

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DE LA FIBROSIS  
HEPÁTICA EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA  
HEPATITIS B y C CRÓNICA”**

Estudio descriptivo retrospectivo realizado en adultos en la Unidad de Atención Integral del VIH  
e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt  
del año 2015 al 2020

Tesis

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

**Byron Esteban Leiva Castañeda**

**Kevin Armando Bocanegra Marroquín**

**Heber Ezequiel Marroquín Colindres**

**María José Portillo Espinoza**

**Médico y Cirujano**

Guatemala, agosto 2021

El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG–, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que:

Los estudiantes:

1. BYRON ESTEBAN LEIVA CASTAÑEDA 201500224 2992986920101
2. KEVIN ARMANDO BOCANEGRA MARROQUÍN 201500455 3276010861101
3. HEBER EZEQUIEL MARROQUÍN COLINDRES 201500482 3305704631712
4. MARÍA JOSÉ PORTILLO ESPINOZA 201512483 3389387372101

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación en modalidad de tesis, titulado:

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DE LA FIBROSIS  
HEPÁTICA EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIRUS  
DE LA HEPATITIS B y C CRÓNICA**

Estudio descriptivo retrospectivo realizado en adultos en la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro", Hospital Roosevelt, 2015-2020

Trabajo asesorado por el Dr. Abel Alberto Sánchez Orozco y revisado por la Dra. María Alejandra Monterroso Soberanis, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

**ORDEN DE IMPRESIÓN**

En la Ciudad de Guatemala, al diecisiete de agosto del dos mil veintiuno

  
Dra. Magda Francisca Velásquez Taboiti  
Coordinadora



  
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva PhD  
Decano



Facultad de Ciencias  
Médicas  
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva  
DECANO  
Vo.Bo.



COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN  
COTRAG 2021



La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que los estudiantes:

1. BYRON ESTEBAN LEIVA CASTAÑEDA 201500224 2992886920101
2. KEVIN ARMANDO BOCANEGRA MARROQUÍN 201500455 3276010861101
3. HEBER EZEQUIEL MARROQUÍN COLINDRES 201500482 3305704631712
4. MARÍA JOSÉ PORTILLO ESPINOZA 201512483 3389387372101

Presentaron el trabajo de graduación titulado:

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DE LA FIBROSIS  
HEPÁTICA EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIRUS  
DE LA HEPATITIS B y C CRÓNICA**

Estudio descriptivo retrospectivo realizado en adultos en la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro", Hospital Roosevelt, 2015-2020

El cual ha sido revisado y aprobado por el *Dr. César Oswaldo García García*, profesor de esta Coordinación y, al establecer que cumplen con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el diecisiete de agosto del año dos mil veintiuno.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"



*Francisca Velásquez Iohom*  
Dra. Magda Francisca Velásquez Iohom  
Coordinadora



**COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN  
COTRAG 2021**



Guatemala, 17 de julio del 2021

Doctora  
Magda Francisca Velásquez Tohom  
Coordinadora de la COTRAG  
Presente

Dra. Velásquez:

Le informamos que nosotros:

1. BYRON ESTEBAN LEIVA CASTAÑEDA
2. KEVIN ARMANDO BOCANEGRA MARROQUÍN
3. HEBER EZEQUIEL MARROQUÍN COLINDRES
4. MARÍA JOSÉ PORTILLO ESPINOZA

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Presentamos el trabajo de graduación titulado:

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGICA DE LA FIBROSIS  
HEPÁTICA EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIRUS  
DE LA HEPATITIS B y C CRÓNICA**

Estudio descriptivo retrospectivo realizado en adultos en la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro", Hospital Roosevelt, 2015-2020

Del cual el asesor y la revisora se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

**FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES**

Asesor: Dr. Abel Alberto Sánchez Orozco

Revisora: Dra. María Alejandra Monterroso Soberanis

Reg. de personal 20140450

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Dr. Abel A. Sánchez O.**  
Gastroenterólogo  
Medico Internista  
Col. 15,758

**Dra. Ma. Alejandra Monterroso**  
Medica y Cirujana  
Colegiado 16,618

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por resguardarme durante toda la carrera y por haberme permitido llegar al final de esta etapa. A mis padres: Elsa Castañeda y Bayron Leiva, por ser los principales en mis sueños, por confiar y creer en mí en todo momento, especialmente a mí madre, quien ha sido apoyo fundamental en mi vida, guiándome y apoyándome en todas las decisiones, por sus consejos y especialmente por su amor. A mi abuelita, Elsa Margarita, porque fue parte esencial en mi vida, la persona que me guio en el camino de Dios, por enseñarme tanto y su dedicación hacia mi persona, y por todo su cariño. Infinitas gracias a mis amigos y familia, por el apoyo brindado en los momentos difíciles y nunca dejarme caer, por sus consejos y palabras de aliento me hicieron mejor persona, personas que siempre llevaré en mi corazón y que siempre me han acompañado en mis metas. A nuestro asesor, Dr. Abel Sánchez, y revisora, Dra. María Alejandra Monterroso, por todo el apoyo que nos brindaron durante él trabajó, por su tiempo, dedicación y ayuda para lograr esta meta. A la Universidad de San Carlos de Guatemala y la Facultad de Ciencias Médicas, casa de estudio que siempre llevaré en mi corazón que me permitió cumplir el sueño de ser Doctor. A cada uno de los catedráticos que me han brindado sus conocimientos, su tiempo y esfuerzo que cada uno da por sus estudiantes, siempre los llevaré en el recuerdo y mi corazón.

**Byron Esteban Leiva Castañeda**

**A Dios**, por poner en mi corazón el deseo de ser médico, darme la sabiduría y las fuerzas para alcanzar esta meta tan anhelada. En cada paso y en cada momento tu mano me sostuvo, a ti sea la gloria siempre. **A mis padres, Armando y Auri**, por ser mis pilares y mi inspiración, por su apoyo incondicional en cada decisión, su amor incansable y sus oraciones nunca me abandonaron. Espero algún día poder compensar todo lo que han hecho por mí, a ustedes me debo. **A mis hermanos, Claudia y Daniel**, por sus palabras, risas y buenos momentos durante mi carrera, siempre fueron parte de mi apoyo, los quiero mucho. **A mis tías Perla, Julieta y Concepción de María ††**, por recibirme en sus casas y abrigarme como un hijo cuando me encontraba lejos de la mía, siempre estaré agradecido por todo lo que hicieron por mí, su apoyo moral y oraciones me fortalecieron en el transcurso de mi carrera, este triunfo también es de ustedes. **A mi abuelita Herlinda ††**, por sus oraciones y su preocupación por mí, Dios me guardó y me cuidó durante todos estos años como ella siempre me deseaba, y aunque ya no va a poder celebrar presencialmente conmigo, mi corazón siempre la llevará presente. **A mis primos Elenita y Juan Carlos**, siempre los voy a querer como mis hermanos, Elenita gracias por madrugar más, para poder dejarme en la puerta de la facultad cada mañana desde primer año de medicina. **A mi novia Vivian**, por ser mi apoyo y mi motor, cada día motivándome a ser mejor médico y mejor persona, sin tu ayuda no hubiese sido posible lograr esta meta. **A mis tíos Hugo y Candy**, por siempre estar pendientes de mí, su amor lo sentí siempre como mis segundos papás. **A mis hermanos de Iglesia Emaús y Centro Bíblico El Camino**, sus oraciones en la necesidad y en las pruebas fueron escuchadas y me fortalecieron en cada ocasión. **A la Universidad de San Carlos de Guatemala y Facultad de Ciencias Médicas**, a mis profesores desde primero hasta séptimo año, los admiro y espero llegar a ser tan buen profesional como cada uno. **A la Unidad de Atención del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt**, por abrirnos sus puertas y permitirnos realizar esta investigación. **A mi asesor y revisora, Dr. Abel Sánchez y Dra. María Alejandra Monterroso**, sin su ayuda incansable no lo hubiéramos logrado, gracias por todo su tiempo y consejos.

**Kevin Armando Bocanegra Marroquín**

**A Dios** por la oportunidad de vivir, por darme fuerza en los momentos difíciles, por abrirme las puertas para cumplir mis objetivos, por mi familia y amigos y por permitirme llegar al final de este camino. **A mi familia**, mis padres, Heber Marroquín e Iris Colindres por su apoyo incondicional para lograr mis metas, por la oportunidad que me brindaron de completar mi formación universitaria, por estar siempre pendientes de mis necesidades y hacer todo lo posible para ayudarme en los momentos difíciles. **A mi hermana** Betzabé Marroquín, por cuidarme, por acompañarme en todo momento, y por su apoyo en cada decisión. **A mi abuelo** Raul Colindres por estar siempre pendiente de mí, por sus oraciones, sus consejos y apoyo. **A mis amigos** que han estado en todo momento, que me han enseñado que hay que ser feliz y disfrutar de los momentos mientras se llega a la meta, a los que han estado desde hace muchos años y a los que conocí en estos últimos años, gracias por sus consejos, confianza y amistad. **A mis catedráticos** tanto en las aulas universitarias como en los hospitales, que compartieron su conocimiento para formarme como un buen médico. **A la Universidad San Carlos de Guatemala y Facultad de Ciencias Médicas** por abrir las puertas del conocimiento, por la oportunidad de ser un profesional y por hacerme sentir orgulloso de pertenecer a esta gloriosa casa de estudios. **A mi asesor y revisora**, Dr. Abel Sánchez y Dra María Alejandra Monterroso por estar dispuestos a apoyarnos en la elaboración de este trabajo y por el tiempo que dedicaron para aconsejarnos. **A mis pacientes** por permitirme aprender a través de ellos el arte de la medicina y como ser una mejor persona.

**Heber Ezequiel Marroquín Colindres**

A Dios, por ser mi guía espiritual en este largo camino, ayudándome a cumplir esta gran meta en mi vida, además de brindarme su protección en cada segundo, por escuchar mis angustias y llenarme de ánimo y fortaleza.

A mi madre, por el apoyo incondicional, por siempre impulsarme a ser mejor y lograr con éxito mi carrera, su bendición a diario a lo largo de mi vida me protege y me lleva por el camino del bien; con todo mi amor y gratitud.

A mi hermana, por su amor invaluable y paciencia, que junto a mi madre me has educado para ser alguien de bien, sabes que este logro también es tuyo. Gracias a Dios por concederme a la mejor de las hermanas.

A mi mejor amiga y amigo, **Lourdes y Ezequiel** por siempre ser un bastón de apoyo a lo largo de estos años, quien con su cariño con el pasar del tiempo no solo ha demostrado ser incondicionales, sino también los considero familia.

A personas especiales, **Rodrigo, Sofía y Cynthia** por extender su mano de ayuda en todo momento, por creer en mí y no dudar de mi capacidad, y por el amor brindado día tras día, siempre los llevo en mi corazón.

A mis asesores y revisores, por su guía y paciencia en cada paso, tendiéndonos la mano con tan grandiosa asesoría académica, fueron un cimiento fundamental en la elaboración del trabajo de grado. Sus conocimientos y enseñanzas tuvieron un gran valor.

A la Universidad San Carlos de Guatemala y Facultad de Ciencias Médicas, casa de estudio que me permitió crecer académicamente y tener una educación de calidad, para lograr ser una profesional en el área de la salud.

**María José Portillo Espinoza**

## DEDICATORIA

**A Dios:** por ser la luz en mi vida, por escuchar mis oraciones y permitirme vivir este momento tan especial. Por ser mi apoyo en los momentos difíciles y siendo la luz del camino, agradecido por cada alegría que me ha dado en la vida y por lo futuro que tiene preparado. **A mis padres, Elsa Zulema Castañeda y Bayron Leiva,** por ser ejemplos de vida, luchadores y que me han brindado su amor durante todo este tiempo. A esforzarme en todo lo que hago, perseverar sin importar las situaciones de la vida. Dedico este trabajo por su esfuerzo, dedicación, entrega, ya que dejaron de comer y de darse sus gustos por darme oportunidades, alimentos y disfrutar este viaje. Los amo. **A mi abuela, Elsa Margarita,** por tus consejos, por tu tiempo, amor y dedicación, porque no sería de lo que soy sin ti, gracias por todo abuelita, te amo con todo mi corazón. Siempre me has animado y apoyado en todo momento.

**Byron Esteban Leiva Castañeda**

**A Dios:** por escuchar cada oración y cada súplica desde el primer momento en el que tuve el deseo por entrar a la facultad. Durante cada paso, cada desvelo, cada lágrima y cada alegría fuiste mi sustento y no me canso de darte la gloria. Este trabajo es dedicado a ti Señor. **A mis padres, Armando Bocanegra y Auri Marroquín:** siempre han sido mi ejemplo para seguir, padres luchadores y esmerados por sus hijos y su prójimo, íntegros y fieles a Dios. Me enseñaron que nunca es tarde para aprender, y con esfuerzo y perseverancia no importando la condición, se puede lograr lo que uno se propone. Dedico a ustedes este trabajo, que dejaron de comer, de ponerse o de disfrutar, porque yo comiera, yo me vistiera y pudiera disfrutar. Los amo con todo mi corazón. **A mi novia Vivian Escobar:** te conocí durante mi carrera y has sido la bendición más grande que Dios me ha concedido, has estado desde entonces animándome y apoyándome incansablemente, te amo con todo mi corazón.

**Kevin Armando Bocanegra Marroquín**

**A Dios:** Por ser mi guía en este viaje, por darme fuerza para seguir adelante y cumplir mis metas, por ayudarme a superar los obstáculos en el camino y por poner a las personas correctas en mi vida. **A mis padres, Heber Marroquín e Iris Colindres:** Por su ejemplo y apoyo incondicional en cada momento de mi vida, por enseñarme los valores que me han convertido en la persona que soy. Por sus consejos y sacrificios que han hecho por mí. Gracias por todo el amor y la confianza.

**Heber Ezequiel Marroquín Colindres**

A mi mamá y hermana, por ser los principales pilares para la construcción de mi vida profesional, sentando las bases de responsabilidad y deseos de superación, en ellas tengo el espejo en el cual me quiero reflejar pues sus virtudes infinitas y su gran corazón me llevan a admirarlas cada día más. Por eso les doy mi trabajo en ofrenda por su paciencia y amor.

**María José Portillo Espinoza**





### **De la responsabilidad del trabajo de graduación:**

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Determinar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con fibrosis hepática infectados por el virus de hepatitis B y C crónica, que acudieron a la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt, en el periodo de enero del año 2015 a diciembre del año 2020. **POBLACIÓN Y MÉTODOS:** Estudio descriptivo retrospectivo, se realizó una revisión de expedientes clínicos de pacientes de 18 a 80 años. Se aplicó estadística descriptiva: frecuencias y porcentajes para variables categóricas y, medidas de tendencia central y de dispersión para variables numéricas. **RESULTADOS:** Se incluyeron 401 pacientes, 229 (57,10%) presentaron fibrosis hepática, de los cuales, 54 (23,57%) se encontraban infectados por el VHB crónica y 175 (76,42%) con VHC crónica, 159 (69,43%) del departamento de Guatemala, 116 (50,65%) del sexo masculino, 72 (31,74%) de 59 a 68 años, 65 (28,38%) con educación primaria, 83 (36,24%) amas de casa, 27 (11,20%) padecían de hipertensión arterial, en 146 (63,76%) la fuente de infección fue desconocida y el mayor grado de fibrosis hepática fue F4 (cirrosis hepática) por medio de Elastografía Transitoria. **CONCLUSIONES:** Seis de cada diez pacientes presentan algún grado de fibrosis hepática, el mayor porcentaje de pacientes se encuentran entre los 59 a 68 años, ambos sexos afectados por igual, y, siete de cada diez son residentes de la ciudad de Guatemala. Seis de cada diez pacientes desconocen la fuente de infección y el antecedente médico más frecuente fue la hipertensión arterial.

