

Monografía

Hepatitis viral

José Halabe Cherem,¹ Felipe Angulo Varguez¹

¹Departamento de Medicina Interna, Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI

Introducción

Se define como hepatitis la lesión inflamatoria difusa del hígado producida por variados agentes etiológicos que clínicamente puede ser asintomática o cursar con grados variables de insuficiencia hepática. Bioquímicamente presenta en forma constante, elevación de aminotransferasas. Dentro de las diferentes causas se encuentran agentes infecciosos, trastornos metabólicos, y agentes físicos.¹

Existen otros virus además de los hepatotrópicos convencionales, que pueden causar un síndrome de hepatitis aguda como manifestación clínica inicial; pueden ser de la familia herpes (EBV, CMV, HSV, VZV, y HHV6), el de la rubéola, sarampión, Coxsackie, la fiebre amarilla y ébola, capaces de presentar formas de hepatitis primaria o secundaria. El EBV es la causa más común de hepatitis aguda dentro de esta categoría.

Existen siete tipos diferentes de virus hepatotrópicos capaces de producir hepatitis; se les designa como A, B, C, D, E, F, G, aunque hay evidencias de la existencia de más virus que pueden causar inflamación y necrosis del hígado.

Todos los virus hepatotrópicos tienen la capacidad de causar infección aguda del hígado pero sólo el B, C, y D, ocasionan formas crónicas de la enfermedad.

HEPATITIS A

Causada por un virus pequeño que mide 25 a 28 nm, que posee una simetría icosaédrica, pertenece a la familia de picornaviridae, contiene un genoma tipo RNA sin cubierta; el virión contiene tres polipéptidos los cuales forman la cápside (VP1, VP2, VP3) y probablemente existe un cuarto polipéptido más pequeño VP4. El virus puede inactivarse mediante ebullición durante un minuto, en contacto con formaldehído y cloro o con radiación ultravioleta.

Todas las cepas de este virus identificadas hasta la fecha son indiferenciables inmunológicamente y pertenecen a un solo serotipo; al contrario de otros virus de hepatitis, puede replicarse en cultivos tisulares, aunque con menor eficacia que otros picornavirus. Se cree que la respuesta antigénica está estimulada por el polipéptido,¹ que es el que predomina

en la superficie. La replicación viral ocurre exclusivamente en el citoplasma y quizá no se relaciona con efectos citopáticos *in vivo*.

Epidemiología

Es una enfermedad que preferentemente afecta a países en desarrollo, la exposición con infección e inmunidad subsiguientes son casi universales durante la infancia; en México, es endémica se sabe que en la edad adulta, 90% a 100% de la población ha desarrollado anticuerpos de tipo IgG contra este virus.

Se transmite de forma casi exclusiva por vía fecal oral, los factores de riesgo incluyen: a) vivir en la misma casa de un paciente con hepatitis (24%); b) actividad homosexual, ya que condiciona la diseminación fecal-bucal del virus a través del contacto bucoanal (11%); c) contacto cercano con niños menores que asisten a guarderías (18%), asilos. Existen otros factores de riesgo que parecen jugar un papel menos importante como son drogadicción, sobre todo si los individuos comparten agujas contaminadas durante la fase prodrómica de la enfermedad, transfusión de productos sanguíneos ya que en 1992 se comunicaron algunos brotes de hepatitis A entre pacientes hemofílicos que recibieron concentrados de factor VIII, así como viajes a otras zonas de alta endemicidad (4%).

Manifestaciones clínicas

El periodo de incubación es de 30 días, con un rango de 15 a 50 días, el cuadro clínico se caracteriza por insuficiencia hepática leve o moderada de menos de 6 meses de evolución, ocasionalmente la hepatitis aguda tiene una duración mayor sin que esto implique mal pronóstico o evolución hacia la cronicidad. Es una enfermedad que generalmente cursa en forma asintomática (un 10% es sintomática en la infancia y hasta 30 a 40% en el adulto), la mayoría de los casos no muestran ictericia, presentando sólo la fase prodrómica con astenia, adinamia, anorexia, pérdida de peso, dolor leve en el cuadrante superior derecho, un cuadro gastrointestinal (en la mitad de los niños infectados hay diarrea la cual es rara en los adultos) o bien un

cuadro similar al de la influenza. Los casos de ictericia inician con un periodo prodrómico que dura de 3 a 4 días, en el que se presentan astenia, adinamia, náusea, vómito, fiebre, pérdida del apetito por el alcohol o cigarro, posteriormente el paciente presenta coluria, acolia e ictericia; cuando estos síntomas aparecen, el resto tienden a disminuir. Hacia la tercera semana de evolución se puede presentar prurito generalizado, que desaparece en unos días, la hepatomegalia es común en este periodo y hasta en un 20% de los casos puede haber esplenomegalia que cede cuando el paciente se recupera de la infección. El tiempo de evolución puede oscilar de 1 a 4 semanas y tiende a ser menor en niños y adultos jóvenes, la gravedad de la alteración aumenta progresivamente con la edad y el tiempo de la infección, la mayoría de los adultos presentan síntomas, en este grupo suele ser una enfermedad de varias semanas de duración con algunos meses de convalecencia, puede ser fatal en particular en personas mayores de 50 años.

