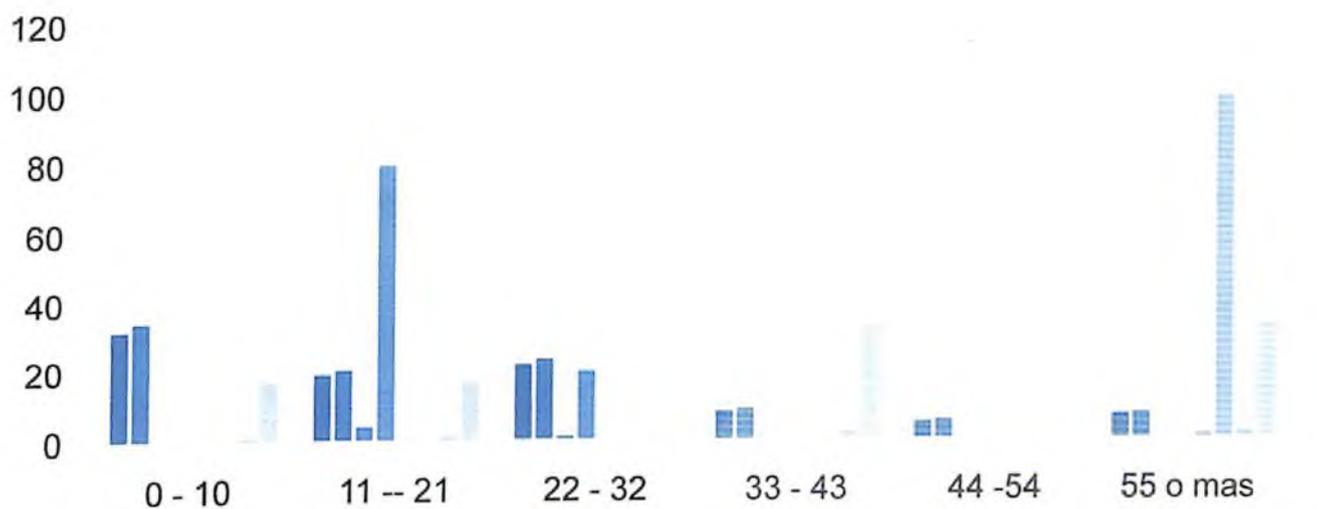
**resultado obtenido de la elastografía transitoria por Fibroscan.**

Fuente: directa

De acuerdo a los niveles de ALT con relación al grado de fibrosis hepática se encontró que valores de 33 – 43 U/L y 55 o más U/L tuvieron 2 casos en ambas que presentaron fibrosis en etapa grave para un 33.3 por ciento en ambas, seguido de 11 – 21 U/L con 4 casos en estadio moderado.

Grafica 4.

### Relacion de Alaninoaminotransferasa con el grado de fibrosis



Fuente: Cuadro 4.

**Tabla 5. Correlación entre los valores de alanino aminotransferasa (ALT) y el estadio de fibrosis mediante elastografía transitoria (Fibroscan) en pacientes con hepatopatía crónica a virus B en el servicio de gastroenterología del hospital central de las fuerzas armadas en los años 2013-2014, valores normales de ALT**

Alanino aminotransferasa (alt) (U/L)	Valores normales de ALT pueden relacionarse con niveles avanzados de fibrosis hepática								
	0 - 1 (7 kpa) escaso	Por ciento	(7 - 9.4 kpa) moderado	Por ciento	(9.4 - 12) avanzado	Por ciento	(12 kpa) grave	Por ciento	Total
0 - 10	32	34.4	0	0	0	0	1	16.7	33.0
11 - 21	19	20.4	4	80	0	0	1	16.7	24.0
22 - 32	22	23.7	1	20	0	0	0	0.0	23
33 - 43	8	8.6	0	0	0	0	2	33.3	10
44 -54	5	5.4	0	0	0	0	0	0.0	5
55 o mas	7	7.5	0	0	1	100	2	33.3	10
Total	93	100	5	100	1	100	6	100	105