**Palabras Clave:** Hepatitis C Crónica, Hepatitis B Crónica, Fibrosis Hepática, Elastografía, FIB-4, APRI.

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>2. MARCO DE REFERENCIA.....</b>	<b>5</b>
2.1 MARCO DE ANTECEDENTES.....	5
2.2 MARCO REFERENCIAL.....	7
2.2.1 Prevalencia del virus de la hepatitis B y C.....	7
2.2.2 Virus de la hepatitis B.....	8
2.2.2.1 Características virológicas del virus de la hepatitis B.....	8
2.2.2.2 Transmisión.....	9
2.2.2.3 Genotipos.....	9
2.2.2.4 Historia natural.....	10
2.2.2.5 Infección crónica.....	11
2.2.2.6 Clínica.....	12
2.2.2.6.1 Aguda.....	12
2.2.2.6.2 Fulminante.....	12
2.2.2.6.3 Crónica.....	12
2.2.2.6.4 Manifestaciones extrahepáticas.....	13
2.2.2.6.5 Diagnostico serológico.....	13
2.2.2.7 Tratamiento de la hepatitis B.....	13
2.2.3 Virus de la hepatitis C (VHC).....	14
2.2.3.1 Características virológicas del virus de la hepatitis C.....	14
2.2.3.2 Transmisión.....	15
2.2.3.3 Genotipos.....	15
2.2.3.4 Historia natural.....	15
2.2.3.5 Infección crónica.....	17
2.2.3.6 Clínica.....	17
2.2.3.7 Diagnostico serológico.....	18
2.2.3.8 Tratamiento de la hepatitis C.....	18
2.2.4 Fibrosis hepática.....	19
2.2.4.1 Historia natural de la fibrosis hepática.....	19
2.2.4.2 Mecanismos patogénicos de la fibrosis hepática.....	20
2.2.4.3 Factores de progresión de la fibrosis hepática.....	22
2.2.5 Métodos de evaluación de la fibrosis hepática.....	22
2.2.5.1 Biopsia hepática.....	23
2.2.5.2 Técnicas de imagen.....	24
2.2.5.3 Marcadores Bioquímicos.....	26
2.2.5.4 Marcadores serológicos indirectos.....	26
2.2.5.5 Marcadores serológicos directos.....	27
2.3 MARCO TEÓRICO.....	28
2.4 MARCO INSTITUCIONAL.....	29
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>31</b>
3.1 GENERAL.....	31
3.2 ESPECÍFICOS.....	31
<b>4. POBLACIÓN Y MÉTODOS.....</b>	<b>33</b>

4.1 ENFOQUE Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	33
4.1.1 Enfoque.....	33
4.1.2 Diseño de investigación.....	33
4.2 UNIDAD DE ANÁLISIS.....	33
4.3 UNIDAD DE INFORMACIÓN.....	33
4.4 POBLACIÓN Y MUESTRA.....	33
4.4.1 Población.....	33
4.4.2 Muestra.....	33
4.5 SELECCIÓN DE LOS SUJETOS DE ESTUDIO.....	33
4.5.1 Criterios de inclusión.....	33
4.5.2 Criterios de exclusión.....	34
4.6 DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	35
4.7 RECOLECCIÓN DE DATOS.....	38
4.7.1 Técnica de recolección de datos.....	38
4.7.2 Procesos.....	38
4.7.3 Instrumentos.....	38
4.8 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS.....	39
4.8.1. Procesamiento de datos.....	39
4.8.2 Análisis de datos.....	39
4.9 ALCANCES Y LÍMITES.....	41
4.9.1 Obstáculos.....	41
4.9.2 Alcances.....	41
4.10 ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	42
4.10.1. Principios éticos generales.....	42
4.10.2. Categoría de riesgo.....	42
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>43</b>
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>47</b>
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>51</b>
<b>8. RECOMENDACIONES.....</b>	<b>53</b>
<b>9. APORTES.....</b>	<b>55</b>
<b>10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>57</b>
<b>11. ANEXOS.....</b>	<b>63</b>
ANEXO 1.....	63
ANEXO 2.....	68
ANEXO 3.....	69

# 1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática crónica es un problema de salud de suma importancia a nivel mundial, siendo la causa de aproximadamente 2 millones de muertes al año, de estas se estima que 1 millón son debidas a complicaciones de la cirrosis y 1 millón debido a hepatitis virales y hepatocarcinoma. Cabe resaltar que el número de muertes por hepatitis virales es más alto que las muertes causadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), 1.34 millones versus 1.06 millones de muertes, respectivamente. Aproximadamente 240 millones de personas a nivel mundial padecen infección crónica por hepatitis B (VHB) y para el año 2010 se estimaba que 3.61% de la población mundial estaba infectada crónicamente con el virus de la hepatitis B. Entre 130 millones y 150 millones de personas presentan una infección crónica por hepatitis C. Las cifras van en aumento y se prevé 20 millones de muertes entre 2015 y 2030. <sup>1-4</sup>

En Guatemala, la mortalidad por VHC ha ido en aumento y durante el año 2015 se estableció el VHC como causa de muerte en 2,263 pacientes por enfermedades hepáticas, de estos el 84% de las muertes fueron ocasionadas por los virus de las hepatitis crónicas. <sup>5</sup>

La progresión de las enfermedades hepáticas crónicas, independientemente de la etiología, se caracteriza por una historia de larga data de lesión parenquimatosa crónica, activación persistente de la respuesta inflamatoria, así como activación sostenida de la fibrogénesis hepática y respuesta de cicatrización de heridas. Aunque la fibrogénesis y la fibrosis pueden representar un intento de limitar las consecuencias de la lesión hepática crónica dentro de la llamada "reacción crónica de cicatrización de heridas", representan características clave de la progresión de cualquier forma de enfermedad crónica hacia la cirrosis y la insuficiencia hepáticas. El término cirrosis define una etapa avanzada de cualquier enfermedad crónica caracterizada por una estructura alterada que involucra la formación de nódulos regenerativos de parénquima rodeados por tabiques fibróticos, así como cambios significativos en la arquitectura vascular de los órganos que, a su vez, pueden resultar en el desarrollo de hipertensión portal y complicaciones relacionadas (sangrado de varices, encefalopatía hepática, ascitis, síndrome hepatorenal, etc.). Los pacientes que experimentan progresión fibrogénica también tienen un riesgo significativo de desarrollar cáncer de hígado primario, en particular carcinoma hepatocelular. <sup>6,7</sup>

Se han realizado múltiples estudios en Canadá sobre la estimación de progresión de fibrosis hepática en paciente infectados con VHC y VHB, los principales en el año 2008 y 2018, encontrando entre sus factores sociodemográficos, una prevalencia más elevada en pacientes de sexo masculino (64%), caucásicos (69%), con una edad media 44 años, los factores de

riesgo para contraer el virus fueron en el 43% uso de drogas intravenosas, esteatosis en 47%, genotipo 1 en el 51% y la alanina transferasa (ALAT) el marcador bioquímico más elevado en el 88% de los casos.<sup>8,9</sup>

En un estudio realizado en 2014 en Estado Unidos, se demostró que los índices serológicos FIB-4 y APRI pueden predecir la etapa de fibrosis hepática con un alto grado de precisión tanto en pacientes con VHB como con VHC. Por lo tanto, el uso de FIB-4 y APRI podría obviar la necesidad de una biopsia hepática en pacientes sin complicaciones en una etapa anterior o la realización de Elastografía Transitoria en lugares donde no se cuente con este servicio.<sup>10</sup>

En el año 2016 la Universidad de Pittsburgh demostró, que los pacientes infectados con el virus de la hepatitis C y B crónica desarrollan fibrosis temprana en los primeros 5 años de positividad al virus. De un total de 10 966 pacientes, el 18.4% presentó el diagnóstico de cirrosis hepática. En este mismo año se realizó en Estados Unidos un estudio que incluyó 150 475 ciudadanos estadounidenses con el virus de la hepatitis C activa, encontraron a través de marcadores no invasivos serológicos de fibrosis hepática (índice FIB-4 e índice APRI) que 36.9% presentaba fibrosis moderada y 23.3% fibrosis avanzada o cirrosis.<sup>11, 12, 13</sup>

En el año 2017 se realizó en la ciudad de Sao Paulo, Brasil, un análisis de la eficacia de múltiples estudios de imagen y serológicos para evaluar el grado de fibrosis hepática en pacientes con el virus de la hepatitis C crónica, concluyendo que la Elastografía Transitoria es el método no invasivo más efectivo para evaluar todos los grados de fibrosis hepática.<sup>13</sup>

En Guatemala, se cuenta con pocos estudios epidemiológicos de pacientes con el virus de hepatitis B y C crónica, sin embargo, en el año 2019, en la tesis para optar al título de médico y cirujano: Prevalencia de hepatitis C en pacientes mayores de 18 años en un hospital de tercer nivel, Canchán, N et al, determinaron que la prevalencia es del 0.18% para dicha enfermedad. En ese mismo año se realizó un estudio para conocer la utilidad de la biopsia y las enfermedades hepáticas que se diagnosticaron en el Hospital General San Juan de Dios y se determinó que el 6.14% de los pacientes tenían fibrosis hepática.<sup>14, 15</sup>

En 2020, en Cuba, se realizó un estudio para describir las principales características clínicas, biomoleculares e inmunológicas de los pacientes con el virus de la hepatitis B crónica, la mediana de edad fue de 46 años predominando el sexo masculino y el tiempo promedio de diagnóstico de la infección fue de 11,7 años, se identificó que el 61.9% tenía enfermedad inactiva sin fibrosis hepática o fibrosis ligera.<sup>6</sup>

La fibrosis hepática es una patología poco estudiada en nuestro país y existen pocos estudios que valoren la prevalencia de fibrosis hepática en pacientes con enfermedad hepática crónica por el VHC y VHB crónica, tomando en cuenta que es una patología con alta prevalencia en nuestro país y a nivel mundial, es relevante realizar estudios utilizando métodos no invasivos con alta precisión y reproductibilidad como la Elastografía transitoria hepática y/o marcadores bioquímicos y sistemas de puntuación, como el índice APRI e índice FIB-4, métodos novedosos con alta precisión y reproductibilidad, no invasivos, los cuales establecen un asociación existente entre marcadores serológicos de la función hepática, el grado de fibrosis de esta y así finalmente determinar la utilización o no de métodos invasivos como la biopsia hepática. Este estudio posee valor teórico, debido a la carencia de información actualizada al respecto, por lo que los resultados serán de utilidad para ser extrapolados en futuras investigaciones a través de otros centros de atención hospitalaria en nuestro país.

Por lo anterior se decidió realizar el presente estudio con la siguiente interrogante: ¿Cuáles son las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con fibrosis hepática infectados por el virus de la hepatitis B y C crónica que acudieron a la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt, en el periodo de enero del año 2015 a diciembre del año 2020?. Para responder a la pregunta de investigación, la presente investigación se realizó en la población de entre 18 a 80 años infectados por VHB y VHC, se identificaron las características epidemiológicas y clínicas, se estimó la proporción de pacientes con infección crónica de los virus mencionados anteriormente, y, por último, el grado de fibrosis hepática que presentan dichos pacientes.



## 2. MARCO DE REFERENCIA

### 2.1 Marco de antecedentes

En Canadá, en el año 2008, se realizó un metaanálisis y una meta-regresión sobre la estimación de progresión de fibrosis hepática en paciente infectados con VHC, que incluyó un total de 111 estudios, con un total de 33 121 pacientes, se encontraron un 64% pacientes del sexo masculino, los factores de riesgo para contraer VHC fue en el 43% uso de drogas intravenosas, esteatosis en 47%, genotipo 1 en el 51% y un valor de ALAT medio de 88.9%.<sup>8</sup>

En el año 2014, en Estados Unidos, se realizó un estudio que incluía a pacientes mayores de 18 años con fibrosis hepática y VHB y VHC, encontraron que la mayoría de los pacientes pertenece al sexo masculino (64%), de ascendencia asiática (49%) y en su mayoría con elevación de aminotransferasas.<sup>10</sup>

En 2017, Ragazzo TG, en Sao Paulo, Brasil, analizaron la eficacia de múltiples estudios de imagen y serológicos para evaluar el grado de fibrosis hepática en pacientes con hepatitis C crónica, incluyeron: Elastografía Transitoria, Elastografía cuantitativa tipo ARFI, Test de fibrosis hepática mejorada (ELF), y FIB-4, comparado con la biopsia hepática. De un total de 107 pacientes se comprobó a través de áreas bajo la curva ROC (AUROCs) y de acuerdo con grados de fibrosis de la escala de METAVIR que, la Elastografía Transitoria es el método más efectivo para evaluar todos los grados de fibrosis hepática, y más para F4.<sup>13</sup>

En el año 2018, en la Universidad del Cairo, Egipto, estudiaron a 100 pacientes con hepatitis C crónica para evaluar la precisión diagnóstica de la Elastografía Transitoria y marcadores séricos no invasivos (AST/ALT ratio (AAR), AST to platelet ratio index (APRI) por sus siglas en inglés, age-platelet index (AP index), fibrosis quotient (FibroQ), fibrosis 4 index (FIB-4), cirrhosis discriminant score (CDS), King score, y Goteborg University Cirrhosis Index (GUCI), como predictores de fibrosis hepática en relación a la biopsia hepática. Los resultados fueron que el índice AP y el FibroQ tuvieron la precisión más alta para predecir una fibrosis significativa con una sensibilidad del 73.6% y 73.6%, especificidad del 70.2% y 68.1%, un valor predictivo positivo de 70.2 y 68.1%, y un valor predictivo negativo de 72.9% y 68.1%, respectivamente. Mientras que el APRI, FIB-4, CDS, King score, y el GUCI tuvieron una precisión intermedia para predecir fibrosis hepática significativa, con un área bajo la curva de 0.68, 0.78, 0.74, 0.74, and 0.67, respectivamente, mientras que el AAR tuvo baja precisión diagnóstica para predecir una fibrosis hepática significativa. Además, se demostró que la Elastografía Transitoria es la mejor alternativa no invasiva para evaluación de fibrosis hepática antes que la biopsia hepática.<sup>17</sup>

Un metaanálisis realizado en Canadá en el año 2018, sobre la regresión de la fibrosis hepática incluyó un total de 140 estudios y 157 810 pacientes, se encontró una mayoría de paciente del sexo masculino (62%), caucásicos (69%), con una edad media de paciente con fibrosis de 44 años. El uso de drogas intravenosas represento un 43% de método de infección y transfusión de sangre un 26%. El 76% de los pacientes tenían una elevación de ALAT con una media de 88 IU/L. <sup>8,9</sup>

El VHB es la principal causa de fibrosis hepática, el pronóstico y el tratamiento de los pacientes con hepatitis B crónica depende de la progresión de la fibrosis hepática. En el año 2019, en Egipto, se realizó un estudio para determinar el grado de fibrosis hepática en pacientes egipcios con hepatitis B crónica utilizando un método no invasivo como la Elastografía Transitoria; los resultados obtenidos fueron divididos en tres grupos; en el grupo 1, 41.25% sin fibrosis o leve fibrosis hepática (F0-F1), con edad promedio de  $39.36 \pm 11.56$  años. En el grupo 2, 11.25% con fibrosis moderada (F2) con edad promedio de  $37.44 \pm 7.7$  años. Grupo 3 47.5% con fibrosis severa y cirrosis (F3-F4) con edad promedio  $49.42 \pm 10.32$  años. 76.25% de los pacientes eran de sexo masculino y 23.75% femenino. Se detectó el nivel sérico de proteína 2 relacionada con angiopoyetina (Angptl2) y se determinó que estaban asociados con las etapas de fibrosis hepática, con lo que se identificó que 70,2% de los pacientes presentaban fibrosis significativa (F2-F4). <sup>18</sup>

Actualmente la incidencia del VHB y de pacientes con enfermedad crónica ha tenido una reducción debido a la efectividad de los programas de inmunización. En Cuba en el año 2020, Castellanos Fernández y colaboradores realizaron un estudio para describir las principales características clínicas, biomoleculares e inmunológicas de los pacientes con VHB crónica atendidos en el Instituto de Gastroenterología de Cuba, en el cual identificaron que el 61,9% eran varones, la edad promedio fue de 46 años (18-84), la media de tiempo desde el diagnóstico de la infección fue de  $11,7 \pm 8,9$  años, el 61,9% tenía enfermedad inactiva sin fibrosis hepática o fibrosis ligera, únicamente el 2% eran negativos para el antígeno de superficie de la hepatitis B con el DNA cuantificable del VHB, el 81,4% tenían carga viral detectable y el 85,5% recibieron uno o más tratamientos antivirales, principalmente los análogos de nucleótido/sido. <sup>6</sup>

En junio de 2020, Li Q, realizó un estudio de manera retrospectiva incluyendo un total de 116 pacientes con infección crónica VHB y enfermedad hepática no alcohólica, para evaluar la exactitud y valores de corte de la Elastografía Transitoria para diagnosticar fibrosis hepática y cirrosis, en el Centro Clínico de Salud Pública de Shanghai, un hospital de tercer nivel en Shanghai, China, durante los meses de enero de 2013 a enero de 2019, además incluyeron

índices séricos no invasivos como GGT, to platelet ratio index (GPR), ASAT, índice APRI e índice FIB- 4. Los resultados arrojaron que para el diagnóstico de fibrosis hepática significativa la Elastografía Transitoria tuvo un mejor resultado diagnóstico que los índices GPR, APRI, FIB-4 y NFS. De manera similar, para fibrosis hepática severa, la Elastografía Transitoria obtuvo un mejor resultado que los índices GPR, APRI, FIB-4 y NFS, (un área bajo la curva de 0.89, 0.77, 0.77, 0.75, 0.68 y 0.60 para Elastografía Transitoria, GPR, APRI, FIB-4 y NFS, respectivamente, todos con una  $P < 0.5$ .<sup>19</sup>

En abril del año 2020, en la Universidad Estatal de Medicina y Odontología Yevdokimov de la ciudad de Moscú, Maev, evaluaron la precisión diagnóstica de los índices predictivos para la identificación de fibrosis hepática severa y cirrosis (F3-F4) en pacientes con VHC crónica. El estudio retrospectivo incluyó 127 pacientes con infección crónica por VHC. Evaluaron el grado de fibrosis de todos los pacientes utilizando la Elastografía Transitoria y los índices predictivos de fibrosis hepática utilizados fueron APRI, FIB-4 y el índice de discriminación Bonacini. Los resultados que obtuvieron fueron: para el índice APRI, una sensibilidad para fibrosis severa y cirrosis (F3-F4) fue de 79% y una especificidad del 69%. El índice FIB-4 mostró una especificidad mayor de 86% pero una menor sensibilidad de 68%. La sensibilidad del índice de discriminación Bonacini fue 81% y la especificidad de 77%. El valor predictivo positivo de los índices APRI, FIB-4 y Bonacini para la identificación de fibrosis severa y cirrosis fue de 66, 78 y 72% respectivamente; y el valor predictivo negativo, fue de 82, 78 y 84% respectivamente.<sup>20</sup>

## **2.2 Marco referencial**

### **2.2.1 Prevalencia del virus de la hepatitis B y C**

Las hepatitis virales pertenecen a un grupo de enfermedades de distribución universal causada por diferentes agentes etiológicos. Comparten similitudes clínicas, de laboratorio, pero con diferencias en epidemiología y curso progresivo. La hepatitis viral es un grave problema de Salud Pública, la OMS estima que, en el 2015, la hepatitis viral provocó 1,34 millones de muertes en el mundo. Las secuelas de las infecciones crónicas por el VHB y el VHC, representaron más del 90% de la mortalidad por hepatitis viral.<sup>20, 21</sup>

La infección por el VHB afecta alrededor de dos mil millones de personas en todo el mundo, de las cuales 240-280 millones son diagnosticadas con hepatitis B crónica. Entre las consecuencias de su progresión se encuentran el desarrollo de cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular. La infección por el VHC afecta aproximadamente a 150 millones de personas en todo el mundo. Más de 350 000 casos por año progresan a muerte debido a las mismas enfermedades hepáticas graves que ocurren con el VHB. El VHB posee una amplia distribución

mundial; las zonas de mayor prevalencia (>8%) son el Sureste Asiático, China, el Medio Oriente, Groenlandia, la cuenca Amazónica y la mayoría del territorio africano, lugares donde habita el 45% de la población mundial. <sup>20, 22</sup>

El impacto económico asociado a las hepatitis virales es relevante en áreas endémicas, porque el desarrollo de carcinoma hepatocelular y cirrosis ocurre en la población joven, lo que lleva a décadas de vidas productivas comprometidas. En las etapas avanzadas de la enfermedad, los costos son muy elevados debido al consumo de recursos sanitarios como hospitalizaciones, consultas médicas, medicamentos, pruebas de laboratorio y en algunos casos la necesidad de trasplante de hepático. <sup>20, 21</sup>