Existen manifestaciones clínicas poco frecuentes que incluyen la hepatitis colestásica que se caracteriza por ictericia persistente y datos de colestasis intrahéptica en ausencia de lesión hepatocelular grave.

Otra evolución clínica poco común que se observa en el 6% de los casos es la de una recaída con reaparición de los síntomas y alteración de las pruebas bioquímicas y reaparición de virus en las heces; el tiempo de recuperación es más largo pero el pronóstico es excelente, las manifestaciones extrahepáticas son excepcionales aunque se han reportado meningoencefalitis.

Este tipo de hepatitis no da lugar a portador crónico, cirrosis o carcinoma hepatocelular, la hepatitis fulminante se presenta en el 3%, pero generalmente la hepatitis A es autolimitada, en los niños los casos fatales son menos del 1%, en adultos mayores de 50 años aumenta a 1.1%, la infección concurrente con otros virus también aumenta las posibilidades de mayor gravedad. Se ha descrito también que la hepatitis A puede desencadenar el inicio de hepatitis autoinmunitaria en sujetos genéticamente susceptibles.

A nivel de laboratorio la biometría hemática muestra leucopenia, linfopenia, y neutropenia, especialmente en la fase preictérica, el tiempo de protrombina y proteínas están dentro de límites normales, las bilirrubinas están elevadas a expensas de la directa, las cifras oscilan entre 5 a 6 mg/dL, pero en la hepatitis colestásica la elevación de las bilirrubinas puede alcanzar 25 mg/dL, siempre a expensas de la directa; la elevación de las transaminasas alanino transferasa así como la aspartato aminotransferasa es de alrededor de 5 a 10 veces de lo normal, la fosfatasa alcalina se eleva alcanzando como máximo tres veces su valor normal en suero, la velocidad de sedimentación globular se eleva por lo general en la fase preictérica para luego regresar a los niveles normales, el examen general de orina detecta bilirrubinas antes que existan manifestaciones clínicas.

Serología

El virus de la hepatitis A se elimina en las heces aproximadamente una semana antes del inicio de los síntomas hasta dos semanas después, el diagnóstico se hace detectando en el suero el anticuerpo del tipo IgM contra este virus (anti VHA IgM), positivo en el 99% de los casos al inicio de esta enfermedad, con un pico durante el primer mes y permanece en el suero durante 4 a 6 meses y en ocasiones pueden declinar los valores hasta un año. Cuando disminuyen los niveles de anti VHA-IgM, progresivamente aumentan los títulos de anticuerpo IgG, y éste probablemente persista de por vida; una prueba negativa para la determinación de anticuerpos totales excluye el diagnóstico de infección por hepatitis A.

Cuando existe un segundo episodio de hepatitis A se alteran de nuevo las pruebas inmunoquímicas, el anticuerpo IgM se presenta en títulos altos y los títulos de anticuerpos IgG se hacen crecientes después de la semana 6 de evolución.

Existen varios métodos para determinar los anticuerpos pero se deben utilizar los más sensibles o de tercera generación como el radioinmunoensayo (RIE) o el inmunoensayo enzimático (ELISA). Las alteraciones histológicas de la hepatitis aguda por virus hepatotróficos comparten una imagen morfológica independiente de su agente etiológico, que incluyen degeneración hepatocelular con necrosis focal de las células hepáticas, infiltración de mononucleares (linfocitos y células plasmáticas) en espacios porta y parénquima, proliferación de células de Kupffer y regeneración hepatocelular; las lesiones predominan en el parénquima y afectan todos los lobulillos. Entre estos cambios morfológicos existen algunos que permiten sugerir hepatitis secundaria a virus A como son la necrosis en la zona I del ácino hepático y la colestasis, sin embargo no son exclusivos al virus al que se asocian, y existen otros agentes etiológicos diferentes al virus, como los medicamentos, que pueden generar una imagen indistinguible a la hepatitis viral aguda. La biopsia hepática no está indicada en los casos típicos, sólo debe utilizarse en casos con deterioro progresivo de la función hepática o en el diagnóstico diferencial entre hepatitis aguda y lesiones por fármacos, por obstrucción biliar u otras alteraciones, o cuando exista la duda sobre el agente etiológico.

Tratamiento

No existe tratamiento específico para la hepatitis A aguda típica; el reposo en cama obligado no es esencial para la recuperación clínica completa pero muchos pacientes se encuentran mejor si restringen su actividad física. Algunos autores recomiendan el reposo en cama hasta que se normalicen las pruebas de funcionamiento hepático, la dieta suele ser normal, no hay indicación para dietas altas en carbohidratos y bajas en proteínas, la disminución de grasas es aconsejable cuando haya

intolerancia a éstas; los casos de presentación bifásica y/o hepatitis colestásica deben recibir el mismo tratamiento en la segunda fase de síntomas y elevación de pruebas bioquímicas, es decir reposo en cama hasta que éstas se normalicen y dieta normal o baja en grasas si hay indicación para ello.

Los esteroides están indicados solamente en algunos casos de hepatitis colestásica prolongada.