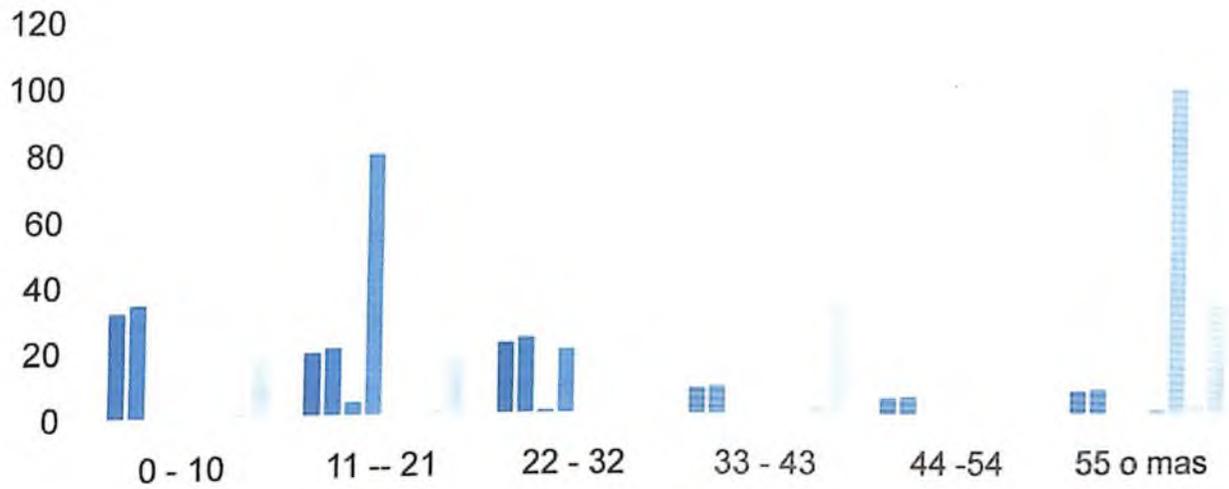
**pueden relacionarse con niveles avanzados de fibrosis hepática.**

Fuente: Directa.

De acuerdo los valores normales de ALT se pueden relacionar con niveles avanzados de fibrosis hepática se encontró un valor de 10 U/L el cual presento en el fibroscan valores de 15.6, lo cual refiera un estadio grave dentro de los valores del fibroscan.

Grafico 5.

### Valores normales de ALT pueden relacionarse con niveles avanzados de fibrosis hepática



Fuente: cuadro 5

## **IX. Discusión**

La cuantificación del grado de fibrosis hepática tiene un valor predictivo sumamente importante en los pacientes con hepatopatía de cualquier índole. Varios estudios sustentan la importancia de la medición de la fibrosis para la toma de decisiones tanto de seguimiento, como de implementación de algoritmos terapéuticos en la hepatitis B, sobretodo en pacientes en los cuales no se tiene evidente el curso a seguir en cuanto al tratamiento de dicha enfermedad.

Durante el curso de la evolución de la hepatopatía crónica a virus B se producen cambios en la hemostasia del organismo. Estas alteraciones se pueden dividir en procoagulantes y anticoagulantes y las mismas explicarían el porqué durante las etapas de sangrado clínicamente evidente participan modificaciones hemodinámicas, disfunción endotelial, infección bacteriana, falla renal así como los trastornos de la coagulación.

Un estudio realizado por C. Puoti *et all* realizado a 864 pacientes con hepatitis, todos con biopsias hepáticas realizadas, estadificadas por la escala METAVIR, compararon los niveles de ALT y la estadificación histológica de fibrosis. Todos los pacientes con niveles elevados de ALT presentaron grados elevados de fibrosis de acuerdo a la escala de METAVIR, pero un porcentaje significativo de pacientes con niveles persistentemente normales de ALT mostraron grados variables de fibrosis, incluso de cirrosis.

En este estudio de investigación presentado como tesis, los niveles de ALT con relación al grado de fibrosis hepática se encontró que valores de 33 – 43 U/L y 55 o

más U/L tuvieron 2 casos en ambas que presentaron fibrosis en etapa grave para un 33.3 por ciento en ambas, seguido de 11 – 21 U/L con 4 casos en estadio moderado.

Cabe recordar que las pruebas de laboratorio por sí solas no son determinantes en el manejo clínico de los pacientes, sino que son un complemento a los datos recolectados durante la anamnesis y el examen físico, y que, como tales, no reemplazan el criterio médico, pero sí pueden guiar el diagnóstico y la terapéutica por seguir.