## 2.2.2 Virus de la hepatitis B

### 2.2.2.1 Características virológicas del virus de la hepatitis B

El VHB pertenece a la familia Hepadnaviridae, los viriones del VHB son partículas de doble capa que miden de 40 a 42 nm, con una envoltura de lipoproteínas externa que contiene tres glicoproteínas de envoltura relacionadas (antígenos de superficie). La cápside viral contiene un genoma viral, un ADN circular de doble cadena parcial conformado por 3 200 kilobases y una polimerasa (que también actúa como transcriptasa inversa) que es responsable de la síntesis de ADN viral en las células infectadas y transcripciones de ARNm. Se han identificado 10 genotipos (A-J) con diferente distribución geográfica, comportamiento clínico y respuesta a los tratamientos. Su genoma cuenta con 4 marcos abiertos de lectura superpuestos (overlapping open reading frames [ORF]) que codifican las proteínas estructurales y funcionales del virus (Tabla 1, Anexos). <sup>22, 23</sup>

El VHB ingresa al hepatocito por endocitosis mediante la interacción del HBsAg con el receptor polipéptido cotransportador de sodio-taurocolato (NTCP), con lo que pierde su envoltura. La nucleocápside es transportada hasta el núcleo de la célula donde su ADN parcial es madurado por proteínas celulares a un ADNccc, el cual es un minicromosoma estable que es empleado como modelo de transcripción para la ARN polimerasa II del hospedero. Esta enzima genera 4 copias de ARN mensajero (ARNm) que son traducidas por la maquinaria celular y así producen proteínas virales. Luego de la traducción, las proteínas de la envoltura y el antígeno e del VHB (HBeAg) tiene como destino el retículo endoplasmático para su posterior secreción. <sup>22, 23</sup>

La nucleocápside se ensambla en el citoplasma por la interacción de una copia de ARNm pregenómico, la proteína core y la polimerasa. Inicialmente se forma una nucleocápside

inmadura en la que se sintetiza, por la actividad de la transcriptasa reversa de la polimerasa, una cadena negativa de ADN complementaria al ARNm pregenómico. Una vez se tiene la copia, el ARNm pregenómico es degradado por la actividad de la ribonucleasa tipo H (ARNasa H) de la polimerasa, con lo que permite la síntesis de la cadena positiva de ADN que incompleta en el momento de su entrada al retículo endoplasmático, adquiere su envoltura y posteriormente puede salir como una partícula viral infecciosa o puede ser transportada de regreso al núcleo para reanudar la replicación y mantener así una reserva intranuclear de genomas virales. (Tabla 3.1, Anexos) <sup>22, 23</sup>

#### 2.2.2.2 Transmisión

Las vías de transmisión del VHB son sexual, parenteral (usuarios de drogas por vía parenteral, personal sanitario y pacientes en hemodiálisis), perinatal, horizontal y nosocomial. La infectividad del VHB es muy alta. El virus no está presente en las heces, por lo que no existe transmisión fecal-oral. <sup>24</sup>

Según el área geográfica, las vías de transmisión predominantes son diferentes. En países con una baja incidencia predomina la infección por prácticas sexuales de riesgo o en los usuarios de drogas por vía endovenosa, en cambio en áreas de alta incidencia la transmisión perinatal es la más importante. <sup>24</sup>

La hepatitis B postransfusional es excepcional en los países desarrollados debido a la exclusión de los donantes HBsAg-positivos. Podría aparecer solo si los niveles de HBsAg fueran bajos que no hubieran podido ser detectados con los métodos habituales. La determinación de ADN del VHB en los donantes, tal como se efectúa en algunos países, elimina el riesgo de hepatitis B postransfusional. <sup>24</sup>

#### 2.2.2.3 Genotipos

Los genotipos de VHB son congruentes con una distribución geográfica y un modo de transmisión distintos. El genotipo A es frecuente en África, América del Norte y países de Europa Occidental; es más común entre las personas con infección adquirida sexualmente y se asocia con tasas de carcinoma hepatocelular (CHC). Los genotipos B y C son comunes en Asia, donde están asociados con la infección perinatal. El genotipo D predomina en la cuenca mediterránea, Oriente Medio y Asia Central; históricamente se ha asociado con cirrosis HBeAg negativo y CHC. El genotipo E es un genotipo africano y se ha correlacionado con altas tasas de positividad de HBeAg y transmisión perinatal. El genotipo F está asociado con altas tasas de CHC en América del Sur y el Círculo Polar Ártico. El genotipo H ha sido relativamente

estudiado, y el genotipo G generalmente se encuentra en forma recombinante, principalmente con el genotipo A. El genotipo I se ha informado recientemente en Vietnam y Laos. El último genotipo J del VHB se ha identificado en las islas Ryukyu en Japón. <sup>24</sup>

#### 2.2.2.4 Historia natural

La hepatitis B aguda ocurre entre 45 y 180 días después de la exposición al VHB. La tasa de infección sintomática está asociada con la edad, siendo inferior al 10% en niños y el 50% en adultos. El 95% de los neonatos y el 30% de los niños comprendidos entre 1 y 5 años, y menos del 5% de los adultos desarrollarán una hepatitis crónica. Entre el 90 y el 99% de los pacientes adultos infectados por el VHB presentan una adecuada respuesta inmune frente al virus, eliminando la infección; por el contrario, entre el 1 y el 10% de los sujetos infectados no son capaces de eliminar lo, produciendo la cronificación de dicha infección. La cronificación en la edad adulta aumenta en pacientes con alguna inmunodeficiencia como en los pacientes con infección por VIH o los sometidos a diálisis. La insuficiencia hepática fulminante es sumamente rara y ocurre en el 1 al 4% de los casos dependiendo de los antecedentes clínicos del paciente. La historia natural de la VHB se divide esquemáticamente en 5 fases. <sup>24</sup>

1. Fase de inmunotolerancia: Caracterizada por una escasa actividad del sistema inmune contra la infección. Cuando la infección es adquirida en el período perinatal o la infancia, se caracteriza por una positividad para el HBeAg, niveles de ADN en suero muy elevados, transaminasas normales y mínimo daño en la histología hepática. Además, los niveles de HBsAg también se encuentran elevados. Esta fase puede durar de 20 a 30 años, con una mínima progresión hepática y una seroconversión espontánea del HBsAg muy poco frecuente. <sup>24</sup>
2. Fase de inmunoaclaramiento: Se produce una activación del sistema inmune, con el consiguiente descenso del ADN vírico y elevación de las transaminasas, además del descenso de la concentración de HBsAg. Un 10 al 20% de los pacientes seroconvierte el HBeAg de forma espontánea. Una elevación persistente o recurrente de las transaminasas, con un sistema inmune insuficiente para el control de la infección se ha visto que es un factor de riesgo para el desarrollo de carcinoma hepatocelular. <sup>24</sup>
3. Baja replicación (portador inactivo): Para llegar a esta fase, el sistema inmune debe controlar la infección produciéndose un descenso de la carga viral, típicamente por debajo de 2 000 UI/ml, con una normalización de las transaminasas y una pérdida del HBeAg que seroconvierte presentando anticuerpos antiHBe. La tasa anual de seroconversión del HBeAg es del 1 al 20%. Estos pacientes presentan HBsAg positivo y

ausencia de lesión hepática significativa con una mínima actividad replicativa viral. El aclaramiento espontáneo del HBsAg anual es del 0.5 al 1%, esto es más frecuente en los pacientes que en esta fase presentan niveles de HBsAg por debajo de 1 000 UI/ml. <sup>24</sup>

4. Reactivación vírica: El 20 al 30% de los pacientes pueden presentar esta fase, que, si bien de forma espontánea es muy rara, sí puede ser importante en casos de administración de inmunosupresores, quimioterapia, y especialmente uso de glucocorticoides y rituximab. Se produce una elevación del ADN vírico, aumento de las transaminasas y una serorreversión del anti-HBe. <sup>24</sup>
5. Infección oculta: En los pacientes que llegan a negativizar el HBsAg, puede permanecer ADN vírico en suero y en los hepatocitos (ADNccc), el cual puede tener trascendencia clínica ante enfermedades autoinmunes, neoplasias sólidas o hematológicas, que obliguen al uso de fármacos inmunosupresores, biológicos o quimioterapia que pueda producir una reactivación vírica. <sup>24</sup>

#### 2.2.2.5 Infección crónica

Una vez establecida la infección crónica, por definición caracterizada por la persistencia en suero durante un período superior a 6 meses del HBsAg, el curso de esta es variable. Su espectro abarca desde una hepatitis crónica agresiva con rápido desarrollo de cirrosis, hasta un grado de portador asintomático o inactivo, cuyo riesgo constituye la aparición de un hepatocarcinoma. Además de la diferente respuesta inmunológica, la heterogeneidad de la infección viene determinada por otros factores, tanto virales como no virales. <sup>24</sup>

Entre los factores dependientes del virus se encuentran el nivel de replicación viral y la existencia de variantes genotípicas capaces de alterar el fenotipo de la infección y la integración del genoma vírico en los hepatocitos. Otros factores no relacionados con el virus son la edad, raza y sexo que influyen en la evolución de la enfermedad. Por último, la infección concomitante por el virus de la hepatitis delta y/o el virus de la hepatitis C e incluso por virus no hepatotrópicos como el VIH pueden cambiar de forma significativa la historia natural de la enfermedad. <sup>24</sup>

La hepatitis crónica tanto HBeAg positiva (2-5% al año) como HBeAg negativa (8-10% al año) pueden desarrollar una cirrosis hepática con el consiguiente riesgo de desarrollo de CHC o cirrosis descompensada (23% a los 5 años). Estas situaciones finalmente llevarán a la realización de un trasplante hepático o la muerte. <sup>24</sup>

### 2.2.2.6 Clínica

Las manifestaciones clínicas producidas por la infección del VHB es muy variable, puede ser asintomático, agudo, crónico y en ocasiones con evolución fulminante. <sup>24</sup>

#### 2.2.2.6.1 Aguda

La forma clínica clásica consta de varios periodos:

1. Periodo de incubación del virus de 45 a 180 días, con una media de 6 a 8 semanas. <sup>24</sup>
2. Periodo prodrómico, es aquel que se desarrolla desde el inicio de los síntomas hasta la aparición de la ictericia, el cual suele durar de 3 a 5 días, pero en ocasiones no se presenta. Se caracteriza por la aparición de astenia, anorexia, náuseas y vómitos, dolor en hipocondrio derecho, diarrea y en ocasiones, fiebre. <sup>24</sup>
3. Período de estado, se identifica la aparición de coluria y acolia/hipocolia, que en ocasiones pasa desapercibido en las hepatitis anictéricas. Cuando el paciente desarrolla ictericia, su estado general suele mejorar, desapareciendo los síntomas prodrómicos, sin embargo, la astenia suele permanecer. La ictericia suele durar entre 2 a 6 semanas. <sup>24</sup>
4. El período de convalecencia se presenta una vez desaparecida la ictericia. Bioquímicamente, se produce una hiperbilirrubinemia, un aumento de las enzimas de citólisis predominando la ALAT sobre ASAT, que puede estar hasta 20 a 40 veces por encima del valor normal. <sup>24</sup>

#### 2.2.2.6.2 Fulminante

Es más frecuente en los casos asociados con una coinfección por el virus de la hepatitis D. Se debe a una necrosis masiva o submasiva del parénquima hepático y la sintomatología es la característica de una insuficiencia hepatocelular, destacando las náuseas, vómitos, signos de encefalopatía hepática, coagulopatía, etcétera. La muerte sin trasplante hepático ronda el 80% y suele deberse a hipoglucemia, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal o edema cerebral.

<sup>24</sup>

#### 2.2.2.6.3 Crónica

La mayoría de los pacientes son asintomáticos y la enfermedad se identifica al explorar al paciente por otro motivo como un examen de salud. La elevación de las transaminasas es el dato que suele revelar la existencia de una enfermedad hepática. <sup>24</sup>

#### 2.2.2.6.4 Manifestaciones extrahepáticas

Durante la infección por el VHB se producen una serie de manifestaciones extrahepáticas en las diferentes fases de la enfermedad. Algunas de las manifestaciones se deben a la formación de inmunocomplejos formados por antígenos víricos, anticuerpos y complemento. Las más frecuentes son las artralgias, artritis y un exantema cutáneo de tipo urticariforme.<sup>24</sup>

Las complicaciones menos frecuentes por el mismo mecanismo patogénico son la glomerulonefritis extramembranosa, la poliarteritis nodosa, la pleuritis exudativa y la acrodermatitis infantil papular de Gianotti-Crosti que se asocia típicamente a la hepatitis B anictérica.<sup>24</sup>

#### 2.2.2.6.5 Diagnóstico serológico

El principal marcador de la enfermedad activa es el HBsAg. Los anticuerpos del antígeno central de la hepatitis B reflejan la exposición al virus con una infección natural activa o resuelta. El HBeAg refleja la replicación viral activa. Los anticuerpos contra el HBsAg representan el marcador de inmunidad en personas vacunadas o con una infección resuelta después de una exposición natural. Los niveles elevados de ALAT indican inflamación hepática activa. Se recomienda la cuantificación del ADN del VHB en sangre para controlar el tratamiento y para el diagnóstico de hepatitis oculta. Los marcadores serológicos de la infección por el VHB son HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe y anti-HBc IgM e IgG.<sup>24</sup>

#### 2.2.2.7 Tratamiento de la hepatitis B

La hepatitis aguda por el VHB no suele requerir tratamiento farmacológico específico, el manejo es de soporte y solo requieren tratamiento antivírico las hepatitis agudas graves. En los pacientes con hepatitis crónicas por el VHB se deben aconsejar medidas preventivas de la transmisión del virus y promover un estilo de vida saludable limitando la ingesta etílica.<sup>24</sup>

El objetivo del tratamiento en la hepatitis crónica por VHB es mejorar la supervivencia mediante la prevención de la progresión de la enfermedad a una cirrosis, cirrosis descompensada, enfermedad hepática en fase terminal, carcinoma hepatocelular y muerte. La infección por VHB no se puede eliminar completamente, ya que el ADN circular covalentemente cerrado del VHB queda integrado en el núcleo de los hepatocitos. La finalidad del tratamiento es la pérdida del HBsAg y la seroconversión a anti-HBs; sin embargo, solo un pequeño

porcentaje de pacientes tratados de forma finita con interferón o durante muchos años con análogos de nucleósidos/nucleótidos alcanzan dicho objetivo. <sup>21</sup>

Las indicaciones de tratamiento tanto en pacientes con HBeAg positivo como negativo, tiene los siguientes criterios de tratamiento antiviral <sup>21</sup>:

- Concentraciones de ALAT por encima del doble de los valores normales junto con ADN-VHB >20 000 UI/ml.
- ADN-VHB >2 000 UI/ml y presencia de al menos un grado moderado de necroinflamación o fibrosis hepática, independientemente de los valores de ALAT.
- Cirrosis hepática con ADN-VHB detectable.

En los pacientes inmunotolerantes (HBeAg positivo con valores persistentemente normales de ALAT) mayores de los 30 años puede valorarse el inicio de tratamiento si presentan antecedentes familiares de cirrosis hepática o carcinoma hepatocelular. <sup>21</sup>

Actualmente existen 2 tipos de terapias aprobadas para el tratamiento de la hepatitis B crónica: los análogos de nucleósidos/nucleótidos, que actúan inhibiendo la transcriptasa reversa, y el interferón alfa. Las estrategias terapéuticas incluyen tratamiento a largo plazo con un análogo de nucleósido como entecavir (ETV) o de nucleótido como tenofovir disoproxil fumarato (TDF), o bien tratamiento finito con interferón-alfa pegilado (pegIFN- $\alpha$ ). <sup>21</sup>

### 2.2.3 Virus de la hepatitis C (VHC)

#### 2.2.3.1 Características virológicas del virus de la hepatitis C

El virus de la hepatitis C, es un virus ARN monocatenario de sentido positivo envuelto que pertenece a la familia Flaviviridae. Se clasifica en 8 genotipos. El genoma consta de 9 600 nucleótidos dentro de un marco de lectura abierto único (ORF) que codifica una poliproteína única. Esta gran preproteína es escindida por proteasas celulares y virales en las 10 proteínas virales maduras. Las proteínas estructurales se ensamblan en partículas virales maduras e incluyen la proteína central (C) y las proteínas de la envoltura (E1 y E2) que son importantes para la entrada celular. Las proteínas no estructurales (NS) son esenciales para la replicación viral dentro del huésped, pero no se ensamblan en partículas virales maduras. La proteína p7 se encuentra en el retículo endoplasmático y desempeña un papel en la morfogénesis del virus. NS2 se integra con la membrana celular y tiene actividad proteasa para la maduración de partículas virales. NS3 se encuentra dentro del retículo endoplasmático y forma un complejo heterodimérico con NS4A. <sup>23</sup>

El complejo NS3 / NS4A tiene actividad de serina proteasa (dominio N-terminal de NS3) y actividad helicasa (dominio C-terminal de NS3). NS4B se encuentra dentro del retículo endoplásmico donde contribuye a una estructura conocida como la red membranosa que juega un papel importante en el ensamblaje de partículas virales. NS5A se une al retículo endoplásmico y desempeña un papel en la replicación viral a través de la modulación de las vías de señalización celular y la respuesta al interferón. NS5B es la ARN polimerasa dependiente de ARN.<sup>23</sup>

#### 2.2.3.2 Transmisión

La hepatitis C se transmite de persona a persona principalmente a través de la vía sanguínea. Los modos de transmisión incluyen el uso de agujas contaminadas en personas que consumen drogas endovenosas. La transmisión perinatal ocurre en aproximadamente el 3% al 10% de los niños nacidos de madres infectadas por el VHC. Se ha documentado un mayor riesgo de contraer el VHC a través de relaciones sexuales en hombres homosexuales y VIH positivos.<sup>23</sup>

#### 2.2.3.3 Genotipos

Los diferentes genotipos tienen diferentes distribuciones geográficas. El genotipo 1 predomina en Europa y América del Norte y representa más del 60% de las infecciones por VHC. El genotipo 2 es endémico en África Occidental y América Latina. El genotipo 3 está presente en la India y Pakistán, y el genotipo 6 en Tailandia, Myanmar, Laos y Vietnam. El genotipo 4 es predominante en África del Norte y Oriente Medio. El genotipo 5 en África austral y el genotipo 7 se aisló en República Democrática del Congo en 2014. El genotipo 8 se notificó en 2018 entre la población punjabi que vive en Canadá.<sup>23</sup>