Profilaxis

Las medidas generales para prevenir la diseminación incluyen lavado cuidadoso de manos antes de preparar alimentos, mejorar la limpieza de las fuentes de agua y manejo adecuado de excretas.

La inmunoglobulina es eficaz siempre que se administre dentro de los 10 a 14 días siguientes a la exposición o antes de ésta, su indicación es contacto con una persona infectada. La dosis recomendada es .02 mL/kg cerca de 2 mL en el periodo previo al riesgo de contraer la infección; si el periodo de peligro excede los tres meses se recomienda .06 mL/kg con un intervalo de 4 a 6 meses, pues la protección sólo dura unos cuantos meses.

En EUA en 1995 se puso a la venta una vacuna contra la hepatitis A, en la actualidad ya se cuenta con esta vacuna en México preparada con antígeno viral inactivado, su eficacia aproximada es de 97% con tres dosis; en adultos las dosis recomendadas son dos, ambas de 1,440 EL U (un mililitro), la vacuna se debe administrar intramuscularmente en el brazo, (deltoides) al inicio. La segunda dosis se debe dar de 6 a 12 meses más tarde, no se conoce con certeza la duración de la inmunidad, se piensa que es por más de 10 años, la vacuna es distribuida bajo el nombre de Havrix.

Se recomienda administrar la vacuna a los siguientes grupos: viajeros a zonas endémicas, niños que asisten a guarderías, trabajadores y residentes de instituciones para retrasados mentales, adictos a drogas intravenosas, quienes manipulan alimentos, homosexuales, pacientes con enfermedades crónicas del hígado, trabajadores de alcantarillado.²⁻⁵

HEPATITIS B

La infección por hepatitis B representa un reto pues se ha calculado que existen 300 millones de portadores crónicos en el mundo. La Organización Mundial de la Salud ha calculado que en el área Latinoamericana y del Caribe se presentan alrededor de 400,000 nuevas infecciones por el virus de la hepatitis B (HBV) cada año; si consideramos que aproximadamente 5-10% de todos los adultos infectados se convertirán en portadores del HBV, habría que aceptar que cada 12 meses hay 20,000 a 40,000 nuevos casos de hepatitis B.

La infección por HBV ocurre en todo el mundo. Alrededor de 45% de la población mundial vive en áreas geográficas

con alta endemicidad (> 8% de la población está crónicamente infectada), 43% en áreas de endemicidad moderada (2 a 7% de la población está crónicamente infectada) y 12% en áreas de baja endemicidad (< 2% crónicamente infectada). México se considera una zona de baja endemicidad.

Desde 1980 el número de casos anuales de hepatitis aguda B informados al Center for Disease Control (CDC) de Atlanta disminuyó aproximadamente 50%, debido básicamente a cambios en el comportamiento de los drogadictos y varones homosexuales y a la vacunación contra hepatitis B.

Virología

El virus de la hepatitis B pertenece a la familia de los hepadnavirus, llamados así por ser hepatotróficos, estar formados de un genoma de DNA y compartir estructura y estrategia replicativa. Es un virus esférico de 42 nm, contiene una molécula de DNA circular con 3,200 bases de longitud. El virus tiene dos componentes, uno externo que expresa al antígeno de superficie (HBsAg) y otro interno que contiene al antígeno central (HBcAg). En la porción central se encuentra el DNA de doble cadena (HBVDNA) y la replicasa o polimerasa viral (DNAP o DNA polimerasa). El HBV-DNA tiene una cadena larga y otra corta. En la cadena larga se encuentra toda la información genómica del virus, la secuencia de genes que codifican las proteínas virales tienen codones de inicio de mensajes y no tienen codones de finalización. Estas consecuencias codifican tanto proteínas estructurales (pre-S, superficie, core) como proteínas de replicación (polimerasa y la proteína X). El antígeno e (Hbe Ag) consiste en una proteína de aproximadamente 15,000 daltones asociada al HBcAg y sintetizada por información nucleotídica (nucleótidos 1814-1901) contenida en la región pre-core (pre-C), que se encuentra al inicio de la región C.

La cápside del HBV está formada de 180 copias de una proteína principal denominada cHB, las partículas centrales del HBV son un potente inmunógeno ya que inducen la producción de títulos elevados de anticuerpos AccHB durante la infección natural por HBV.

El antígeno eHB (AgeHB) se encuentra en la sangre de los portadores del HBV y guarda relación con la viremia masiva, la función de esta proteína aún es desconocida; es una proteína no estructural no necesaria para la infectividad del HBV.

La proteína X es una proteína reguladora que *in vitro* actúa como activadora de la transcripción.

El HBV puede presentar mutaciones las cuales pueden categorizarse en dos grandes grupos: variaciones genéticas de valor incierto, y mutaciones que causan modificaciones específicas en la biología viral; en el segundo grupo se han identificado dos mutaciones principales, modificaciones del HBsAg que pueden alterar el reconocimiento inmunológico del virus, creando mutaciones de escape, y modificaciones de

la región preC del HBV-DNA incapaces de expresar el péptido que regula la secreción del HBcAg.³² En más del 95% de los casos, la mutación pre-C involucra a una base nitrogenada (G-A en el nucleótido 1896 que cambia un codón de triptófano por un codón de alto).