## X. Conclusión.

- Las transaminasas hepáticas son útiles para estimar el grado de actividad inflamatoria a nivel de parénquima hepático, debemos tomar en cuenta también la variabilidad que pueden presentar los niveles de transaminasas hepáticas y la tendencia de estas a presentar cambios significativos en pacientes que presenten agudización de la inflamación hepática secundaria a la hepatitis crónica por virus B (reagudización), pero observamos que fuera de los episodios de reagudización de la inflamación hepática los niveles de transaminasas presentan una estabilización de acuerdo al grado de afección del paciente.
- El fibroscan, aún con sus limitantes representa un método diagnóstico útil y poco invasivo a la hora de evaluar la fibrosis hepática, en el mismo se evalúa una porción de hígado mayor a la biopsia hepática. Toma mayor importancia en aquellos pacientes los cuales presenten anomalías hemáticas en los cuales sea difícil la realización de la biopsia hepática, y, pudiera en un futuro reemplazar a la biopsia hepática en la gradificación de la fibrosis hepática, desplazando ésta última a aquellos pacientes en los cuales se demuestre la necesidad de estadificación histológica.
- Durante nuestro estudio podemos establecer que existe correlación entre los resultados obtenidos mediante la medición de la elastografía del parénquima hepático determinada por fibroscan. Se debe tener en cuenta que aquellos pacientes que muestren datos de agudización de la inflamación hepática presentan limitantes significativas a la hora de correlacionar los mismos. Esperamos una mayor estandarización y aceptabilidad de la elastografía

transitoria puesto deseamos contar con un mayor universo de pacientes además del seguimiento de los mismos con mediciones programadas de todos los marcadores de función hepática además de la elastografía transitoria.

- Mientras tanto, como país tercer mundista, debemos explorar métodos los cuales puedan ser asequibles, baratos y nos brinden información útil a la hora de realizar evaluaciones a nuestros pacientes.
- Podemos concluir con este estudio que existe una correlación entre el grado de fibrosis hepática determinado por Fibroscan, y los datos que nos brinda la alaninoaminotransferasa (ALT), siempre y cuando se tomen en cuenta los criterios tanto de inclusión como de exclusión, los cuales inducen a cambios en la coagulación no asociados a trastornos hepáticos por hepatitis B.

## **XI. Recomendaciones.**

Debido a los riesgo elevado que conlleva la biopsia hepática, y la falta de la elastografía transitoria (fibroscan) en nuestro país para la detección o valoración de fibrosis hepática asociadas a hepatopatías a virus B, y ante los resultados observados en las pruebas de ALT consideramos las siguientes recomendaciones:

- Incentivar la medición del grado de fibrosis hepática mediante elastografía transitoria por Fibroscan mientras dispongamos del equipo (Fibroscan) en nuestro país, además de planificar mediciones control en pacientes previamente evaluados así como tomar analíticas de función hepática, con el objetivo de establecer mejores controles a la hora de realizar una evaluación del grado de fibrosis en pacientes con hepatopatía crónica a virus B.
- Sugerimos aumentar el universo de pacientes, así como tomar otros valores predictivos con respecto a la medición del grado de fibrosis con los cuales se puedan cruzar otras variables, así como estudios a largo plazo, serializados con el fin de obtener mejores patrones y detectar situaciones que puedan limitar el uso tanto de la elastografía transitoria así como la correlación de ésta con las transaminasas, en especial la ALT.

El sistema de salud de República Dominicana presenta debilidades serias en cuanto a la investigación científica. Contamos con muy poco apoyo tanto de recursos humanos así como económicos destinados a la realización de proyectos de investigación. Los que existen, generalmente son patrocinados en su mayoría, e incluso en su totalidad por los autores de dicha investigación. Debemos establecer políticas claras con respecto a la investigación científica y tratar, incluso, de que las mismas puedan ser escuchadas en los organismos legislativos con la finalidad de obtener un mayor apoyo al obtenido hoy en día. Esto dicho, debemos dar continuidad a los proyectos iniciados en el pasado.