#### 2.2.3.4 Historia natural

El ser humano es el único huésped natural del VHC. El período de incubación por la infección del VHC es de 14 a 180 días. El VHC inicia su ciclo de replicación en los hepatocitos, causando hepatitis aguda, suele pasar generalmente desapercibida en un 70-80% de las personas infectadas siendo asintomáticas y en un 10-20% cursa con síntomas inespecíficos dentro de los primeros tres a seis meses de iniciada la infección. Entre el 10-15% de los pacientes infectados resuelven favorablemente la infección, en los que el ARN-VHC en suero se vuelve indetectable y los niveles de ALAT retornan a la normalidad, pero la mayoría de personas VHC positivos (80%) desarrollan una infección persistente a pesar de la presencia de

anticuerpos séricos contra el mismo y de una respuesta de las células T citotóxica antiviral multi-específica, debido tanto a la alta tasa de mutación, su estructura genómica en cuasiespecie y su elevada producción de viriones (1 012 viriones/día con una vida media del virión de 2,7 hr).<sup>25</sup>

La mayoría de los individuos evolucionan hacia la cronicidad, padecerán fatiga y presentarán niveles séricos de ALT elevados o fluctuantes, mientras que un tercio presenta niveles persistentes normales, a pesar de la viremia y la lesión hepática continua. Una vez establecida la infección crónica, de ellos un 10% desarrolla insuficiencia hepática, 20% muestra signos de cirrosis en un período de 15 años desde su infección, el 13-15% desarrolla una descompensación hepática y entre el 2-7% sufre hepatocarcinoma celular (HCC). La mortalidad global oscila del 4-9% y el estadio terminal de la infección crónica por VHC es una de las principales indicaciones de trasplante hepático. Desafortunadamente, la infección crónica recurrente se establece de manera prematura en el órgano trasplantado, y se acelera la progresión de la enfermedad.<sup>25</sup>

Tras la exposición al virus, el ARN-VHC puede ser detectado en suero entre la 1 y 2a semana. Los niveles séricos de ALT (indicador indirecto de inflamación hepática) aumentan hasta 10 veces superior a lo normal 2-8 semanas después de la exposición al virus, debido a la lisis de los hepatocitos infectados mayoritariamente por los linfocitos T CD8+ específicos, generalmente con un patrón fluctuante. Tras la infección aguda, las células T específicas del VHC son normalmente detectables 5-9 semanas después de la infección, y los anticuerpos específicos del VHC son detectados 8-20 semanas después de la infección. El título de anticuerpos se reduce en 10-20 años, aunque la respuesta específica de las células T CD4+ y CD8+ persiste incluso después de varias décadas.<sup>25</sup>

Entre los pacientes con infección crónica, el riesgo de cirrosis tras 20 años de infección varía entre 10-15% para los hombres y 1-5% para las mujeres, la razón de esta diferencia no se conoce, algunos estudios muestran estimaciones de hasta al 50%. Una vez que se establece la cirrosis, la tasa de desarrollo de carcinoma hepatocelular es de 1-4% por año. La infección por el VHC induce grandes cambios en el metabolismo de los lípidos celulares, incluyendo una reducción de los niveles de lipoproteínas séricas y una acumulación de lípidos en las células parenquimatosas del hígado (esteatosis).<sup>25</sup>

### 2.2.3.5 Infección crónica

La hepatitis crónica vírica C, por regla general, asintomática o marcada como máximo por una astenia. Las transaminasas están poco elevadas, con un aumento que suele ser fluctuante que predomina en la ALAT y oscila entre la normalidad. El 20% de las hepatitis crónicas tienen transaminasas normales. Esta normalidad solo puede aceptarse si al menos tres determinaciones de transaminasas separadas más de 2 meses son normales. La gravedad de la hepatitis C depende del desarrollo progresivo de una fibrosis, que se desarrolla a partir del espacio porta, extendiéndose por el lobulillo y después produce puentes entre dos espacios porta o entre los espacios porta y las venas centrolobulillares. La cirrosis aparece tardíamente, marcada por una fibrosis anular que aísla nódulos de regeneración y la destrucción de la estructura normal del hígado. <sup>26</sup>

La rapidez de la evolución de la fibrosis es imprevisible. No depende del genotipo viral, ni del nivel de carga viral. Es más rápida en el varón, en caso de contaminación después de 40 años si existe un consumo regular de bebidas alcohólicas, un síndrome metabólico o una coinfección por el VHB y el VIH. Algunas infecciones evolucionarán rápido, hacia una cirrosis y sus complicaciones, mientras otras se mantendrán largo tiempo quiescentes, sin fibrosis significativa después de más de 40 años. La velocidad de evolución de la fibrosis no es lineal, sino que aumenta con el tiempo, lo cual justifica un control atento de todos los pacientes infectados. <sup>5, 26</sup>

### 2.2.3.6 Clínica

Aproximadamente un tercio de los pacientes con HCC desarrollan cirrosis en los 30 años subsiguientes, especialmente los varones con coinfecciones y ciertas comorbilidades como VHB, VIH, alcohólicos, obesidad y resistencia a la insulina. Sin embargo, aproximadamente dos tercios de los portadores crónicos tendrán una infección crónica clínicamente asintomática, en ausencia de otros factores coadyuvantes como consumo de alcohol, coinfección VHB y VIH, se mantendrá estable o con una lenta evolución del grado de fibrosis hepática a lo largo de toda su vida. <sup>19, 21</sup>

Una vez que ocurre la cirrosis, hay de 1% a 5% anual de riesgo de desarrollar HCC y de 3% a 6% de riesgo de descompensación hepática. El VHC se asocia epidemiológicamente con enfermedades autoinmunes como la porfiria cutánea tardía, crioglobulinemia mixta esencial, glomerulonefritis membranoproliferativa, diabetes mellitus tipo II, el síndrome de Sjögren, el liquen plano y la artritis inflamatoria. <sup>5, 23, 26</sup>

### 2.2.3.7 Diagnóstico serológico

El diagnóstico de la infección por VHC se realiza mediante una combinación de serología (IgG anti-VHC) y detección de ARN del VHC en sangre. Las IgG anti-VHC son el biomarcador para el contacto de por vida con la infección, mientras que el ARN del VHC es esencial para el diagnóstico de una infección activa. La infección aguda a menudo no es sintomática, y los anticuerpos IgG anti-VHC suelen ser negativos durante la fase aguda y la infección sólo se puede determinar detectando en suero el ARN del VHC. La IgG anti-VHC no protectora puede persistir indeterminadamente después de la resolución de la infección. El ARN del VHC es crucial para monitorear la respuesta de la terapia anti-VHC. Las pruebas de laboratorio para distinguir entre infección aguda y crónica requieren validación.<sup>23, 25</sup>

El diagnóstico de la infección crónica se realiza cuando los anticuerpos para el VHC están presentes en la sangre durante más de seis meses. Otras pruebas útiles para integrar la presunción diagnóstica son las pruebas de funcionalidad hepática, los niveles elevados de las enzimas ALT y ASAT, y la FA (fosfatasa alcalina) y la GGT (gamma glutamil transferasa), indicadoras de daño hepático y alteraciones del tracto biliar, así como otras anomalías.<sup>5, 23, 25</sup>

### 2.2.3.8 Tratamiento de la hepatitis C

Múltiples antivirales de acción directa (DAA) se dirigen a pasos específicos dentro del ciclo de replicación del VHC y se dirigen a proteínas NS específicas. Cuatro clases de AAD, que se definen por su mecanismo de acción y diana terapéutica son las proteínas NS3/4A, inhibidores de la proteasa, inhibidores del nucleósido polimerasa NS5B, inhibidores de la polimerasa no nucleósido NS5B e inhibidores de la NS5A. Las guías europeas y norteamericanas recomiendan usar una terapia combinada que comprende 2 a 3 ADD. La duración del tratamiento y la combinación de AAD pueden cambiar según la etapa de la enfermedad hepática, el genotipo y el fracaso previo con el interferón.<sup>5, 23</sup>

La eliminación de la infección puede obtenerse en casi todos los pacientes sin tratamiento previo en un plazo de 8 a 12 semanas, mientras que los pacientes con cirrosis pueden requerir un tratamiento más prolongado. Todos los pacientes con ARN del VHC positivo deben iniciarse lo antes posible, especialmente en pacientes con enfermedades hepáticas descompensadas que no son elegibles para un trasplante de hígado y aquellos que son elegibles para un trasplante de hígado y una puntuación del modelo para la enfermedad hepática en etapa terminal de menos de 18.<sup>23</sup>

Los pacientes coinfectados por VIH y VHB deben ser tratados de manera similar a los pacientes mono infectados por VHC, pero puede ser necesario modificar la terapia antirretroviral antes de comenzar el tratamiento con AAD, y los médicos deben estar alertas a los brotes de VHB asociados con el tratamiento exitoso del VHC en individuos coinfectados por VHB / VHC. Todos los AAD están contraindicados en pacientes que reciben agentes inductores del citocromo P450 debido al riesgo de concentraciones significativamente reducidas de AAD. Los inhibidores de NS3 / 4A están contraindicados en personas con enfermedad hepática descompensada. La resolución de la HCC se asocia con la remisión de las manifestaciones extrahepáticas del VHC, y la eliminación del VHC puede detener la progresión de la enfermedad hepática y posiblemente revertir la fibrosis y la descompensación hepática. <sup>5, 23</sup>

## 2.2.4 Fibrosis hepática

El hígado en condiciones normales muestra muy escasa cantidad de tejido fibroso, pero en situaciones donde hay daño hepático, se estimula su formación (fibrogénesis) para tratar de frenar los procesos inflamatorios, en este caso inducidos por el VHC; y si el daño es continuado el tejido fibroso se va produciendo en mayor cantidad, progresivamente se acumula, reemplaza a los hepatocitos normales y a su altera la arquitectura y fisiología normal del hígado. <sup>27, 28</sup>

### 2.2.4.1 Historia natural de la fibrosis hepática

La progresión de fibrosis hepática a cirrosis no es lineal, varía de acuerdo con factores riesgo del paciente y del virus; el mayor factor de riesgo externo para la progresión a cirrosis y hepatocarcinoma es el consumo crónico bebidas alcohólicas, especialmente si este es diariamente, y en cantidades iguales o mayores a 50-60 gramos de etanol al día; mientras que el consumo regular de cafeína disminuye el riesgo de progresión a cirrosis. <sup>27, 28</sup>

La fibrosis florece más rápidamente de fibrosis leve a moderada que de moderada a severa, pero no se puede pronosticar con exactitud cuánto tiempo tardará un paciente en progresar de fibrosis a cirrosis hepática. Debido a que la fibrosis y cirrosis resultan de daño hepático crónico, y a que la infección crónica por VHC induce inflamación y daño al hígado, la posibilidad de que una persona con hepatitis C crónica tenga algún grado de fibrosis es alta. En un estudio realizado por Klevens y colaboradores (2016), encontraron que de 150 475 ciudadanos estadounidenses con hepatitis C activa, el 36.9% tenía fibrosis moderada y 23.3% fibrosis avanzada o cirrosis, mientras que de 2.4 millones de personas sin infección por VHC únicamente el 16% tenía fibrosis moderada y el 3% fibrosis avanzada o cirrosis hepática. Mientras que, en España, Bejarano y colaboradores (2009), informaron que en 321 pacientes

con hepatitis C asintomática se encontró que 70% tenía algún grado de fibrosis y 20% tenía cirrosis.<sup>27, 28</sup>

De forma general, la cirrosis se desarrolla silenciosamente y pasa desapercibida por largo tiempo en la mayoría de los pacientes. Su manifestación marca una etapa importante en la historia natural de la hepatitis C crónica pues, una vez establecida, el paciente está a riesgo de descompensación clínica, con una tasa del 2-5% por año, y de riesgo a desarrollar hepatocarcinoma del 1-7% por año, aunque la sobrevivencia en los primeros 10 años es buena. Cuando la cirrosis hepática se descompensa, ya sea por ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, hemorragia por varices esofágicas o encefalopatía, incrementa el riesgo de muerte, y la tasa de sobrevivencia es menor cuando el primer evento de descompensación es por ascitis o por encefalopatía. La cirrosis es el mayor determinante de enfermedad hepática grave relacionada con la hepatitis viral y la principal causa de muerte en personas con hepatitis C.<sup>27, 28</sup>

Luego de una lesión aguda a nivel hepático, este puede restaurar su masa completamente y arquitectura original en un intervalo de tiempo relativamente corto, incluso cuando una gran fracción del órgano es destruido, contrario a una lesión hepática crónica, la cual es desencadenada por diferentes etiologías, induciendo así al daño tisular repetitivo, lo que da como resultado una capacidad regenerativa alterada, primordialmente marcada por un infiltrado inflamatorio alterado y una respuesta crónica de cicatrización. La respuesta a la lesión crónica per se también incluye necrosis y/o apoptosis de las células parenquimatosas y a la vez su reemplazo por matriz extracelular (MEC). Aunque inicialmente este proceso es beneficioso, la cicatrización de la lesión se vuelve patógena; reemplaza progresivamente el parénquima con tejido cicatricial; distorsionando la arquitectura vascular del hígado, lo que eventualmente da como resultado una disfunción orgánica y finalmente un al estado fibrótico del hígado.<sup>27, 28</sup>

#### 2.2.4.2 Mecanismos patogénicos de la fibrosis hepática

La progresión y resolución de la fibrosis hepática es un proceso sumamente complejo que involucra a las células hepáticas parenquimatosas y no parenquimatosas, y de igual forma a la infiltración de células inmunes. La muerte crónica de los hepatocitos por apoptosis, necrosis o necroptosis es un paso crítico; dicha muerte celular induce la activación de las vías inflamatorias y profrogénicas en las células no parenquimatosas y en las células inmunitarias infiltrantes, lo que desencadena la progresión de la fibrosis, pero también pueden contribuir a su resolución. La respuesta fibrógena, caracterizada por la formación de cicatrices debido a una mayor producción y depósito de proteínas de la MEC, es el paso fundamental que culmina en

cambios importantes en la arquitectura del hígado. Las alteraciones en la composición y el contenido de MEC no solo tienen consecuencias mecánicas y físicas, sino que también favorecen a la modulación de funciones celulares como el crecimiento, la migración y la expresión génica, en parte a través de la interacción directa entre los componentes de la MEC y las moléculas de adhesión celular. La MEC también funciona como un depósito de mediadores proinflamatorios y profrogénicos.<sup>27, 28</sup>

El tipo de célula efectora fibrógena clave en el hígado es la célula estrellada hepática activada (CEH), aunque otras células y procesos pueden hacer contribuciones significativas. Dichas células se caracterizan por la capacidad de almacenar ésteres de retinilo en gotitas de lípidos intracitoplasmáticos y por características ultraestructurales de los pericitos vasculares compatibles con su función en la regulación del flujo sanguíneo sinusoidal. Las características de la activación de estas células y su transformación fenotípica en miofibroblastos, así como su función profrogénica, se han aclarado ampliamente y representan una base importante para la comprensión de la fibrogénesis hepática.<sup>27, 28</sup>

La transición de las CEH en miofibroblastos está regulada por su interacción con varios tipos de células y la activación de vías específicas que se enmarcan en el contexto de la reacción de curación de heridas. Además de los hepatocitos lesionados, los macrófagos hepáticos, las células endoteliales y los linfocitos impulsan la activación de las HSC. La muerte de hepatocitos conduce a la liberación de contenido celular sean estos ADN y patrones moleculares asociados al daño conocidos como (PMAD); y especies reactivas de oxígeno que activan los macrófagos residentes (células de Kupffer) para liberar factores proinflamatorios como el TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , e IL-6, y factores profrogénicos, especialmente TGF $\beta$ .<sup>27, 28</sup>

Los factores proinflamatorios adicionales incluyen quimiocinas como CCL2, así como patrones moleculares asociados a patógenos derivados del intestino (PAMP). Además de la cicatrización crónica de heridas, el estrés oxidativo contribuye a todos los trastornos fibrógenos caracterizados por daño tisular crónico y a la sobreexpresión de genes críticos relacionados con la remodelación e inflamación de la matriz extracelular. El estrés oxidativo resultante de la actividad de los radicales libres, así como por la disminución de la eficiencia de las defensas antioxidantes, no es simplemente una consecuencia tóxica de la lesión tisular crónica, sino que contribuye activamente a la remodelación excesiva de los tejidos y a la fibrogénesis, especialmente en la hepatitis alcohólica y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).<sup>27, 28</sup>

### 2.2.4.3 Factores de progresión de la fibrosis hepática

El avance del proceso fibrótico en el hígado no es de forma lineal, sino un proceso en el que concurren diversos factores que influyen en su progresión, relacionados tanto con el huésped, como con el VHC. Dentro de los factores afines al huésped se pueden mencionar: la edad al momento de ser diagnóstico, lo que repercutirá en una mayor severidad patológica e histológica, pertenecer al sexo masculino, la ingesta de bebidas alcohólicas, presencia de coinfecciones por VHB y VIH; con base a la identificación de todos estos factores permitirá al clínico la selección de aquellos grupos de riesgo a conllevar un seguimiento aún más estrecho.