Epidemiología

El HBV está presente en títulos elevados en la sangre y en los exudados de los pacientes con infección aguda o crónica. Se encuentran títulos moderados en semen, secreción vaginal y saliva; otros líquidos corporales que no contienen sangre o suero, como la materia fecal y la orina, no son fuentes de HBV. Las tres principales formas de transmisión son: percutánea (uso de drogas intravenosas, exposición a sangre, líquidos corporales entre los trabajadores de la salud y transfusiones sanguíneas), sexual (heterosexual, homosexual) y madres infectadas (exposición a la sangre de la madre en el momento del parto). La transmisión entre hermanos y otros contactos interfamiliares puede ocurrir a través de lesiones de la piel como eccema, al compartir objetos contaminados con sangre como son cepillos de dientes, navajas de rasurar o piquetes.

Los factores de riesgo en México son fundamentalmente: transmisión sexual, profesionales de la salud, transmisión parenteral. La transmisión de hepatitis B por drogadicción endovenosa y transmisión maternofamiliar es poco frecuente en México.

Se calcula aproximadamente 1% de portadores: antígeno de superficie del virus B positivo en la población general. En grupos de alto riesgo el porcentaje se duplica o triplica.

En los últimos años se ha descrito la aparición de cepas mutantes del virus B, con potencial patogénico diferente al de la cepa "natural". No hay datos estadísticos sobre mutantes del virus B en México.

Manifestaciones clínicas

Hepatitis B aguda: Desde el punto de vista clínico la hepatitis B aguda puede presentarse con un cuadro sintomático similar a cualquier otra forma de hepatitis viral aguda, con manifestaciones vagas; la exploración física hace sospechar la presencia de hepatitis, pero no determinar la etiología precisa.

La fase aguda de la enfermedad pasa inadvertida en el 80% de los pacientes, de hecho la mayoría de los pacientes que llega a la cronicidad desconocen o no recuerdan la fase aguda, sólo se descubre el antecedente con la serología positiva de inmunidad o con las manifestaciones clínicas o serológicas de la hepatitis crónica y la presencia de antecedentes específicos (homosexualidad, drogadicción intravenosa, promiscuidad sexual, contacto con un enfermo, tatuajes).

En el curso de la infección se reconoce un periodo de incubación de 40-140 días, uno clínico (preictérico e ictéri-

co) de 30 a 90 días, y la convalecencia. Las manifestaciones iniciales son semejantes a las descritas en la hepatitis A. Fase preictérica insidiosa con sintomatología vaga o inespecífica: dolor abdominal, febrícula, o fiebre, cefalea, ataque al estado general, fatiga, mialgias, artralgias, hiporexia, náuseas o vómitos, durante esta fase es poco frecuente encontrar datos exploratorios relevantes. Habitualmente dura 7 a 10 días y da paso a la fase ictericia (10 a 20% de todos los casos); en ésta suele disminuir la intensidad de los síntomas generales, pero en algunos pacientes se produce una pérdida de peso moderada (2.5 a 5 kg) que se mantiene durante la fase ictericia. La fase ictericia tiene una duración variable y no predice la evolución última que tendrá el proceso; cabe esperar una recuperación completa tres o cuatro meses después de la ictericia en las tres cuartas partes de los casos no complicados, en el resto de los casos la recuperación puede retardarse. Una proporción sustancial de pacientes con hepatitis B nunca presentan ictericia (80%).

En la exploración física los datos más frecuentes son hepatomegalia, hepatalgia, ictericia, mialgias de extremidades y febrícula, es raro que los síntomas generales se acompañen de fiebre 39 a 40° C, salvo cuando la hepatitis es precedida por un síndrome de tipo enfermedad del suero, es poco frecuente encontrar adenopatía o esplenomegalia (10 a 20%). La presencia de insuficiencia hepática obliga a descartar daño hepático previo. Hay controversia de si los virus B y C puedan tener una acción sinérgica con el alcohol:²⁴ en un estudio realizado en Europa en 70 alcohólicos se reporta que 44% tenían al menos un marcador positivo de hepatitis B y que 15 de ellos eran HBsAg positivos, valores que son significativamente mayores a los del grupo control, en que hay una prevalencia del 27%. Se ha descrito una mayor frecuencia de marcadores de hepatitis B en pacientes con hipertensión portal. Se ha encontrado mediante técnica de PCR en pacientes con cirrosis hepática por alcohol, que hasta un 63% de ellos tienen evidencia de DNA positivo para hepatitis B. Se ha calculado que el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis hepática por alcohol asociada a hepatitis B es de 2.5 veces mayor. Los alcohólicos tienen una menor seroconversión después de la vacunación contra hepatitis B.

La hepatitis fulminante ocurre en menos del 1% de los pacientes y se caracteriza por el desarrollo de insuficiencia hepática severa con encefalopatía hepática, que puede tener una mortalidad de 70 a 80%, la cual varía según la edad. Estos pacientes deben ser tratados en una unidad de cuidados intensivos y, ante la progresión del daño, debe indicarse trasplante hepático, con posibilidad de recurrencia del 100%; se desconocen los factores precipitantes.