## XII. Referencias bibliográficas:

1. Barker LF, Shulman NR, Murray R, Hirschman RJ, Ratner F, Diefenbach WC, Geller HM. "Transmission of serum hepatitis. 1970". *Journal of the American Medical Association* 1996; 276: 841–844.
2. "Hepatitis B". *World Health Organization (WHO)*. Recibido 2009-09-19.
3. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11:97-107.
4. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in USA: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and Adolescents. *MMWR* 2005; 54.
5. Bosch FX, Ribes J, Cleries R, Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005; 9:191-211.
6. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, et al. Viral hepatitis B. *Lancet*. 2003; 362:2089–2094.
7. Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP, et al. Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet* 1986; 1:523–525.
8. Pagliaro L, Rinaldi F, Craxi A, et al. Percutaneous blind biopsy versus laparoscopy with guided biopsy in diagnosis of cirrhosis: a prospective, randomized trial. *Dig Dis Sci* 1983; 28:39–43.
9. Perrault J, McGill DB, Ott BJ, et al. Liver biopsy: complications in 1,000 inpatients and outpatients. *Gastroenterology* 1978; 74:103–106.
10. Kelleher TB, Mehta SH, Bhaskar R, et al. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: the SHASTA index. *J Hepatol* 2005; 43:78–84.
11. Koda M, Matunaga Y, Kawakami M, Kishimoto Y, Suou T, Murawaki Y. FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007; 45:297–306.

12. Leroy V, Hilleret MN, Sturm N, et al. Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2007; 46:775–782.
13. Lackner C, Struber G, Liegl B, et al. Comparison and validation of simple noninvasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41:1376–1382.
14. Talawalkar J. Elastography for detecting hepatic fibrosis: options and considerations. *Gastroenterology* 2008; 135:299–302.
15. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29:1705–1713.
16. Mireen Friedrich-Rust, William Rosenberg, et al.: Comparison of ELF, FibroTest and FibroScan for the non-invasive assessment of liver fibrosis. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 103.
17. Ghouri, N; Preiss, David; Sattar, Naveed. "Liver enzymes, nonalcoholic fatty liver disease, and incident cardiovascular disease: a narrative review and clinical perspective of prospective data". *Hepatology* 2010; 52 (3): 1156–61.
18. Chan HL, Wong GL, Choi PC, Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B, *J Viral Hepat.* 2009 Jan; 16(1):36-44.
19. Kidd-Ljunggren K, Holmberg A, Bläckberg J, Lindqvist B. "High levels of hepatitis B virus DNA in body fluids from chronic carriers". *The Journal of Hospital Infection* 2006; 64 (4): 352–7
20. Sleisenger, MH; Feldman M, Friedman LS. *Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management* (9th Ed.). Philadelphia: Saunders. 2010; 78:1287-1310.
21. Chang MH. "Hepatitis B virus infection". *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12(3): 160–167.
22. ungpapong S, Kim WR, Poterucha JJ. "Natural History of Hepatitis B Virus Infection: an Update for Clinicians". *Mayo Clinic Proceedings* 2007; 82 (8): 967–975.

23. Lurman A. "Eine icterus epidemic". *Berl Klin Wochenschr* 1885; 22: 20–3.
24. Alter HJ, Blumberg BS. "Further studies on a "new" human isoprecipitin system (Australia antigen)". *Blood* 1966; 27 (3): 297–309.
25. Dane DS, Cameron CH, Briggs M. "Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis". *Lancet* 1970; 1 (7649): 695–8.
26. Galibert F, Mandart E, Fitoussi F, Tiollais P, Charnay P. "Nucleotide sequence of the hepatitis B virus genome (subtype ayw) cloned in *E. coli*". *Nature* 1979; 281 (5733): 646–50.
27. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Chronic Hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50(2): 227-242.
28. Chan HL, Wong GL, Choi PC, et al. Alanine aminotransferasebased algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2009;16:36–44.
29. Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Ledinghen V, Beaugrand M. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009; 29: 242-247.
30. Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, West CP, Montori VM. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and metaanalysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1214-1220.
31. Williams R. "Global challenges in liver disease". *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2006; 44 (3): 521–526.
32. "Hepatitis B". *World Health Organization (WHO)*. 2009-09-19.
33. Terrault N, Roche B, Samuel D. "Management of the hepatitis B virus in the liver transplantation setting: a European and an American perspective". *Liver Transpl.* 2005; 11 (7): 716–32.
34. Locarnini S. "Molecular virology of hepatitis B virus". *Semin. Liver Dis.* 2004; 24 Suppl 1: 3–10.
35. Kramvis A, Kew M, François G. "Hepatitis B virus genotypes". *Vaccine* 2005; 23 (19): 2409–23.