27, 28

Dentro de las limitantes para saber la evolución de la fibrosis hepática se mencionan, el conflicto de obtener biopsias hepáticas pareadas, la penuria de un gran número de sujetos de estudio para alcanzar significación estadística, la variabilidad de la muestra de estudio en la distribución de los grados de fibrosis y por supuesto el problema en conocer el intervalo de tiempo comprendido entre la primoinfección y la biopsia hepática. <sup>27, 28</sup>

### 2.2.5 Métodos de evaluación de la fibrosis hepática

Anteriormente la biopsia hepática fue la única manera de diagnosticar la fibrosis hepática durante un largo período de tiempo; es una técnica invasiva con posibles efectos secundarios y alto riesgo de muestreo. Su interpretación se encuentra condicionada por la experiencia del anatomopatólogo e implica cierto grado de subjetividad. El estudio de la dinámica del proceso de fibrogenesis requiere de una posterior repetición y es un factor estresante para los pacientes que en ocasiones rechazan dicho método de estudio. Así, los pacientes con enfermedad hepática crónica han sido diagnosticados durante épocas pasadas con la metodología mencionada en estadios avanzados de la enfermedad, debido a la falta de marcadores biológicos y estudios no invasivos de fibrosis hepática. Actualmente existen diferentes marcadores serológicos directos e indirectos de fibrosis hepática, pero algunos de estos solo están disponibles en centros especializados, más con fines de investigación médica, y no hay consenso sobre el uso de uno de ellos, excepto el índice de relación ALAT/plaquetas y FIB-4. <sup>26</sup>

Hoy en día, el estudio de la rigidez hepática tiende a expandirse rápidamente por todos los países, tal y como señaló Tsochatzis la biopsia hepática es más un estándar de referencia que un estándar de oro para la evaluación de la fibrosis hepática en la actualidad. De hecho, en esta nueva época de la medicina moderna, la exploración de la fibrosis hepática mediante

biopsia hepática está siendo cada vez más reemplazada por técnicas de estudio no invasivas, ya que es un procedimiento invasivo con posibles complicaciones y clasificación errónea debido al riesgo de muestreo; pudiendo evaluar de forma no invasiva por medios radiológicos utilizando Elastografía Transitoria controlada por vibración, Elastografía de ondas de corte que incluye imágenes de pulso de fuerza de radiación acústica y ElastPQ o Elastografía por Resonancia magnética.<sup>26, 27</sup>

#### 2.2.5.1 Biopsia hepática

Es una técnica de estudio desarrollada por Hammersmith A, médico que durante la década de los años 40 del siglo pasado; siendo ampliamente introducida en la práctica clínica por doctora Sheila Sherlock, con los años la técnica ha ido en evolución constante y actualmente se puede realizar a través de tres abordajes sea por vía percutánea, por vía transyugular o bien guiada por laparoscopia.<sup>3, 11, 22</sup>

El pronóstico, manejo y tratamiento clínico de las enfermedades hepáticas crónica dependen directamente de la cantidad y localización de la fibrosis hepática (estadio), y del grado de actividad inflamatoria y la necrosis lobular (grado); aspectos evaluados por supuesto mediante biopsia hepática.<sup>3, 13, 26</sup>

Dicha técnica se basa en la evaluación de forma directa de la gravedad histopatológica de la enfermedad hepática crónica. Durante muchos años se le ha considerado como el “gold standard” para el diagnóstico etiológico y el estadiaje de la fibrosis hepática, pero, tiene una serie de limitantes, entre ellas la variabilidad intra e interobservador, pudiendo llegar a poseer una tasa de diferencia en el estadiaje histológico de hasta un 20%, aunque la variabilidad interobservador se ha minimizado con el uso de sistemas de evaluación estandarizados como Knodell, METAVIR, entre otros.<sup>3, 13</sup>

Las directrices más actuales sobre las recomendaciones de la implementación de la biopsia hepática como método de estudio en la fibrosis hepática provienen de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD), indicando el uso de esta herramienta en las siguientes circunstancias: Cuando el conocimiento de un diagnóstico determinado es probable que altere el manejo de la patología (Clase I, Nivel B). La histología hepática es un complemento en el manejo de los pacientes con enfermedad hepática conocida, particularmente en escenarios en las que el pronóstico sobre el estadio de fibrosis puede orientar el tratamiento (Clase I, Nivel B). Existen diferentes clasificaciones para valorar la biopsia hepática. (Ver Tabla 3.2 en Anexos)<sup>26</sup>

### 2.2.5.2 Técnicas de imagen

Las técnicas por imagenología, incluyendo la ecografía clásica, tomografía axial computarizada (TAC) y resonancia magnética nuclear (RMN), han sido utilizadas en la práctica clínica para la detección de la enfermedad crónica del hígado en estadios avanzados, bien directamente, a través de la detección de cambios morfológicos indiscutibles del hígado cirrótico, o indirectamente mediante la detección de signos de hipertensión portal. No obstante, la necesidad de identificar con mayor precisión el menor grado de fibrosis hepática ha conllevado al desarrollo de nuevas herramientas de imagen que tienen como objetivo el evaluar la fibrosis hepática, lamentablemente, todos estos equipos poseen un poder adquisitivo elevado, siendo este uno de los inconvenientes más importante en el caso de nuestro país, y además se requiere de mucho tiempo para su aplicación en la práctica clínica en la detección de fibrosis hepática. Las ventajas teóricas de estos métodos encierran la capacidad de analizar prácticamente todo el hígado y el de su aplicabilidad a pacientes con obesidad o ascitis, excepto en el caso de la Elastografía.<sup>3, 13</sup>

#### a. Elastografía por RMN:

Utiliza un método de resonancia magnética de contraste de fase modificado para evaluar la propagación de las ondas acústicas al nivel hepático (excitación mecánica armónica), evaluando de esta manera la elasticidad del hígado. Dentro de sus ventajas incluyen el potencial para analizar todo el parénquima hepático, así como la aplicabilidad para los pacientes con ascitis u obesidad.<sup>3, 13</sup>

#### b. ARFI (Impulsos de fuerza de radiación acústica):

Es una reciente técnica de diagnóstico basado en ultrasonidos, que permite evaluar la fibrosis hepática, a través la apreciación de la rigidez hepática, al evaluar la velocidad de propagación de la onda ecográfica. El ARFI es acoplado al aparato de ultrasonido y permite la evaluación hepática en una región de interés que implica la excitación mecánica de tejido por el uso de pulsos acústicos de corta duración (menos de 1 milisegundo), mientras se realiza una ecografía hepática convencional en tiempo real; esto de manera simultánea. Aunque el volumen de hígado explorado es menor que el de la Elastografía, una ventaja con respecto a esta técnica es la posibilidad de elegir el área representativa de interés evitando grandes vasos y las costillas.<sup>3, 13</sup>

c. Elastografía Transitoria- FibroScan®:

La Elastografía Transitoria (transient elastography, FibroScan®, Echosens, París, Francia) consiste en evaluar de forma rápida y no invasiva el grado de rigidez del parénquima hepático y es el método actual más extendido en los últimos años en la práctica médica. Se basa en un mecanismo que genera vibraciones y que envía ondas de baja frecuencia (aproximadamente 50 Mhz) y amplitud desde la pared torácica hacia el hígado que provoca una onda elástica de propagación mediante los tejidos. La velocidad con la que la onda se propaga a través del parénquima hepático es medida a través de un transductor de ultrasonidos: a mayor rigidez, mayor velocidad. <sup>3, 13, 16</sup>

La velocidad es la que se utiliza para estimar el grado de elasticidad del parénquima hepático (llamado stiffness), expresado en kilopascales (kPa), y este grado de elasticidad se correlaciona con el grado de fibrosis. La Elastografía Transitoria mide la fibrosis hepática de un cilindro de aproximadamente un centímetro de diámetro por dos centímetros de longitud, el cual es 100 veces mayor que las muestras obtenidas habitualmente para las biopsias hepáticas. <sup>3, 9, 16</sup>

El resultado se expresa en Kilopascales (Kpa), y corresponde a la media de 10 mediciones válidas, con valores que van desde 2.5 hasta 75 Kpa, con valores normales de aproximadamente 5 Kpa. Además, se trata de una técnica veloz e indolora, lo cual es muy bien aceptada por el paciente. La imagen que podemos ver es el elastograma, es la representación de la propagación de la onda elástica en tejido hepático en función del tiempo. Su utilidad como método para cuantificar el grado de fibrosis hepática ha sido ampliamente documentada en pacientes con hepatopatía crónica de diversas etiologías como infección por VHC, VHB, co-infección VIH-VHC, hemocromatosis, colestasis hepática, enolismo y esteatohepatitis no alcohólica. <sup>3, 13, 16</sup>

Dentro de las limitantes en la práctica clínica, se mencionan la dificultad de su realización en pacientes con obesidad, con tendencia a la sobreestimación, dado el aumento de ratio de esteatosis. Otras limitaciones son los pacientes con espacios intercostales demasiado estrechos o en pacientes con ascitis, la variabilidad inter e intra observador también influyen en las medidas como en las otras técnicas por imagen, el grado de esteatosis hepática y los picos de ALT (sobre todo en las reactivaciones de la hepatitis por VHB), los cuales influyen en el grado de elasticidad. <sup>3, 13, 16</sup>

### 2.2.5.3 Marcadores Bioquímicos

Los marcadores bioquímicos serológicos tratan de instaurar el grado de fibrosis y la actividad inflamatoria equivalente a la información proporcionada por la biopsia hepática y otros estudios no invasivos. Estos biomarcadores son parámetros bioquímicos, que en la mayoría de los casos aportan datos sobre las alteraciones en la función hepática, estos denominados marcadores indirectos, y en otros detectan las modificaciones en el recambio de la matriz extracelular (MEC), denominados marcadores directos.<sup>29, 30, 31</sup>

Un biomarcador ideal debería ser específico del hígado, sencillo y por supuesto rápido de realizar, reproducible en cualquier laboratorio clínico e independiente de los cambios metabólicos y de las alteraciones en la excreción urinaria y biliar. Además, debería de encontrarse estrechamente correlacionado con el contenido de la MEC, ser eficaz en todo el espectro de enfermedades hepáticas crónicas y ser suficientemente sensible para poder discriminar los diferentes estadios de la fibrosis hepática, permitiendo así el seguimiento de la progresión dicha enfermedad y la respuesta a las terapias antifibróticas implementadas.<sup>29, 30</sup>

En la actualidad, no hay ningún marcador bioquímico de la fibrosis hepática que cumpla todos estos requisitos anteriormente descritos. Cuando son utilizados individualmente estos biomarcadores son ventajosos para el diagnóstico o la exclusión de la cirrosis, pero tienen una precisión limitada para el diagnóstico de fibrosis clínicamente significativa. Ninguno es completamente específico del hígado, y todos ellos se ven afectados por cambios en el metabolismo y la excreción de partículas. Para mejorar su rendimiento diagnóstico se han diseñado e implementado índices que combinan distintos marcadores directos e indirectos.<sup>29, 30</sup>

### 2.2.5.4 Marcadores serológicos indirectos

Son los clásicos marcadores serológicos obtenidos a través del laboratorio clínico a partir de los análisis de rutina que reflejan las alteraciones en la función a nivel hepático y hematológico. Entre ellos se encuentran la albúmina, las aminotransferasas (aspartato alaninotransferasa y aspartato aminotransferasa), el recuento plaquetario, la gamma glutamil transpeptidasa ( $\gamma$ GT), nivel de colesterol, triglicéridos, bilirrubina total y la fosfatasa alcalina, el tiempo de protrombina y los tradicionales marcadores séricos bioquímicos de inflamación, como lo son haptoglobina,  $\alpha$ 2- macroglobulina y apolipoproteína-A1.<sup>29, 30</sup>

Los resultados obtenidos en diferentes estudios sobre cohortes de pacientes con VHC crónica revelan, que los índices que combinan parámetros bioquímicos indirectos pueden confirmar o excluir la presencia de fibrosis significativa en aproximadamente el 35% de

pacientes, pero no hacen la distinción de los diferentes estadios de fibrosis con precisión. Aunque en algunos casos este porcentaje puede ser superior al 50%. El mayor inconveniente de los marcadores indirectos es su carencia de sensibilidad para identificar a los pacientes con grados leves de fibrosis, pero con riesgo de progresar a estadios más avanzados. Dentro de la combinación de los marcadores bioquímicos para la construcción de los diferentes índices de valoración se encuentran los siguientes:<sup>29, 30</sup>

- APRI. Utiliza un cálculo simple que involucra únicamente dos parámetros bioquímicos de rutina, aspartato aminotransferasa (AST) y el recuento de plaquetario, basándose en la asociación existente entre fibrosis hepática progresiva y una disminución del aclaramiento de AST y trombocitopenia.<sup>29, 31, 32</sup>
- FIB-4. Implica la edad del paciente, los valores de transaminasas y el recuento plaquetario. Dicho índice puede predecir con exactitud la fibrosis hepática y así reducir la necesidad de la biopsia hepática en la mayoría de los pacientes coinfectados por el VHC y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Sin embargo, no ha sido validado para predecir estadio F2, una etapa de fibrosis hepática con utilidad clínica significativa.<sup>29, 31</sup>

#### 2.2.5.5 Marcadores serológicos directos

Manifiestan el metabolismo de la MEC y los cambios cualitativos y cuantitativos en sus macromoléculas; algunos de ellos reflejan el proceso de fibrogénesis y otros fibrólisis. Cuando se produce una injuria hepática crónica aumenta la expresión de las citocinas profibrogénicas y la síntesis de los constituyentes de la MEC (glucoproteínas y polisacáridos), como el ácido hialurónico (HA), elastina y fibronectina. Además, se acrecienta la producción de enzimas involucradas en la síntesis de la MEC como lisiloxidasas, prolilhidroxilasa y lisilhidroxilasa; y en su degradación, como las metaloproteinasas de la matriz (MMP) y los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas de la matriz (TIMP).<sup>29, 33</sup>

Este proceso provoca un incremento de los productos de la maduración y de la degradación de colágeno y de sus precursores, como los propéptidos del colágeno tipos I, III y IV. Marcadores directos como HA, TIMP-1 y el propéptido aminoterminal del procolágeno tipo III (PIIINP) han demostrado ser muy prometedores. Existe una buena correlación entre los valores de HA y la gravedad de la enfermedad hepática, pero es menos útil para la diferenciación de las etapas tempranas de la fibrosis. En cuanto a TIMP-1, se ha puntualizado que valores elevados de MMP y TIMP se correlacionan bien con cirrosis. Contrario a el PIIINP, que es un buen

predicador de la fibrosis en pacientes con VHC, pero su capacidad para establecer la diferenciación del estadio F4 y las primeras etapas de la fibrosis hepática es aún menor que la del HA.<sup>30, 33</sup>

### **2.3 Marco teórico**

La investigación se realizó de acuerdo al modelo sistémico, el cual combina un fuerte sustrato ecológico con la perspectiva sistémica, enriqueciendo un cuadro teórico valioso para la comprensión de sistemas epidemiológicos. Este nuevo paradigma se sustenta entre otras en la Teoría de Sistemas, la cual, al rescatar el carácter relacional de los distintos componentes de un fenómeno, pretende superar la tendencia reduccionista de un modelo que postula que el conocimiento de fenómenos complejos se sostiene en la fragmentación sucesiva de sus componentes.<sup>32, 34, 35</sup>

El concepto de sistema refiere al conjunto de elementos relacionados de forma tal que un cambio en el estado de cualquier elemento provoca un cambio en el estado de los demás elementos. Desde esta perspectiva, el enfermar es un fenómeno complejo, estrechamente ligado a la persona, su subjetividad, sus circunstancias vitales, sus condiciones sociales, culturales, económico-políticas y medioambientales. La causalidad ya no se entiende como un fenómeno lineal, sino como un proceso dinámico y multivariado. Este sistema se entiende como el conjunto formado por el agente patógeno, el sujeto susceptible y el ambiente, dotado de una organización interna que regula las interacciones determinantes de la producción de enfermedad, juntamente con los factores vinculados a cada uno de los elementos del sistema.<sup>32, 34, 35</sup>

Este nuevo paradigma no pretende reemplazar ni negar los innumerables aportes científico-técnicos del paradigma biologista, sino que procura una contribución a la comprensión y al abordaje de la complejidad inherente al proceso salud- enfermedad. El modelo monocausal (biomédico) encuentra límites para explicar por qué se presenta la enfermedad en un momento y no en otro, o porqué unos sujetos enferman mientras que otros no. Dada la insuficiencia del modelo biomédico y con la intención de superar los límites, este modelo sistémico señala una serie de dimensiones que influirían en el proceso salud enfermedad, sin embargo, logra reducir la realidad a una compleja serie de factores donde no se distingue la calidad y el peso que cada uno tiene en la generación de la enfermedad.<sup>32, 34, 35</sup>

## 2.4 Marco Institucional

El Hospital Roosevelt es un centro asistencial público de tercer nivel de atención del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, es uno de los dos más grandes de Guatemala junto al Hospital General San Juan de Dios. Brinda atención a pacientes que habitan en la ciudad capital de Guatemala y también atiende a pacientes referidos de hospitales departamentales y regionales. El hospital se encuentra dividido en Área de adultos y Área materno-infantil, el área de adultos está conformada por departamentos de Medicina Interna, Cirugía, Traumatología y Ortopedia, Anestesiología, Oftalmología, Neurocirugía, Estomatología cirugía oral y maxilofacial, Docencia e investigación y Consulta externa.<sup>36</sup>

El departamento de medicina interna inició a funcionar en 1958, inició con una capacidad de 51 camas, destinadas únicamente para pacientes masculinos, en 1966 se separaron los servicios para hombres y mujeres. Actualmente el Departamento de Medicina Interna atiende a población mayor de 12 años de zonas capitalinas, municipios y departamentos del país asignados al Hospital Roosevelt, y del área suroccidental del país y de los municipios del Departamento de Guatemala, que asisten al Hospital o que son referidos. El departamento de Medicina Interna tiene participación en acciones docentes, asistenciales y de investigación. El departamento comprende Dermatología y Sifilología, Cardiología, Gastroenterología, Enfermedades transmisibles, Enfermedades alérgicas, Endocrinología y enfermedades del metabolismo y Neurología.<sup>37</sup>

La unidad de Gastroenterología forma parte del departamento de Medicina Interna, en la cual actualmente laboran cinco médicos especialistas en gastroenterología, con siete residentes que cursan el posgrado de Gastroenterología, el cual inició desde el año 2011. Está conformada por unidades de endoscopia, vía biliar, hígado y motilidad (en la que se realizan estudios de ph metría, manometría y cápsula endoscópica).

La unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt, fue fundada en 1989 por el doctor Mejía, quien fue también presidente del Colegio de Médicos y Cirujanos de Guatemala y contribuyó en la investigación sobre los primeros casos de VIH en el país. La clínica atiende a pacientes con infección por VIH e infecciones crónicas que requieren manejo especializado como: Osteomielitis agudas y crónicas, Artritis sépticas, Hepatitis virales agudas y crónicas, Micosis sistémicas fuera del contexto de la infección VIH, Infecciones de Transmisión Sexual y Tuberculosis complicadas.<sup>37</sup>



### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 General**

Determinar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con fibrosis hepática infectados por el virus de hepatitis B y C crónica, que acudieron a la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del hospital Roosevelt, en el periodo de enero del año 2015 a diciembre del año 2020.

#### **3.2 Específicos**

3.2.1 Identificar las características epidemiológicas de los pacientes con infección por el virus de la hepatitis B y C crónica que presentan fibrosis hepática.

3.2.2 Describir las características clínicas de los pacientes con infección por el virus de la hepatitis B y C crónica que presentan fibrosis hepática.

3.2.3 Estimar la proporción de pacientes con infección por el virus de la hepatitis B y C crónica que presentan fibrosis hepática.