Existen durante la fase aguda o durante la fase de cronicidad manifestaciones extrahepáticas en un 5 a 15% tales como exantema, urticaria, serositis, artralgias, artritis, miositis, tenosinovitis, vasculitis y alteraciones renales (glomerulonefri-

tis membranosas y membranoproliferativa); su patogenia es la formación de complejos circulantes (antígeno e, antígeno s, anticuerpos anti s, etc.).

Hepatitis B crónica

La hepatitis crónica por virus B es asintomática en un 80% de los pacientes quienes sólo pueden manifestar astenia; en estadios avanzados se observa náusea, hiporexia, molestias abdominales, coluria o ictericia, o datos de insuficiencia hepática de grado variable.

La hepatitis crónica es un problema clínico frecuente, debe distinguirse de otros tipos de enfermedad crónica o cirrosis hepática, y tampoco muestra un daño histopatológico característico.

La posibilidad de pasar a la cronicidad después de padecer una hepatitis B aguda depende de la edad, el 90 a 95% de los niños (menores de 5 años), y el 5-10% de los adultos desarrollan hepatitis B crónica; la infección neonatal es silente clínicamente pero comporta una probabilidad de 90% de padecer infección crónica, mientras que la infección adquirida en la edad adulta implica un riesgo de paso a la cronicidad de un 1 a 2%. La mayor parte de los pacientes con hepatitis B crónica, sobre todo aquellos que la adquieren en la edad adulta y que cursan con escasa replicación viral, tienen una evolución relativamente benigna: 15 a 20% desarrollan cirrosis hepática. La hepatitis B adquirida en la infancia suele tener una evolución más rápida por lo que la cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular se observan más temprano en la vida.

El síntoma principal en el periodo crónico es la fatiga, también referido como debilidad, cansancio, falta de energía o sencillamente malestar general (90%); con el paso del tiempo y con la declinación de la pruebas de función hepáticas, van apareciendo nuevos síntomas: náusea, vómito, hiporexia, pérdida de peso, molestias abdominales vagas, fiebre, coluria o ictericia y rara vez síntomas relacionados con complicaciones extrahepáticas, entre otros glomerulonefritis membranosa, vasculitis y poliarteritis.

La exploración física puede ser normal, o se pueden detectar hepatomegalia dolorosa o telangiectasias, edema, palmas hepáticas, distribución ginecoide del vello y ginecomastia en hombres, pérdida de peso y deterioro progresivo que sugieren cirrosis hepática. La evolución clínica de la cirrosis hepática secundaria a hepatitis B depende en parte del estadio replicativo del virus (más rápida ante replicación viral antígeno y DNA viral positivo), el agravamiento súbito de una hepatitis B crónica estable sugiere reactivación de la enfermedad (paso de antígeno e negativo a antígeno e positivo) o sobreinfección con antígeno delta (hepatitis D). La descompensación de una cirrosis hepática por virus B sugiere el desarrollo de hepatocarcinoma.

Serología

En la hepatitis aguda B aparecen en la sangre AgsHB, AgeHB y DNA HBV que se incrementan durante varias semanas hasta alcanzar cifras muy altas, aunque no haya manifestaciones de enfermedad; poco antes de que se manifiesten los síntomas, los niveles de DNA del HBV, el Age HB y el AgsHB comienzan a descender. En los casos de resolución el AgeHB desaparece en el curso de seis semanas o antes, el DNA lo hace antes. El AgsHB puede persistir hasta por seis meses, pero en casos en resolución su concentración disminuye en las primeras cuatro semanas. El abcHB total y el de IgM se elevan al comienzo de los síntomas clínicos y alcanzan sus valores máximos durante la fase tardía en que aparece AceHB y por último AcsHB.

En la hepatitis crónica B, se detectan HBsAg, que indica replicación y por tanto riesgo de reactivación; también son detectados IgG anti-HBc, así como títulos bajos de IgM anti-HBc que persiste durante el curso de la enfermedad. En caso de resolución de la infección se detectan IgG anti HBs, IgG anti HBc.

En 1986 se identificaron mutantes HBeAg-negativo en la región del mediterráneo portadores del HBsAg con títulos altos de HBV-DNA y presencia de anti HB negativo. Clínicamente se caracterizaban por ser pacientes con enfermedad avanzada o de curso agresivo y al amplificar con PCR la región pre-C, se descubrió que la mayoría tenían una mutación que los hacía incapaces de sintetizar HBeAg. En la superficie del virus B se encuentran tres proteínas relacionadas: proteínas S (24 kD), pre-S1 (39 kD) y pre S2 (31 kD). Se han identificado otras mutaciones aunque algunas no parecen tener relevancia clínica; la más importante es la encontrada en el aminoácido 145 (glicina por arginina), que produce una reducción en la susceptibilidad del virus a la neutralización por anti-HBs (pobres respondedores a la vacuna o gammaglobulina hiperinmune).

Profilaxis

La primera vacuna de hepatitis B fue usada en EUA en 1982, obtenida de portadores crónicos de HBs, sin embargo dejó de ser utilizada por el riesgo de adquirir HIV. Posteriormente en 1986 mediante ingeniería genética se obtuvo la primera vacuna de DNA recombinante y en 1989 la segunda.