36. Norder H, Courouce AM, Magnius LO. "Complete genomes, phylogenetic relatedness and structural proteins of six strains of the hepatitis B virus, four of which represent two new genotypes". *Virology* 1994; 198 (2): 489–503.
37. Shibayama T, Masuda G, Ajisawa A, Hiruma K, Tsuda F, Nishizawa T, Takahashi M, Okamoto H (May 2005). "Characterization of seven genotypes (A to E, G and H) of hepatitis B virus recovered from Japanese patients infected with human immunodeficiency virus type 1". *Journal of Medical Virology* 2005; 76 (1): 24–32.
38. Chisari FV. Cytotoxic T cells and viral hepatitis. *J Clin Invest* 1997; 99: 1472-1477.
39. Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 215-229.
40. Curry MP, Koziel M: The dynamics of the immune response in acute hepatitis B: New lessons using new techniques. *Hepatology* 2000; 32:1177-9.
41. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45:507–539.
42. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007; 45:1056–1075.
43. Perrillo RP, Brunt EM: Hepatic histologic and immunohistochemical changes in chronic hepatitis B after prolonged clearance of hepatitis B surface antigen. *Ann Intern Med* 1991; 115:113-15.
44. Tai DI, Lin SM, Sheen IS, Chu CM, Lin DY, Liaw YF. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-negative hepatitis B surface antigen carriers in relation to changes of alanine aminotransferase levels over time. *Hepatology* 2009; 49:1859–1867.
45. Papatheodoridis GV, Chrysanthos N, Hadziyannis E, Cholongitas E, Manesis EK. Longitudinal changes in serum HBV DNA levels and predictors of progression during the natural course of HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2008; 15:434–441.
46. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2008; 49:652–657.

47. Knoll A, Pietrzyk M, Loss M, Goetz WA, Jilg W. Solid-organ transplantation in HBsAg-negative patients with antibodies to HBV core antigen: low risk of HBV reactivation. *Transplantation* 2005; 79:1631–1633
48. Simonetti J, Bulkow L, McMahon BJ, Homan C, Snowball M, Negus S, et al. Clearance of hepatitis B surface antigen and risk of hepatocellular carcinoma in a cohort chronically infected with hepatitis B virus. *Hepatology* 2010; 51:1531–1537
49. McMahon BJ: The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis* 2004; 24(Suppl 1):17-21.
50. C. Puoti C, Castellacci R, Montagnese F, Bellis L, Festuccia F, Corvisieri P. Prediction of histology in hepatitis *Hepatology*. 2003 Apr; 37(4):950-1.
51. Calvaruso V, Craxy A. Implication of Normal Liver Enzymes in Liver Disease. *J Viral Hepat.* 2009; 16(8):529-536.
52. Lin CL, Liao LY, Liu CJ, et al: Hepatitis B viral factors in HBeAg-negative carriers with persistently normal serum alanine aminotransferase levels. *Hepatology* 2007; 45:1193-8.
53. Krugman S, Overby LR, Mushahwar IK, et al: Viral hepatitis type B: Studies on natural history and prevention-reexamined. *N Engl J Med* 1979; 300:101-6.
54. Rehermann B: Immune responses in hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis* 2003; 23:21-38.
55. Perrillo RP, Chau KH, Overby LR, et al: Anti-hepatitis B core immunoglobulin M in the serologic evaluation of hepatitis B virus infection and simultaneous infection with type B, delta agent, and non-A, non-B viruses. *Gastroenterology* 1983; 85:163-7.
56. Van Nunen AB, Hansen BE, Suh DJ, et al: Durability of HBeAg seroconversion following antiviral therapy for chronic hepatitis B: Relation to type of therapy and pretreatment serum hepatitis B virus DNA and alanine aminotransferase. *Gut* 2003; 52:420-4.
57. Pawlotsky JM, Dusheiko G, Hatzakis A, Lau D, Lau G, Liang TJ, et al. Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice recommendations for a standardized approach. *Gastroenterology* 2008; 134:405–415.

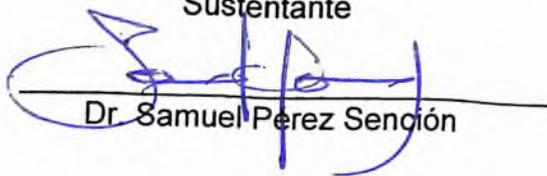
58. Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, Dawson P, Heermann K, Heath A. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sanguinis* 2001; 80:63–71.
59. Poynard T, Morra R, Halfon P, Castera L, Ratziu V, Imbert-Bismut F, et al. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol* 2007;7:40.
60. Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Stern C, Dipumpo A, Giuily N, Ripault MP, et al. Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Liver Int* 2012;32:612–621.
61. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351:1521–1531.
62. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH: Management of hepatitis B: 2000-summary of workshop. *Gastroenterology* 2001; 120:1828-53.
63. Brechot C, Thiers V, Kremsdorf D, Nalpas B, Pol S, Paterlini-Brechot P. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely "occult"? *Hepatology* 2001; 34:194–203.