3.2.4 Establecer el grado de fibrosis hepática que presentan los pacientes infectados por el virus de la hepatitis B y C crónica.



## **4. POBLACIÓN Y MÉTODOS**

### **4.1 Enfoque y diseño de la investigación**

4.1.1 Enfoque: Cuantitativo.

4.1.2 Diseño de investigación: Estudio descriptivo retrospectivo.

### **4.2 Unidad de análisis**

4.2.1 Pacientes adultos de 18 a 80 años infectados por VHB y VHC crónica.

### **4.3 Unidad de información**

Expediente clínico de pacientes.

### **4.4 Población y muestra**

#### 4.4.1 Población

La población total de pacientes infectados por el virus de la hepatitis B y C crónica es de 647 que acudieron a la unidad de atención integral del VIH e infecciones crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt, en el período de enero del año 2015 a diciembre del año 2020. Pacientes infectados por el virus de la hepatitis B y C crónica, que asistieron a consulta de la unidad de atención integral del VIH e infecciones crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt para seguimiento de caso y tratamiento.

4.4.2 Muestra: No hubo muestra.

### **4.5 Selección de los sujetos de estudio**

#### 4.5.1 Criterios de inclusión

- Expedientes clínicos de pacientes de 18 a 80 años con infección de hepatitis B y C crónica, con antígeno de superficie VHB por más de 6 meses, e IgG anti-VHC por más de 6 meses.
- Expedientes clínicos completos de pacientes infectados por hepatitis B y C crónica.
- Expedientes clínicos con Elastografía Transitoria y/o parámetros bioquímicos.

#### 4.5.2 Criterios de exclusión

- Expedientes clínicos de pacientes con enfermedad crónica hepática concomitante (hemocromatosis, hepatitis crónica por virus B y C crónica en el mismo momento, VIH positivo, hepatitis autoinmune, hepatotoxicidad inducida por fármacos, hepatitis alcohólica y alfa – 1 antitripsina).
- Expedientes clínicos de pacientes con hallazgos bioquímicos de hepatitis aguda.
- Expedientes clínicos de pacientes con presencia de otra enfermedad con mal pronóstico vital a corto plazo (hepatocarcinoma estadio IV, encefalopatía amoniaca, insuficiencia hepática fulminante).

#### 4.6 Definición y operacionalización de variables

Macro variable	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Criterios de clasificación
Características epidemiológicas	Edad	Tiempo que ha vivido una persona.	Edad en años al momento del diagnóstico de la paciente registrada en la historia clínica	Numérica	Razón	Años
	Sexo	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras.	Sexo femenino o masculino registrado en expediente clínico.	Categórica	Nominal	Masculino
	Lugar de Residencia	Es el lugar donde la persona habita.	Lugar de residencia anotado en expedientes clínicos.	Categórica	Nominal	Departamentos de Guatemala
	Ocupación	Es lo que una persona hace en un momento determinado, la forma que tiene de ocupar el tiempo laboral.	Ocupación de paciente anotado en expediente clínicos	Categórica	Nominal	Ocupación
	Escolaridad	Nivel de estudios aprobado por las personas en cualquier nivel del Sistema Educativo Nacional o su equivalente en el caso de estudios en el extranjero.	Nivel de estudio aprobado del paciente anotado en el expediente clínico.	Categórica	Nominal	Analfabeta Primaria Básico Diversificado Universitario
	Tiempo de padecer la infección	Intervalo de tiempo que transcurre entre la penetración, desarrollo y multiplicación de un agente de infeccioso en el organismo.	Años transcurridos desde el diagnóstico de hepatitis B y C hasta la fecha actual.	Numérica	Razón	Años

Macro variable	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Criterios de clasificación
Características clínicas	Fuente de infección de hepatitis B y C	Es la persona, animal, objeto o sustancia de la cual el agente infeccioso pasa a un huésped.	Fuente de infección por hepatitis B y C anotado en expediente clínico.	Categórica	Nominal	Transfusiones sanguíneas Consumo de drogas Parenterales Relaciones sexuales Transmisión vertical Desconocido
	Signos clínicos en examen físico	Situación en la que los médicos a través del primer signo clínico presente en el paciente, sospecha de alguna patología.	Signo clínico en examen físico del paciente anotado en el expediente clínico.	Categórica	Nominal	Ascitis Varices esofágicas Hemorragia del tubo digestivo superior Circulación colateral Otros
	Antecedentes patológicos	Enfermedades que ha padecido el paciente desde la infancia hasta la actualidad y de preferencia que tengan alguna posible relación con el padecimiento actual.	Enfermedades crónico-degenerativas o infecciosas referidas por el paciente.	Categórica	Nominal	Antecedentes médicos
	Antecedentes familiares o hereditarios	Enfermedades padecidas por los familiares ascendientes, descendientes y colaterales del paciente, y familiares convivientes con enfermedades transmisibles.	Enfermedades crónico-degenerativas o infecciosas padecidas por los familiares del paciente	Categórica	Nominal	Antecedentes familiares/hereditarios
	Marcadores bioquímicos	<b>Aminotransferasas:</b> Representan enzimas del metabolismo intermedio, que catalizan la transferencia de grupos amino del ácido aspártico o alanina al ácido acetoglutárico, formando ácido oxalacético y ácido pirúvico. <b>Plaquetas:</b> Pequeños fragmentos citoplasmáticos, irregulares, carentes de núcleo, de 2-3 µm de diámetro derivados de la fragmentación de sus células precursoras, los megacariocitos	Niveles séricos de ASAT y ALAT Niveles séricos de plaquetas	Numérica	Razón	Nivel sérico de AST y ALT en IU/L Conteo de plaquetas en 10 <sup>3</sup> /uL

Macro variable	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Criterios de clasificación
Proporción de pacientes con infección por el virus de la hepatitis B y C crónica que presentan fibrosis hepática	Elastografía Transitoria	Técnica ultrasonográfica basada en la Elastografía, que mide la velocidad de propagación de ondas elásticas a través del hígado y sirve para evaluar el grado de fibrosis hepática en el paciente de forma no invasiva.	Presencia de fibrosis hepática $\geq$ F1.	Categórica	Ordinal	Positivo Negativo
	Índice de FIB-4	El acrónimo significa fibrosis estimada con 4 sencillos elementos, la edad, dos enzimas hepáticas llamadas transaminasas: ALT (o TGP) y AST (o TGO) y el conteo de plaquetas.	Presencia de fibrosis hepática (1.45-3.25).	Categórica	Ordinal	Positivo Negativo
	Índice de APRI	Es un modelo bioquímico no invasivo a partir de niveles de plaquetas y ASAT para la predicción de fibrosis hepática.	Presencia de fibrosis hepática ( $>0.7$ ).	Categórica	Ordinal	Positivo Negativo
Fibrosis hepática	Grado de fibrosis hepática	Proceso de cicatrización que puede producir alteración en la arquitectura hepática por la aparición de bandas de fibrosis, nódulos parenquimatosos de regeneración y distorsión vascular.	Grado de fibrosis hepática establecido por medio de Elastografía Transitoria.	Categórica	Ordinal	F0, F1, F2, F3 y F4

## 4.7 Recolección de datos

### 4.7.1 Técnica de recolección de datos

Se procedió a la revisión de expedientes clínicos según el instrumento electrónico de recolección de datos. En este instrumento se registró la información necesaria de acuerdo con las variables requeridas para el presente estudio

### 4.7.2 Procesos

- Paso No. 1: Se presentó el anteproyecto de investigación y se entregó a COTRAG para su debida revisión y aprobación.
- Paso No. 2: Luego de aprobación de anteproyecto se realizó el protocolo de investigación y se presentó a COTRAG para su debida revisión y aprobación.
- Paso No.3: Se solicitó la revisión del Comité de Bioética de Investigación en Salud de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Paso No. 4: Se solicitó el permiso para revisión de expedientes en la unidad de atención integral del VIH e infecciones crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt.
- Paso No.5: Se presentaron los investigadores a las instalaciones de la unidad para la recolección de datos.
- Paso No. 6: Se revisaron que los expedientes clínicos de los pacientes cumplan con los criterios de inclusión.
- Paso No.7: Se registraron los datos en el instrumento de recolección de datos electrónico, identificando diversos aspectos epidemiológicos, clínicos y bioquímicos.
- Paso No.8: Se verificó el llenado adecuado del instrumento de recolección de datos.

### 4.7.3 Instrumentos

La boleta de recolección de datos se encuentra dentro de los anexos, la cual fue diseñada tomando en cuenta cada una de las variables de este estudio, esta boleta está dividida en los siguientes apartados: características epidemiológicas y clínicas. Primero se identificó el número de caso en cada boleta con un número único, se anotó el número de expediente clínico. Posterior a esto, se encuentran las características epidemiológicas,

clínicas, bioquímicas y nivel de fibrosis. Los datos se recolectaron seleccionando las respuestas propuestas en el instrumento. La información obtenida se transcribió a una matriz de datos de Microsoft Excel 365®, donde se realizó la tabulación para su posterior análisis.

## **4.8 Procesamiento y análisis de datos**

### **4.8.1. Procesamiento de datos**

- Se diseñó una hoja de tabulación en el programa Microsoft Office Excel 365®, para ingresar los datos por participante y variable.
- Se ingresaron los datos de cada expediente con un número único correlativo, y número de expediente.
- Se ingresaron las respuestas obtenidas de acuerdo con las variables estudiadas en el instrumento de recolección de datos, verificando los datos más antiguos correspondientes a la primera medición de fibrosis o resultados bioquímicos.
- Previo al análisis se realizó la verificación de la escritura de las variables según su categoría.
- Se realizó un análisis de la hoja de datos y posteriormente, el análisis estadístico.
- Posteriormente se realizaron cuadros y gráficas con fórmulas prediseñadas para facilitar el ingreso y la sumatoria de datos.

Los datos recolectados fueron almacenados en una computadora de uso personal, se usó una clave de acceso, y únicamente el coordinador del grupo tiene accesos a la información quien fue el responsable del resguardo de la información por el tiempo que duró la elaboración del trabajo de graduación.

Los datos fueron almacenados durante el transcurso de la elaboración del informe final de graduación, posterior a la aprobación del informe final, se destruyó la base de datos.

### **4.8.2 Análisis de datos**

Primer objetivo: Se realizó la identificación de las características epidemiológicas de los pacientes con fibrosis hepática infectados con VHB y VHC crónica, mediante las variables categóricas descritas en el expediente clínico: sexo, lugar de residencia, lugar de procedencia, ocupación y escolaridad, se aplicará a estas, las medidas de estadística descriptiva de recuentos o frecuencias y cálculo de porcentajes y proporciones. También se identificó la variable categórica de sexo, aplicando medidas de tendencia central y de dispersión.

Segundo objetivo: Posterior a esto, se establecieron las características clínicas de los pacientes las cuales son variables categóricas: consumo de drogas, fuente de infección del VHB y VHC, signos clínicos en el examen físico y antecedentes patológicos se les aplicó estadística descriptiva de recuentos o frecuencias y cálculo de porcentajes y proporciones. También se identificó la variable numérica de marcadores bioquímicos, aplicando medidas de tendencia central y de dispersión.

Tercer objetivo: Se estimó la proporción de pacientes infectados por VHB y VHC que presentan o no fibrosis hepática, mediante Elastografía Transitoria, FIB-4 e índice APRI, definiendo sus resultados como positivo o negativo.

Se procedió al cálculo del índice de APRI (sensibilidad del 75% y especificidad del 82%) e índice de FIB-4 (sensibilidad del 38% - 74% y especificidad del 81% al 98%) de acuerdo con los datos disponibles con las siguientes formulas:

$$\text{índice FIB - 4} = \left[ \frac{\text{edad x AST}}{\text{nivel de plaquetas } \left(\frac{10^9}{L}\right)} \right] \times \sqrt{\text{ALT}}$$

AST: Aspartato aminotransferasa. ALT: transaminasa glutámico - pirúvica.

$$\text{índice APRI} = \left[ \frac{\frac{\text{ASAT}}{\text{ULN}}}{\text{nivel de plaquetas } (10^9/L)} \right] \times 100$$

AST: Aspartato aminotransferasa ULN: límite superior de la normalidad

APRI positivo si: presencia de fibrosis hepática (>0.7).

FIB-4 positivo si: presencia de fibrosis hepática (1.45-3.25).

Posteriormente se realizó un análisis global de la proporción de pacientes infectados por VHB y VHC que presentan fibrosis hepática de acuerdo a la Elastografía Transitoria, FIB-4 y APRI, y, posteriormente un análisis separado de cada uno de los índices y la Elastografía Transitoria.

Cuarto objetivo: Se estableció finalmente, el nivel de fibrosis hepática a través de la Elastografía Transitoria (Fibroscan®), el cual es el método no invasivo más efectivo para este

fin. Los valores del Fibroscan® se relacionan con los grados de fibrosis de la siguiente manera: menor de 7,6 kPa = F0 - F1; 7.7 - 9,4 kPa = F2; 9,5 - 14 kPa = F3; superior a 14 kPa = F4.

## **4.9 Alcances y límites**

### **4.9.1 Obstáculos**

Esta investigación se basó en la recolección de datos en expedientes clínicos de pacientes que asistieron en cualquiera de los últimos 5 años en la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del hospital Roosevelt. Los principales obstáculos fueron: expedientes clínicos con datos incompletos por el mal llenado del mismo, expedientes que no cumplían con los criterios de inclusión y exclusión, expedientes con datos incompletos de parámetros bioquímicos y falta de Elastografía Transitoria. Los obstáculos mencionados anteriormente redujeron la población total de estudio a 401.

### **4.9.2 Alcances**

El alcance de esta investigación es descriptivo. Los datos se recopilaron a través de una boleta de recolección construida para recoger la información necesaria para responder las preguntas de la investigación. Se identificó el nivel de fibrosis por medio de Elastografía Transitoria de los pacientes infectados con VHC y VHB crónica. Se realizó un registro de datos actualizado sobre pacientes infectados con VHC y VHB crónica que padecen fibrosis hepática. El documento enriquece el conocimiento científico en el campo de la Medicina Interna, aportando datos recabados y analizados de esta institución hospitalaria, beneficiándose con la divulgación de los resultados, motivando a futuras investigaciones para mejorar el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de los pacientes con fibrosis hepática utilizando métodos no invasivos y de menor costo.

Se hará entrega de una copia del informe final y propuestas de plan de prevención a autoridades del Hospital Roosevelt.

Dentro de las limitaciones de esta investigación se encontraron, datos archivados en los expedientes clínicos y cambios en la calidad de las pruebas utilizadas para el diagnóstico y clasificación de los pacientes.

## **4.10 Aspectos éticos de la investigación**

### **4.10.1. Principios éticos generales**

**Respeto por las personas:** Los datos de los pacientes fueron recopilados y evaluados de manera anónima, extraídos de los expedientes de los pacientes con VHB y VHC crónica para determinar el grado de fibrosis hepática.

**Beneficencia:** Los resultados obtenidos serán de beneficio indirecto a la población guatemalteca, debido a que los médicos podrán tomar en cuenta este trabajo de investigación para desarrollar investigaciones con un diseño más robusto. Esta investigación no aporta beneficio directo para las personas que fueron diagnosticadas, sin embargo, motiva otras investigaciones para mejorar el diseño de investigación a través de la información que se provee. Se entregó una copia del informe final a la unidad de atención integral del VIH e infecciones crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt, como parte de la divulgación de los resultados del presente estudio.

**Confidencialidad:** El estudio no vulnera la identidad de los pacientes, se respetó la confidencialidad de la información obtenida haciendo uso de los datos para fines de investigación.

### **4.10.2. Categoría de riesgo**

Se trata de un estudio Categoría I. Se trabajó con expedientes clínicos y se cuidó la confidencialidad de la información, tal como se describe en el procesamiento de la información. El protocolo obtuvo la revisión del Comité de Bioética de Investigación en Salud de la Facultad de Ciencias Médicas.

## 5. RESULTADOS

El estudio fue realizado a través de la recopilación de datos de expedientes clínicos de pacientes infectados por el virus de hepatitis B y C crónica, en la unidad de atención integral del VIH e infecciones crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt en los años de 2015 al 2020. La población total era de 647 pacientes, de los cuales 401 presentaban expediente clínico completo y 229 presentaron fibrosis hepática.

**Tabla 5.1a** Datos generales y características epidemiológicas de pacientes infectados por el virus de hepatitis B y C crónica.

	Con fibrosis (%)	Sin fibrosis (%)
<b>DATOS GENERALES</b>		
<b>N = 401</b>	229 (57,10)	172 (42,89)
Hepatitis crónica		
VHB	54 (23,58)	147 (14,53)
VHC	175 (76,41)	25 (14,3)
<b>CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLOGICAS</b>		
Sexo		
Femenino	113 (49,34)	129 (75)
Masculino	116 (50,65)	43 (25)
Edad en años (media ± DE)		
	56,96 ± 14,23	33,41 ± 11,22
Lugar de residencia		
Guatemala	159 (69,43)	89 (51,74)
Chimaltenango	7 (3,06)	30 (17,44)
Escuintla	8 (3,49)	3 (1,74)
Ocupación		
Ama de casa	83 (36,24)	116 (67,44)
Sin empleo	41 (17,90)	16 (9,30)
Años transcurridos desde el diagnóstico de hepatitis B y C		
2 años	67 (29,26)	36 (20,93)
1 año	54 (23,58)	43 (25)
Escolaridad		
Primaria	65 (28,38)	72 (41,86)
Diversificado	58 (25,33)	41 (23,84)

**Tabla 5.1b** Características clínicas de pacientes infectados por el virus de hepatitis B y C crónica.

<b>N=401</b>	<b>Con fibrosis (%)</b>	<b>Sin fibrosis (%)</b>
<b>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS</b>		
Antecedentes médicos		
Ninguno	132 (54,77)	145 (84,88)
Hipertensión arterial	27 (11,20)	12 (6,98)
Hipertensión portal	23 (9,54)	- (-)
Enfermedad renal crónica	- (-)	8 (4,07)
Fuente de infección		
Desconocido	146 (63,76)	140 (81,40)
Transfusión sanguínea	59 (25,76)	7 (4,07)
Relaciones sexuales	16 (6,99)	22 (12,79)
Uso de drogas parenterales	8 (3,49)	2 (1,16)
Antecedentes de transmisión vertical	- (-)	1 (0,58)
Signos al examen físico		
Ninguno	180 (75,63)	165 (98,89)
Varices esofágicas	37 (15,55)	1 (0,60)

**Tabla 5.1c** Grado de fibrosis hepática mediante Elastografía Transitoria en pacientes con Hepatitis B y C crónica.

**N=144**

Nivel de fibrosis hepática	VHB	Porcentaje	VHC	Porcentaje	Total
F0	11	7,64	9	6,25	20
F1	15	10,42	25	17,36	40
F2	2	1,39	14	9,72	16
F3	1	0,69	19	13,19	20
F4	7	4,86	41	28,47	48
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>25</b>	<b>108</b>	<b>75</b>	<b>144</b>

VHB: Virus de la hepatitis B, VHC: Virus de la hepatitis C, F0: Sin fibrosis, F1: Leve, F2: Moderado, F3: Severo, F4: Cirrosis

De los 401 pacientes con infección por el VHB y VHC crónica, únicamente 144 presentaban informe de Elastografía Transitoria.