La globulina inmune de hepatitis B se obtiene de plasma de donadores que tienen altos anticuerpos contra hepatitis B, pero negativos para el antígeno y para HIV, el rango de globulina hiperinmune para la hepatitis B tiene un título de anti HBs de 1:100000.

Efectividad clínica: tres dosis de vacuna protegen más del 90% si los niveles de anticuerpos son mayores o igual a 10 mU/mL. En un estudio con homosexuales activos se demostró que

la vacuna previene 80 a 95%; en otros estudios se vio que los anticuerpos se desarrollaron sólo en un 50 a 70% en las personas infectadas con HIV. La respuesta a la vacuna para la hepatitis B se encuentra disminuida en los pacientes con falla renal, enfermedad crónica hepática, diabetes mellitus, obesidad, tabaquismo; se ha observado una mejor respuesta en mujeres, entre los 20 y 29 años. La vacuna de la hepatitis B y la inmunoglobulina HB son efectivas para prevenir infección perinatal, en recién nacidos que nacen de madres portadoras crónicas. La vacuna de Merck Sharp y Smith Kline tienen 20 microgramos por dosis; tres dosis seriadas protegen cuando los niveles de anticuerpos son mayores de 95% en adultos sanos. México no cuenta con gammaglobulina hiperinmune, la vacuna disponible es Engerix B que se obtiene por ingeniería genética y biología molecular, la vacuna ofrece una seroconversión AcSHB en más del 90% y la protección que ofrece es muy buena, la dosis que se recomienda es de 1 mL IM al inicio, a los 30 y a los 180 días, la duración de la prevención varía de cinco a diez años. La vacuna se recomienda preexposición en grupos de infantes, preadolescentes, adultos, jóvenes, adolescentes, personas con riesgo ocupacional, personas con alto riesgo por el estilo de vida, hemofílicos, pacientes en hemodiálisis y cuando existan factores de riesgo ambiental.

En cuanto a profilaxis posexposición se recomienda antes de los 7 días, si ésta es sexual o accidental en adultos y niños, gammaglobulina hiperinmune contra hepatitis B .06 mL por kg de peso más 20 microgramos de vacuna para hepatitis B lo antes posible. Si es perinatal en hijos de madres portadoras crónicas .5 mL/IM más 10 microgramos de vacuna a las 12 horas, la vacuna se aplica intramuscular y en el músculo deltoides.

Como reacción adversa existe fiebre, el embarazo no es una contraindicación absoluta para recibir tanto la vacuna como la inmunoglobulina. Se deben determinar anticuerpos contra HBs al mes y a los 6 meses después de la última dosis de la vacuna. Si no hubo una adecuada respuesta se deberán dar tres dosis de vacuna adicional con un intervalo de uno a tres meses, determinando anticuerpos después de cada dosis; 20% responden a la primera dosis y 50% responden después de la tercera dosis; los individuos que no responden son candidatos a inmunización pasiva con inmunoglobulinas posexposición.

La necesidad de una dosis de refuerzo a largo plazo aún no está establecida. En pacientes con hemodiálisis se recomienda determinar anticuerpos anuales, ya que estos niveles de anticuerpos disminuyen a menos de 10 mU-mL, y el refuerzo produce una pronta anamnesia; la dosis recomendada es de 1 mL IM, ninguna dosis de refuerzo o estudio de anticuerpos es recomendada en personas con inmunidad normal.

Nueva clasificación de la hepatitis crónica

Anteriormente las hepatitis crónicas se clasificaban en hepatitis crónica lobulillar, hepatitis crónica persistente y hepa-

titis crónica activa, clasificación que se basaba en la localización y la extensión de la lesión hepática. La forma más leve eran la persistente y la lobulillar, la más grave se consideraba a la hepatitis crónica activa. Inicialmente se consideró que estas formas tenían un significado pronóstico, se consideraba también que los sujetos en fase replicativa eran portadores de hepatitis crónica activa, y aquellos con fase no replicativa solían presentar hepatitis crónica persistente; sin embargo las categorías histológicas y las establecidas en función del nivel de replicación viral no siempre coincidían, por lo que la actitud terapéutica depende del nivel de replicación viral. La antigua clasificación se sustituyó debido a los avances en las pruebas serológicas y de inmunohistoquímica que permiten identificar el origen de la hepatitis en forma más clara y que también intentan valorar el grado y estadio en que se encuentra la enfermedad, además de no encontrarse relación entre los cuadros histológicos descritos con estos nombres y el pronóstico como se supuso anteriormente.

El propósito de la nueva clasificación es distinguir subgrupos de acuerdo a la actividad de la enfermedad, proveer información pronóstica y criterios para el uso de tratamiento inmunosupresor. Debido a los avances en las técnicas diagnósticas la biopsia hepática es esencial en el diagnóstico y manejo de pacientes con hepatitis crónica.