### **XIII. Anexos:**

#### **XIII.1. Cronograma Actividades:**

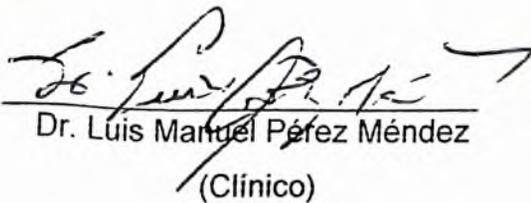
<b>Actividades</b>	<b>Tiempo:</b> <b>año 2013 -2014</b>
<b>Selección de tema, búsqueda de referencias, elaboración de anteproyecto</b>	<b>Abril, Mayo</b>
<b>Solicitud de permiso para investigación científica, y demás aspectos legales</b>	<b>Mayo</b>
<b>Revisión de expedientes, recopilación de información, trabajo de campo</b>	<b>Junio</b>
<b>Tabulación y análisis de resultados</b>	<b>Julio</b>
<b>Redacción y revisión de informe</b>	<b>Julio</b>
<b>Encuadernación</b>	<b>Julio</b>
<b>Presentación</b>	<b>Agosto</b>

Sustentante

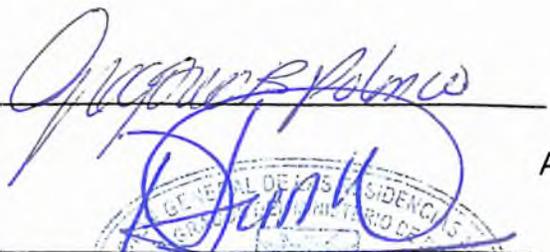
  
Dr. Samuel Pérez Sención

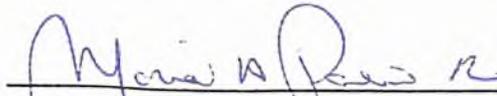
Asesores

  
Dra. Claridania Rodríguez Berroa  
(Metodológico)

  
Dr. Luis Manuel Pérez Méndez  
(Clínico)

Jurado

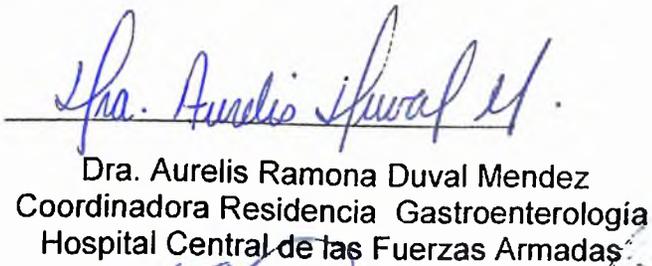


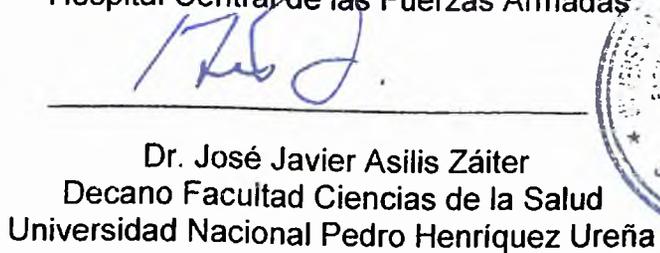


Autoridades

  
Dr. José Luis Luna Contreras  
Director general de Residencias Médicas  
y pos grado MIDE

  
Dr. Manuel Ferrández  
Jefe de Enseñanza Hospital  
Central de las Fuerzas Armadas

  
Dra. Aurelis Ramona Duval Mendez  
Coordinadora Residencia Gastroenterología  
Hospital Central de las Fuerzas Armadas

  
Dr. José Javier Asilis Záiter  
Decano Facultad Ciencias de la Salud  
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña



Fecha: 21/12/2015

Calificación: 95