**Tabla 5.1d** Distribución por método diagnóstico de fibrosis hepática en pacientes con hepatitis B y C crónica.

**N=229**

Método	Pacientes con VHB Frecuencia (%)	Pacientes con VHC Frecuencia (%)	Total Frecuencia (%)
Elastografía Transitoria	25 (10,91)	99 (43,23)	124 (54,15)
APRI y FIB4	29 (12,66)	76 (33,19)	105 (45,85)
<b>Total</b>	<b>54 (23,58)</b>	<b>175 (76,42)</b>	<b>229 (100)</b>

VHB: Virus de la hepatitis B, VHC: Virus de la hepatitis C



## 6. DISCUSIÓN

Para la ejecución del estudio se realizó una revisión de todos aquellos expedientes clínicos completos de pacientes diagnosticados con el VHB y VHC crónica los cuales fueron recopilados a través de la unidad de atención integral del VIH e infecciones crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt en los años de 2015 al 2020.

A nivel mundial, se ha estimado que la infección por el VHB afecta al 3.61% de la población, no obstante, la infección por el VHC únicamente el 3%. En la investigación realizada se revisaron 647 expedientes clínicos de pacientes diagnosticados por VHB y VHC crónica, durante los 5 años a lo que corresponde este estudio, sin embargo, solo 401 presentaban los criterios para ser incluidos en este, siendo el 50,12% de pacientes infectados por el virus de hepatitis B y 49,87% con hepatitis C crónica. Es de resaltar que de los 401 pacientes diagnosticados por infección de VHB y VHC crónica durante los últimos 5 años, 229 presentaban algún grado de fibrosis, esto evaluado a través de Elastografía Transitoria y marcadores serológicos.<sup>2</sup>

Dentro de las características epidemiológicas estudiadas se evidenció que el mayor número de casos diagnosticados con VHB y VHC crónica que reportaban fibrosis hepática se encontraban entre los 59 a 68 años, seguidos por el intervalo de edad entre los 49 a 58 años, tendiendo como edad media 56 años, siendo así la población más afectada aquella que ronda en la vejez; contrario a los estudios previos descritos en la literatura, cuya edad promedio es de 44 años encajando en la etapa de joven adulto. A diferencia de los pacientes que no presentaron fibrosis hepática quienes presentaron una edad media de 33 años, siendo una población más joven, que con la edad podrían desarrollar algún grado de fibrosis hepática.<sup>8, 9, 19</sup>

De los pacientes infectados con VHB y VHC crónica que presentan fibrosis hepática se observó que el sexo masculino fue el más prevalente con un 50,65%, contrario al sexo femenino que presentó un 49,34%; lo cual tiene relación con el estudio realizado en Estados Unidos en el año 2014, el cual incluía a pacientes mayores de 18 años con fibrosis hepática y VHB y VHC crónica, donde encontraron que un 64% eran de sexo masculino.<sup>10</sup>

Se determinó que el mayor porcentaje de pacientes con diagnóstico de VHB y VHC crónica que no desarrollaron fibrosis hepática residen en el departamento de Guatemala y Chimaltenango; existiendo mayores casos de fibrosis hepática en Guatemala con el 69,43% y Escuintla con 3,49%. Cabe mencionar que la unidad médica en la que se realizó el estudio se encuentra ubicada en el departamento de Guatemala, lo que pudo haber influido en los resultados. Sin embargo, tomando en cuenta que dicha unidad es una extensión del Hospital

Roosevelt, siendo un hospital de tercer nivel de atención en salud, que atiende a pacientes referidos de hospitales departamentales y regionales, por lo que los pacientes que presentan alguna infección por VHB y VHC crónica son referidos a dicha unidad.

Dentro de otras características epidemiológicas, se determinó que la ocupación más frecuente de los pacientes con VHB y VHC crónica que presentaron fibrosis hepática fue ama de casa y sin empleo con 36,24% y 17,90%, respectivamente, de igual forma que los pacientes sin fibrosis. En lo referente a la escolaridad de los pacientes que presentaban infección por hepatitis viral B y C crónica, el nivel primario fue el que presentó mayor frecuencia seguido por nivel básico, evidenciando fibrosis los pertenecientes al nivel primario con el 28,38% y diversificado con 25,33%.

Según la distribución por años transcurridos desde el diagnóstico de la infección por el VHB y VHC, se determinó que de los 229 pacientes que desarrollaron fibrosis hepática la mayoría fue a los 2 años del diagnóstico con un 29,26%. Esto puede relacionarse con un estudio realizado en la Universidad de Pittsburgh en el año 2016, en donde se determinó que los pacientes infectados con el VHB y VHC desarrollan fibrosis temprana en los primeros 5 años de positividad al virus, donde de un total de 10 966 pacientes el 18,4% presentó cirrosis hepática; lo cual demuestra que dichos pacientes tuvieron una evolución temprana al desarrollar esta complicación.<sup>11</sup>

En lo referente a las características clínicas, se evidenció que la fuente de infección más común para el desarrollo de VHB y VHC crónica fue la desconocida, esto indicado por 286 pacientes, de los cuales el 63,76% presentaban fibrosis hepática; seguido por transfusiones sanguíneas con una frecuencia de 66 pacientes, donde el 25,76% desarrolló fibrosis. Lo cual no se correlaciona con los estudios realizados en países de primer mundo como Canadá, el cual reporta como principal forma de infección el uso de drogas intravenosas seguido de transfusiones sanguíneas con un 43% y 26%, respectivamente; lo que nos hace deducir, posiblemente, que la mayoría de la población infectada carecía de la información necesaria sobre las vías de transmisión y/o contagio al momento de su diagnóstico.<sup>12, 13</sup>

Con respecto a los signos clínicos de los pacientes con infección por VHB y VHC crónica que desarrollaron fibrosis hepática se observó que 15,55% presentaba várices esofágicas y 5,04% ascitis. La presencia de estos signos clínicos puede significar progresión de la enfermedad hepática crónica por lesión al parénquima hepático y activación de la respuesta inflamatoria, lo que lleva a la fibrogénesis hepática y cicatrización.<sup>6, 7</sup>

De acuerdo con los datos obtenidos sobre los antecedentes médicos de los pacientes infectados con el VHB y VHC crónica, estos indicaron padecer de hipertensión arterial en un 11,20%, seguido de hipertensión portal con el 9,54%, siendo este último el antecedente más significativo en el desarrollo de fibrosis hepática ya que este juega un papel importante en la fisiopatología de cirrosis hepática.<sup>6,7</sup>

En este estudio se determinó, que de los 401 pacientes infectados por VHB y VHC crónica el 57,11% desarrolló algún grado de fibrosis hepática; de los cuales el 54,14% fue determinado mediante Elastografía Transitoria y el 45,85% mediante marcadores bioquímicos los cuales fueron el índice de APRI y el índice de FIB-4. De igual forma se evidenció que de los pacientes con fibrosis, el 76,42% corresponde a pacientes con VHC crónica, y el 23,58% con VHB. Estos datos concuerdan con la literatura citada, como el estudio realizado en la ciudad de Sao Paulo, Brasil, se revisó la eficacia de múltiples estudios de imagen y serológicos para evaluar el grado de fibrosis hepática en pacientes con VHC crónica, descubrieron que la Elastografía Transitoria es el método no invasivo más efectivo para evaluar los grados de fibrosis. Así mismo se realizó un estudio en Estados Unidos que incluyó a pacientes con VHC activa y determinaron que mediante marcadores serológicos no invasivos (índice FIB-4 e índice APRI) el 36,9% presentaba fibrosis moderada y solo 2,3% fibrosis avanzada o cirrosis. Cabe mencionar que el método diagnóstico por Elastografía Transitoria fue adquirido por el Hospital Roosevelt en el año 2018 y su implementación inició en el año 2019, previo a este año los pacientes optaban por realizar el estudio en el área privada.<sup>8,9</sup>

Se observó que de los 144 pacientes que presentaban resultado de Elastografía Transitoria, el 75% corresponde a pacientes con VHC y el 25% a pacientes con VHB. Esto puede estar relacionado con el mayor seguimiento que se les brinda a los pacientes con VHC en la unidad, y al apego que tiene este grupo de pacientes al tratamiento.

Según el grado de fibrosis de los pacientes que contaban con Elastografía Transitoria dividiendo a los pacientes en tres grupos, se determinó que en el grupo 1, sin fibrosis o leve fibrosis hepática (F0-F1) fue de 41,67%; el grupo 2 con fibrosis moderada (F2) 11,11% y el grupo 3, fibrosis severa o cirrosis (F3-F4) 47,22%. Estos datos al ser comparados ante otros estudios tienen un nivel de concordancia alto, como es el estudio realizado en Egipto durante el año 2019, en el cual se determinó el grado de fibrosis hepática en pacientes con hepatitis B crónica utilizando Elastografía Transitoria, donde se obtuvo como resultados que el 41,25% se presentó sin fibrosis o leve fibrosis hepática, el 11,25% con fibrosis moderada y el 47,5% con fibrosis severa y cirrosis.<sup>18</sup>

Siendo así que de los métodos no invasivos disponibles en el país para la estadificación de la fibrosis hepática en pacientes con infección por VHB y VHC crónica, es la Elastografía Transitoria también conocida como Fibroscan®, una excelente herramienta para brindar un diagnóstico más preciso sobre la presencia lesiones fibróticas en este tipo de pacientes.



## 7. CONCLUSIONES

- 7.1 Las características epidemiológicas de los pacientes con fibrosis hepática infectados con VHB y VHC crónica yacen las siguientes: el rango de edad más vulnerable es el comprendido entre 59 a 68 años de edad con una media de 56 años, siendo afectados ambos sexos por igual; la ocupación más frecuente es ama de casa, cuya residencia más frecuente es en la ciudad de Guatemala. En relación a la escolaridad de los pacientes, el nivel primario fue el más representativo. El tiempo de evolución a partir del diagnóstico para el desarrollo de fibrosis hepática fue de dos años.
- 7.2 Las características clínicas en la población de pacientes con fibrosis hepática infectados con el VHB y VHC crónica están las siguientes: seis de cada diez pacientes desconoce la fuente de infección, seguido de transfusiones sanguíneas en dos de cada diez pacientes; respecto a la presencia de signos clínicos siete de cada diez pacientes no presenta ningún signo clínico al examen físico; los antecedentes médicos más frecuentemente encontrados fueron: hipertensión arterial, seguido de hipertensión portal y diabetes mellitus tipo II.
- 7.3 Se encontró que de cada diez pacientes infectados con VHB y VHC crónica, seis presentan algún grado de fibrosis hepática, siendo más frecuente en el segundo grupo.
- 7.4 El nivel más frecuente de fibrosis hepática en pacientes infectados con el VHC se evidencia F4, en cuatro de cada diez pacientes, seguido por F1 con dos de cada diez pacientes, mientras que, con el VHB, el más frecuentemente encontrado fue F1, con cinco de cada diez pacientes seguido por F4, con uno de cada cuatro pacientes.



## 8. RECOMENDACIONES

8.1 A la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del hospital Roosevelt:

- 8.1.1 Sistematizar y mejorar la recopilación de datos en el expediente clínico, para facilitar la caracterización de los pacientes y así tener datos fiables y dar mejor seguimiento a los pacientes con diagnóstico de fibrosis hepática infectado con el VHC y VHB.
- 8.1.2 Promover el uso de Elastografía Transitoria en todos los pacientes infectados con el VHC y VHB crónica, ya que es el método más fiable para el diagnóstico de fibrosis hepática.

8.2 A los pacientes infectados por VHB y VHC crónica:

- 8.2.1 Acudir a sus citas control y realizarse los exámenes de laboratorio e imágenes sugeridas por médicos gastroenterólogos tratantes, para ayudar a mejorar el control de su enfermedad y su calidad de vida.
- 8.2.2 Acudir a realizarse la Elastografía Transitoria cuando fueren citados, para evaluar el grado de fibrosis hepática y prevenir futuras complicaciones.
- 8.2.3 Informar a los médicos gastroenterólogos tratantes de su enfermedad, de todos sus datos generales, antecedentes patológicos y molestias que aquejan su salud, para llevar un mejor tratamiento de su patología y brindarle una atención integral.

8.3 A estudiantes de grado y posgrado:

- 8.3.1 Realizar más investigaciones dentro del ámbito de las enfermedades infectocontagiosas como el VHB y VHC, en nuestro país, para poder generar datos estadísticos y mejorar la atención de nuestros pacientes.
- 8.3.2 Promover el uso de la Elastografía Transitoria para evaluar el grado de fibrosis hepática en pacientes infectados por el VHB y VHC, además de utilizar las escalas FIB-4 y APRI, como métodos útiles y confiables.



## 9. APORTES

El presente estudio aporta información que permite conocer las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes que fueron diagnosticados desde el 2015 al 2020 con el VHB y VHC crónica, en la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt e identificar las características en común entre los pacientes que presentan fibrosis hepática y sin fibrosis hepática. También el estudio contribuye con información del estado clínico de los pacientes al momento de ser diagnosticados con el VHB y VHC crónica e identificando la forma de transmisión. Además, brinda un informe escrito a las autoridades de la unidad mencionada, motivando el desarrollo de futuras investigaciones con un mejor diseño para estudiar a la población de pacientes con VHB y VHC crónica.



## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ye D, Zhang S, Hu M, Wang Q, Na L, Shen H, et al. Association between hepatitis B virus infection and chronic kidney disease. *Medicine* [en línea]. 2019 Feb [citado 17 Abr 2021]; 98:5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6380805/>
2. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol* [en línea]. 2019 Jan [citado 17 Abr 2021]; 70 (1): 151-171. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168827818323882>
3. Ferraioli G. Review of liver elastography guidelines. *J Ultrasound Med* [en línea]. 2019 Nov [citado 17 Abr 2021]; 38 (1): 9-14. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jum.14856>
4. Gozzing C, Ponce J, Quiroz B, Macancela M. Insuficiencia hepática causada por Hepatitis b. *RECIAMUC* [en línea]. 2020 Jan [citado 17 Abr 2021]; 4 (1): 384-394. Disponible en: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/463/666>
5. Vélez-Möller P. Estado actual de la epidemiología, diagnóstico, tratamiento y control de la Hepatitis C. *Cienc Tecnol y Salud* [en línea]. 2017 Jul [citado 17 Abr 2021]; 4(1): 93-135. Disponible en: <https://digi.usac.edu.gt/ojsrevistas/index.php/cytes/article/view/251/255>
6. Castellanos M, Teixeira Eric, Hernández D, et al. Infección crónica por virus de hepatitis B. Instituto de Gastroenterología de Cuba, 2016-2018. *Rev haban cienc méd* [en línea]. 2020 Feb [citado 6 Mar 2021]; 19 (1): 48-62. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2020000100048](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2020000100048)
7. Aydin MM, Akcali KC. Liver fibrosis. *Turkish J Gastroenterol* [en línea]. 2018 [citado 9 May 2021]; 29 (1): 14-21. Disponible en: <https://www.turkjgastroenterol.org/en/liver-fibrosis-1626363>
8. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: A meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* [en línea]. 2008 Aug [citado 17 Abr 2021]; 48 (2): 418-431. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18563841/>
9. Erman A, Krahn MD, Hansen T, Wong J, Bielecki JM, Feld JJ, et al. Estimation of fibrosis progression rates for chronic hepatitis C: A systematic review and meta-analysis update. *BMJ Open* [en línea]. 2019 [citado 17 Abr 2021]; 9(11): 1-13. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/9/11/e027491>
10. Li J, Gordon SC, Rupp LB, Zhang T, Boscarino JA, Vijayadeva V, et al. The validity of serum markers for fibrosis staging in chronic hepatitis B and C. *J Viral Hepat* [en línea].

- 2014 Jan [citado 17 Abr 2021]; 21(12):930-7. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jvh.12224>
11. Butt AA, Yan P, Lo Re III V, Rimland D, Goetz M, Leaf D, et al. Liver Fibrosis Progression in Hepatitis C Virus Infection After Seroconversion. *JAMA Intern Med* [en línea]. 2016 Feb [citado 17 Abr 2021]; 175 (2): 178-185. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5017246/pdf/nihms814117.pdf>
  12. Klevens R, Canary L, Huang X, Denniston MM, Yeo AE, Pesano RL, et al. The burden of hepatitis C infection-related liver fibrosis in the United States. *CID* [en línea]. 2016 Oct [citado 17 Abr 2021]; 63 (8): 1049-1055. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/63/8/1049/2196826?login=true>
  13. Ragazzo T, Paranagua-Vezozzo D, Lima F, de Campos D, Pessoa M, Pinto C, et al. Accuracy of transient elastography-FibroScan®, acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging, the enhanced liver fibrosis (ELF) test, APRI, and the FIB-4 index compared with liver biopsy in patients with chronic hepatitis C. *CLINICS* [en línea]. 2017 [citado 17 Abr 2021]; 72(9): 516-525. Disponible en: <https://www.clinicsjournal.com/article/accuracy-of-transient-elastography-fibroscan-acoustic-radiation-force-impulse-arfi-imaging-the-enhanced-liver-fibrosis-elf-test-apri-and-the-fib-4-index-compared-with-liver-biopsy-in-pat/>
  14. Canchán M, Duarte C, Recinos A. Prevalencia de hepatitis C en pacientes mayores de 18 años en un hospital de tercer nivel. [tesis de Médico y Cirujano]. Guatemala. Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2019.
  15. Vásquez Bonilla W, Moreno D, Arango C, Orozco R, Argueta V. Biopsia hepática: diagnósticos histopatológicos más frecuentes en el Hospital General San Juan de Dios, Guatemala. *Rev méd (Col Méd Cir Guatem)* [en línea]. 2019 Dic [citado 17 Abr 2021]; 158 (2): 85-92. Disponible en: <http://revistamedicagt.org/index.php/RevMedGuatemala/article/view/149>
  16. Guerra J, Trippia M, Pissaia A, Teixeira B y Ivantes C. Acoustic radiation force impulse is equivalent to liver biopsy to evaluate liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C and nonalcoholic fatty liver disease. *Arq. Gastroenterol. Arq Gastroenterol* [en línea]. 2015 [citado 17 Abr 2021]; 52(3): 234-238. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/ag/a/qb6KjVRYcJDPnhcRfkkS9Qy/?lang=en>
  17. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, Ikuta KS, Merat S, Saberifiroozi M, et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [en línea]. 2020 Mar [citado 17 Abr 2021]; 5(3): 245-66.

- Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2468-1253%2819%2930349-8>
18. Gupta R, Avasthi A, Chawla YK, Grover S. Psychiatric morbidity, fatigue, stigma and quality of life of patients with hepatitis B infection. *J Clin Exp Hepatol* [en línea]. 2020 May [citado 17 Abr 2021]; 10(5): 429-441. Disponible en: [https://www.jcehepatology.com/article/S0973-6883\(20\)30030-X/abstract](https://www.jcehepatology.com/article/S0973-6883(20)30030-X/abstract)
  19. Li Q, Huang C, Xu W, Hu Q, Chen L. Accuracy of FibroScan in analysis of liver fibrosis in patients with concomitant chronic Hepatitis B and nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine* [en línea]. 2020 Jun [citado 17 Abr 2021] 99 (23): 1-7. Disponible en: [https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2020/06050/Accuracy\\_of\\_FibroScan\\_in\\_analysis\\_of\\_liver.75.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2020/06050/Accuracy_of_FibroScan_in_analysis_of_liver.75.aspx)
  20. Maev IV, Kuznetsova EI, Andreev DN, Dicheva DT. Diagnostic accuracy of predictive indexes of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Ter Arkh* [en línea]. 2020 Apr [citado 17 Abr 2021];92(2): 24-28. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32598714/>
  21. Simón E, Caraballo C, Orozco M, Muñoz O. Tratamiento actual y nuevas terapias contra la infección crónica por el virus de la hepatitis B. *Rev Colomb Gastroenterol* [en línea]. 2017 [citado 17 Abr 2021]; 32(2): 131-140. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v32n2/0120-9957-rcg-32-02-00131.pdf>
  22. Robert G, Bruce D, Ching-Lung L, Stephen A., Johnson Y.N, David L, et al. Chronic hepatitis B: Virology, natural history, current management and a glimpse at future opportunities. *Antiviral Research* [en línea]. 2015 Sep [citado 17 Abr 2021]; 121: 47-58. 47-Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354215001394>
  23. Lanini S, Ustianowski A, Pisapia R, et al. Viral hepatitis etiology, epidemiology, transmission, diagnostics, treatment, and prevention. *Infect Dis Clin* [en línea]. 2019 Dec [citado 17 Abr 2021]; 33(4): 1045-1062. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891552019300637?via%3Dihub>
  24. Llerena S, Arias-Loste A, Cuadrado L, Cabezas J, García C. Hepatitis. Concepto y clasificación. *Hepatitis por el virus B. Otras hepatitis víricas. Medicine* [en línea]. 2016 Apr [citado 17 Abr 2021]; 12(9): 473-83. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541216300282>
  25. Salvatierra K. Epidemiología molecular del virus de la hepatitis C. *INFECTIO* [en línea]. 2016 [citado 17 Abr 2021]; 21(2): 117-125. Disponible en: <http://www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/655/665>

26. Guyader, D. Hepatitis C crónica. EMC - Tratado de Medicina [en línea]. 2016 Sep [citado 17 Abr 2021]; 20 (3): 1-10. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S163654101679461X>
27. Trautwein C, Friedman S L, Schuppan D, Pinzani M. Hepatic fibrosis: concept to treatment. Journal of Hepatology [en línea]. 2015 Apr [citado 17 Abr 2021]; 62 (1 suppl): S15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25920084/>
28. Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. Mol Aspects Med [en línea]. 2019 Feb [citado 9 May 2021]; 65: 37-55. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0098299718300700?via%3Dihub>
29. Fernández-Varo G. Marcadores serológicos de fibrosis. Gastroenterol Hepatol [en línea]. 2012 Dec [citado 17 Abr 2021]; 35 Suppl 2: S10-S16. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0210570512700444?via%3Dihub>
30. Caballería L, Torán P, Caballería J. Marcadores de fibrosis hepática. Rev Med Clin [en línea]. 2017 Apr [citado 17 Abr 2021]; 150 (8): 310-316. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025775317307157?via%3Dihub>
31. Peñas Vitoria MM, Peral Camacho I. Marcadores serológicos de fibrosis hepática. Ed Con Lab Clín [en línea]. 2014 [citado 17 Abr 2021]. (17): 92-101. Disponible en: <https://www.seqc.es/download/tema/4/2975/1239660387/751066/cms/tema-9-marcadores-serologicos-de-la-fibrosis-hepatica.pdf/>
32. Eslava J. Pensando la determinación social del proceso salud-enfermedad. Rev Salud Pública [en línea]. 2017 [citado 17 Abr 2021]; 19 (3): 396-403. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rsap/v19n3/0124-0064-rsap-19-03-00396.pdf>
33. Shon C, Choi HY, Shim JJ, Park SY, Lee KS, Yoon SJ, Oh IH. The economic burden of hepatitis A, B, and C in South Korea. Jpn J Infect Dis [en línea]. 2016 [citado 17 Abr 2021]; 69(1):18-27. Disponible en: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/yoken/69/1/69\\_JJID.2014.499/\\_pdf/-char/en](https://www.jstage.jst.go.jp/article/yoken/69/1/69_JJID.2014.499/_pdf/-char/en)
34. Mihăilă R. Liver stiffness in chronic hepatitis C virus infection. Intern Med [en línea]. 2019 Jun [citado 17 Abr 2021]; 57 (2): 85-98. Disponible en: <https://www.sciendo.com/article/10.2478/rjim-2018-0034>
35. Nayagam S, Thursz M, Sicuri E, Conteh L, Wiktor S, Low-Beer D, et al. Requirements for global elimination of hepatitis B: a modelling study. Lancet Infect Dis [en línea]. 2016 Dec [citado 17 Abr 2021]; 16(12):1399-1408. Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1473-3099%2816%2930204-3>

36. Hospital Roosevelt. Nuestra historia. [en línea]. Guatemala: Hospital Roosevelt; 2016. [citado 17 Abr 2020]. Disponible en: <https://hospitalroosevelt.gob.gt/historia/#services>
37. Rivera J. Medicina Interna: Historia [en línea]. Guatemala: Hospital Roosevelt, Medicina Interna; 2016. [citado 17 Abr 2020]. Disponible en: <https://medicinainternaroosevelt.wordpress.com/>



## 11. ANEXOS

### Anexo 1

**Tabla 2.1** Marcos abiertos de lectura con sus respectivas proteínas y funciones

Marco abierto de lectura (ORF)	Proteína que codifica	Función
S	Antígeno de superficie (HBsAg)	Conforma la envoltura viral y las partículas virales no infectantes
C	Polipéptido antígeno core (HBcAg) Antígeno E (HBeAg)	Constituye la nucleocápside Inmunomodulación del hospedero
P	Polimerasa viral	Transcriptasa reversa y ARNasa
X	Proteína X (HBx)	Regula la expresión génica viral y del hospedero Modula la transducción de señales intracelulares Participa en la oncogénesis hepática

Fuente: Elaboración propia, tomado de Simón E, Caraballo C, Orozco M, Muñoz O. Tratamiento actual y nuevas terapias contra la infección crónica por el virus de la hepatitis B. Rev Colomb Gastroenterol [en línea]. 2017 [citado 17 Abr 2021]; 32(2): 131-140. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v32n2/0120-9957-rcg-32-02-00131.pdf>

**Tabla 2.2** Clasificación histológica de la fibrosis.

Índice	Característica
Knodell	Calificación cuantitativa que consta de cuatro puntajes individuales que representan periportal y/o puentes de necrosis, degeneración focal y necrosis intralobular, inflamación portal y fibrosis; aunque es útil para evaluar la actividad inflamatoria, su puntuación únicamente incluye sólo tres estadios de fibrosis, lo que limita su exactitud. Evalúa tres lesiones necroinflamatorias en 4 categorías, que va desde 0, 1, 3, hasta la 4: la necrosis focal y degeneración intralobular, inflamación portal y fibrosis. Por otro lado, evalúa en 7 niveles (0, 1, 3, 4, 5, 6 y 10) la necrosis periportal. La suma de las lesiones da lugar al Histology activity Index (HAI), con una evaluación entre 0-22.
METAVIR	Calificación semicuantitativa, que informa del grado de fibrosis e inflamación. Fue diseñado y validado concretamente para los pacientes con hepatitis C, que evalúa la fibrosis (en escala de 5 puntos) y actividad histológica (en escala de 4 niveles) de manera independiente.

Fuente: Elaboración propia, tomado de 3. Ferraioli G. Review of liver elastography guidelines. J Ultrasound Med [en línea]. 2019 Nov [citado 17 Abr 2021]; 38 (1): 9-14. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jum.14856>

**Tabla 5.2** Distribución por grupo de edades de pacientes con fibrosis hepática infectados con el virus de la Hepatitis B y C crónica.

**N=229**

<b>Edad (años)</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
18 - 28	16	6,99
29 - 38	26	11,35
39 - 48	30	13,10
49 - 58	53	23,14
59 - 68	72	31,44
69 - 80	32	13,97
<b>Total</b>	<b>229</b>	<b>100</b>

**Tabla 5.3** Distribución por departamentos de la república de Guatemala en el que residen los pacientes con fibrosis hepática infectados con el virus de la hepatitis B y C crónica.

**N=229**

<b>Lugar de residencia</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Guatemala	159	69,43
Escuintla	8	3,49
Chimaltenango	7	3,06
Petén	7	3,06
Quetzaltenango	6	2,62
Sacatepéquez	5	2,18
Huehuetenango	5	2,18
San Marcos	4	1,75
Quiché	4	1,75
Izabal	3	1,31
Chiquimula	3	1,31
El Progreso	2	0,87
Santa Rosa	2	0,87
Sololá	2	0,87
Totonicapán	2	0,87
Suchitepéquez	2	0,87
Retalhuleu	2	0,87
Jutiapa	2	0,87
Baja Verapaz	1	0,44
Alta Verapaz	1	0,44
Zacapa	1	0,44
Jalapa	1	0,44
<b>Total</b>	<b>229</b>	<b>100</b>

**Tabla 5.4** Distribución por ocupación los pacientes con fibrosis hepática infectados con el virus de la Hepatitis B y C crónica.

**N=229**

Ocupación	Frecuencia	Porcentaje
Ama de Casa	83	36,24
Sin Empleo	41	17,90
Comerciante	33	14,41
Otros	31	13,53
Agricultor	8	3,49
Secretaria	8	3,49
Jubilado	7	3,05
Albañil	4	1,74
Estudiante	3	1,31
Maestro de primaria	3	1,31
Enfermera	3	1,31
Administrador	3	1,31
Trabajador de institución pública	2	0,87
<b>Total</b>	<b>229</b>	<b>100</b>

**Tabla 5.5** Distribución por años transcurridos desde el diagnóstico de hepatitis B y C.

**N=401**

Años	Sin Fibrosis		Con Fibrosis	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
≥6 meses	0	0,00	5	2,18
1	43	25,00	54	23,58
2	36	20,93	67	29,26
3	27	15,70	38	16,59
4	27	15,70	24	10,48
5	39	22,67	41	17,90
<b>Total</b>	<b>172</b>	<b>100,00</b>	<b>229</b>	<b>100,00</b>

**Tabla No 5.6** Distribución por nivel de estudio aprobado de los pacientes con fibrosis hepática infectados por el virus de la hepatitis B y C crónica.

**N=229**

<b>Nivel de estudio</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Primaria	65	28,38
Diversificado	58	25,33
Básico	55	24,02
Universitario	31	13,54
Analfabeta	20	8,73
<b>Total</b>	<b>229</b>	<b>100,00</b>

**Tabla No 5.7** Distribución por signo clínico en examen físico de pacientes con fibrosis hepática infectados con el virus de la hepatitis B y C crónica.

**N=229**

<b>Signo</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Ninguno	180	75,63
Várices esofágicas	37	15,55
Ascitis	12	5,04
Circulación colateral	2	0,84
Hemorragia gastrointestinal superior	7	2,94

**Tabla 5.8** Distribución por antecedentes médicos de pacientes con fibrosis hepática infectados con el virus de la hepatitis B y C crónica.

**N=229**

<b>Antecedente médico</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Ninguno	132	54,77
Hipertensión arterial	27	11,00
Hipertensión portal	23	9,54
Diabetes mellitus tipo II	18	7,47
Cirrosis hepática	13	5,39
Otros	9	3,73
Dislipidemia	5	2,07
Artritis reumatoidea	4	1,66
Hipertensión Pulmonar	3	1,24
Hemofilia	3	1,24
Hipotiroidismo	2	0,83
Colelitiasis	2	0,83

## Anexo 2

### Instrumento de recolección de datos



### CARACTERIZACION CLINICA Y EPIDEMIOLOGICA DE LA FIBROSIS HEPÁTICA EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B Y C CRÓNICA

Estudio descriptivo retrospectivo realizado con datos de adultos que consultaron a la Unidad de Atención Integral del VIHe Infecciones Crónicas "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro" del Hospital Roosevelt del año 2015 al 2020

Número de caso \_\_\_\_\_ Expediente clínico \_\_\_\_\_

Hepatitis crónica B \_\_\_\_\_ Hepatitis crónica C \_\_\_\_\_

#### CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLOGICAS

Nombre \_\_\_\_\_ Sexo femenino \_\_\_\_\_ Masculino \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_ Lugar de residencia \_\_\_\_\_ Ocupación \_\_\_\_\_

Tiempo de padecer la infección: \_\_\_\_\_

#### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Antecedentes médicos: \_\_\_\_\_

Fuente de infección de hepatitis B y C: Transfusiones sanguíneas \_\_\_\_\_

Uso de drogas parenterales \_\_\_\_\_

Relaciones sexuales con personas del mismo sexo \_\_\_\_\_

Antecedentes de transmisión vertical \_\_\_\_\_

Desconocido \_\_\_\_\_

Signos al examen físico: Ascitis \_\_\_\_\_

Varices esofágicas \_\_\_\_\_

Hemorragia del tubo digestivo superior \_\_\_\_\_

Circulación colateral \_\_\_\_\_

Otros \_\_\_\_\_

#### CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS

Aminotransferasas AST \_\_\_\_\_ ALT \_\_\_\_\_

Nivel de plaquetas: \_\_\_\_\_

#### NIVEL DE FIBROSIS

Elastografía Transitoria (METAVIR) \_\_\_\_\_

índice de FIB-4 \_\_\_\_\_

índice de APRI \_\_\_\_\_

### Anexo 3

#### GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ALAT: Alanino aminotransferasa  
Anti-HBe: Anticuerpos frente al HBeAg  
Anti-HBs: Anticuerpos frente a HBsAg  
Anti-VHC: Anticuerpos frente a VHC  
AP index: Age-platelet index  
APRI: Platelet ratio index  
ARFI: Impulsos de fuerza de radiación acústica  
ARNasa H: Ribonucleasa tipo H  
ASAT: Aspartato aminotransferasa  
AUROCs: Áreas Bajo la curva de ROC  
CEH: Célula estrellada hepática  
CHC: Carcinoma hepatocelular  
EHNA: Esteatohepatitis no alcohólica  
ELF: Elastografía Transitoria  
ETV: Entecavir  
FA: Fosfatasa alcalina  
FIB-4: Fibrosis index base don 4 factors  
GGT: Gamma glutamil transpeptidasa  
HBeAg: Antígeno e de Hepatitis B  
HBsAg: Antígeno de superficie Hepatitis B  
Kpa: Kilopascales  
MEC: Membrana extracelular  
METAVIR: Escala para clasificar los grados de fibrosis hepática.  
MMP: Metaloproteinasas de la matriz  
NTCP: Receptor polipéptido cotransportador de sodio-taurocolato  
PAMP: Patrones moleculares asociados a patógenos  
PegIFN- $\alpha$ : Interferón-alfa pegilado  
PIIINP: Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo III  
PMAD: Patrones moleculares asociados al daño  
RMN: Resonancia magnética nuclear  
TAC: Tomografía axial computarizada  
TDF: Tenofovir disoproxil fumarato  
VHB: Virus de hepatitis B  
VHC: Virus de hepatitis C  
VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

## DICTAMEN BIOÉTICO

**Código: 006-2021**

Fecha de ingreso: 10 de junio 2021

Fecha de dictamen: 17 de junio 2021

Número de evaluación: primera Rev.

- 1. Título del proyecto:** Caracterización Clínica y epidemiológica de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el virus de Hepatitis B y C crónica
- 2. Nombre de estudiantes:** Byron Estuardo Leiva Castañeda, Kevin Armando Bocanegra Marroquín, Heber Ezequiel Marroquin Colindres, María José Portillo Espinoza
- 3. Revisora y Asesora responsable:** Dr. Abel Alberto Sánchez Orozco y Dra. María Alejandra Monterroso Soberanis
- 4. Autorización institucional: (Lugar donde se realizará la investigación)**

Si  No  Incompleto

- 5. Autorización metodológica: (Para estudiantes de grado se refiere a la autorización del tutor; en los años de la carrera donde existe el comité de revisión metodológica, debe presentarse el aval del mismo; tesis debe llevar el aval de la Coordinación de Trabajos de Graduación; estudiantes de postgrado, aval del asesor y revisor).**

- 6. Aval de bioseguridad (Si aplica):**

Si  No  NA

- 7. Dictamen:**

Aprobado

- 8. Opinión y recomendaciones:**

Por la importancia y el valor social que tiene la realización del estudio, este comité solicita a los profesionales encargados de la revisión y asesoría, orienten y proporcionen el acompañamiento necesario, así como la vigilancia del buen desempeño y realización de la investigación.

Con base a lo anterior el Comité de Ética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala está en toda la facultad de solicitar en cualquier momento información del desarrollo del proceso investigativo.

## 9. Firma