La hepatitis crónica presenta daño hepatocelular, las lesiones predominan en los espacios porta y el parénquima periportal, y afectan irregularmente los lobulillos hepáticos; la necrosis puede ser focal (alrededor del espacio porta o en zonas pequeñas del lobulillo), en forma de puentes entre espacios porta y venas centrolobulillares, afectan totalmente un lobulillo panlobulillar o panacinar o varios lobulillos vecinos (multilobulillar). La necrosis de numerosos hepatocitos vecinos como los puentes, panlobulillar y la multilobulillar se designan también como necrosis confluyente. Además de los cambios anteriores puede haber regeneración nodular del parénquima, fibrosis portal de intensidad variable o cirrosis.

El diagnóstico de hepatitis crónica debe incluir la etiología, el grado de actividad y la evolución de la lesión. El diagnóstico etiológico se hace mediante marcadores virales, y se puede confirmar con la biopsia hepática por medio de inmunofluorescencia o inmunoperoxidasa. La presencia en hepatocitos de HBs Ag es un indicador de replicación viral activa, especialmente cuando está localizado en el citoplasma de hepatocitos o es abundante; el demostrar el antígeno HVD tisular es más confiable en la sobreinfección que la determinación de anticuerpos HVD en suero. La determinación de HVC en tejido no es un procedimiento diagnóstico de rutina. Mediante el puntaje de Knodell se determina la actividad necrótica inflamatoria observada en la biopsia, y se gradúa de actividad mínima leve, moderada, o intensa, con o sin cirrosis de acuerdo al grado de fibrosis presente: dentro de la nueva clasificación, la hepatitis crónica persistente y la crónica lobular

corresponden al grado mínimo-medio; la hepatitis crónica activa corresponde al grado moderado a severo. En conclusión, se recomienda reemplazar la antigua clasificación de la hepatitis crónica con la clasificación actual que incluye etiología, grado y estado de la enfermedad, a continuación un ejemplo: Hepatitis crónica por virus B con actividad leve, con severa fibrosis.

Tratamiento

El interferón ha dado buenos resultados; debe aplicarse a aquellos pacientes que presentan hepatitis crónica con Ags-HB, DNA HVB o AgeHB positivos, y elevación de transaminasas. La dosis recomendada es de 5 mU diarias por vía subcutánea o 10 mU tres veces por semana durante cuatro meses; la desaparición del AgsHB ocurre un 6% más que en los controles y la pérdida de los marcadores de replicación viral en aproximadamente 20% más. Se recomienda vigilancia de efectos colaterales una vez por semana en el primer mes de tratamiento y, posteriormente, cada cuatro semanas, mediante biometría hemática completa y pruebas de funcionamiento hepático; la biopsia posterior al tratamiento no es indispensable, el mejor método de vigilancia es la determinación de DNA viral. Dentro de los efectos colaterales del interferón se encuentran fatiga, mialgias, cefalea, pérdida de peso, dificultad para la concentración, ansiedad, depresión, irritabilidad, disminución de la cuenta de plaquetas y leucocitos entre otros.⁶⁻⁹

HEPATITIS C

Virología

Denominada anteriormente hepatitis no A-no B, es causada por el virus ARN lineal, que mide 32 nm, con envoltura lipídica, se inactiva con solventes lipídicos, calentamiento, tratamiento con formol, y exposición a luz ultravioleta; es monocatenario, de polaridad positiva, constituido por 9,400 nucleótidos, que posee una única estructura (gen) de lectura abierta que codifica una lipoproteína viral de 3,000 aminoácidos, aproximadamente; se han identificado cinco genotipos distintos aunque todos ellos parecen ser similares desde el punto de vista antigénico, pertenece al tercer género dentro de la familia *flaviviridae*.

El genoma del HCV se compone de una región no codificable adyacente a los genes que codifican las proteínas estructurales (core de la nucleocápside y envoltura viral). Los genes 5' no codificante y del core se conservan en todos los genotipos tienen un papel importante en la replicación, pero la síntesis de las proteínas de la envoltura es codificada por la región hipervariable, que varía entre los diferentes especímenes e incluso en el mismo virus. Esto permite al virus evadirse de los mecanismos inmunitarios del huésped dirigidos contra

las proteínas de envoltura viral. El extremo 3' del genoma contiene los genes de las proteínas no estructurales (NS) 1 a 5.

El grado de variabilidad no es homogéneo; dentro de todo el genoma generalmente se conservan el área 5', y las secuencias de aminoácidos de los productos codificados por los genes del núcleo, así como NS3 y NS4. Por el contrario las glucoproteínas de la envoltura codificada por los genes E1 y E2/NS1 y las proteínas codificadas por los genes NS2 y NS5 muestran una gran variabilidad entre los distintos virus que se han aislado.

Esta distribución segmentaria de la heterogeneidad en el genoma del HCV posiblemente se deba a las diferencias existentes entre los genes que codifican las proteínas esenciales para la replicación del virus –que toleran pocas mutaciones– y los genes de la envoltura en donde la presión inmunológica del huésped puede dar lugar a una evolución rápida.

En México se ha informado que el genotipo predominante es el 1-b. El VHC suele circular en concentraciones muy bajas, por tanto no se han podido visualizar partículas virales. Al parecer, el HVC se replica lo mismo que otro flavivirus por medio de una cadena negativa de RNA intermediario.

Epidemiología

Es la principal causa de hepatitis postransfusional y el motivo de 20 a 50% de los casos de hepatitis viral aguda esporádica, su prevalencia se desconoce. En el mundo industrializado se estima que entre .5 a 1.5% de los donantes de sangre son antiHCV positivos, porcentajes similares a los informados en una población de donantes mexicanos (.7%); la principal vía de transmisión es percutánea, aunque el contacto sexual y familiar tienen cierta importancia.

Los factores de riesgo identificados en México son: transfusión sanguínea y derivados (70%), esporádica (25%), el 5% restante se divide entre trabajadores de la salud, contactos sexuales y del medio familiar, transmisión materno filial (0 a 13%); se comenta que la transmisión sólo ocurre cuando las madres tienen un título de 10 copias del genoma por mililitro, trasplante de órganos, punciones contaminadas (3 a 10%), drogadicción endovenosa y otros grupos no identificados.

Estudios realizados entre los trabajadores de la salud mostraron una prevalencia de anticuerpos de alrededor del 1%; entre los pacientes con diálisis varía de 10 a 30%, lo que al parecer depende de los años en diálisis y es independiente de los antecedentes de transfusiones, es causa de 70% de los casos de hepatitis aguda en pacientes hemodializados. En México la prevalencia de anticuerpos en donadores de sangre es de .8%.

Cuadro clínico

La infección aguda con virus de la hepatitis C es clínicamente silenciosa en cerca del 95% de los individuos infecta-

dos, el pico de aminotransferasas generalmente es bajo (entre 200-600 UI) y sólo 5% manifiestan ictericia. El riesgo de insuficiencia hepática fulminante con hepatitis C aguda es menos del 1%, el 80% de los pacientes de hepatitis aguda progresan a la cronicidad, la cual suele ser asintomática o cursar sólo con fatiga; en etapas avanzadas se manifiesta como síndrome icterico, astenia, adinamia, hiporexia y más raramente con manifestaciones clínicas extrahepáticas. El 20% de pacientes con hepatitis crónica progresan a cirrosis hepática dentro de los primeros cinco años después del diagnóstico, se ha descrito el desarrollo de carcinoma hepatocelular una vez que la cirrosis se establece, 9% presenta evidencia clínica de hipertensión portal a los 15 años.

Una característica de la hepatitis C es la fluctuación de las aminotransaminasas con varios picos de elevación que pueden persistir elevados o normalizarse por completo, no existe inmunidad protectora para el virus, en etapas avanzadas se presenta hipoalbuminemia e hipocolesterolemia, así como cambios en la biometría hemática relacionados con el hipersplenismo.

Se ha observado que el intervalo medio que transcurre entre una transfusión y la hepatitis crónica sintomática, cirrosis hepática o carcinoma hepatocelular es de 10, 21 y 29 años respectivamente; la probabilidad de resolución espontánea es prácticamente nula (47%).

Diagnóstico

Aunque el virus de la hepatitis C aún no se ha visualizado, su existencia se sospechó desde los años 70. En 1989 se estableció la prueba para determinar el anticuerpo a HCV (anti HCV), pero las primeras pruebas carecían de sensibilidad y especificidad. Las pruebas de segunda generación (ELISA II y RIBA II) tienen excelente sensibilidad y especificidad. La diferencia básica entre las pruebas de primera y segunda generación es el número de antígenos virales utilizados.

Un inmunoensayo de tercera generación está en venta en ciertos países, la prueba incluye todos los antígenos virales de la prueba de segunda generación, y un nuevo antígeno de la región NS5 y se ha observado que tiene mayor sensibilidad que el inmunoensayo de segunda generación.

El RIBA II incluye los dos antígenos originales C33-cy y c22-3. Los antígenos virales son inmovilizados en un medio de nitrocelulosa; la positividad se manifiesta con dos o más bandas oscuras, si sólo una banda aparece, la prueba se denomina "incierto", la intensidad de las bandas es de 1 (+) a 4 (+). La posibilidad de detectar el RNA del virus ha permitido entender mejor la patogenia de esta enfermedad viral.

La hepatitis C comprende un grupo de varias cepas virales, que pertenecen a un grupo mayor, el cual se subdivide en subtipos. Los genotipos del HCV tienen importancia clínica, se sabe que el subtipo Ib es resistente al tratamiento con antivirales.

El diagnóstico de hepatitis crónica C se hace mediante la prueba de ELISA de segunda generación. Esta prueba es la que más se utiliza en la actualidad y detecta la presencia de anticuerpo a las cuatro semanas después de la inoculación, con una sensibilidad y una especificidad de 82%.

La prueba de RIBA tiene una sensibilidad y especificidad mayor del 95%.

El RNA del virus de la hepatitis C puede ser detectado en el suero una o dos semanas después de la transfusión, se encuentra en forma transitoria en la hepatitis aguda y de manera indefinida durante la hepatitis crónica. Esta prueba permite diagnosticar con mayor certeza la transmisión vertical del HCV, así como la respuesta al tratamiento antiviral.

Se ha informado la visualización de partículas virales en tejidos de pacientes con hepatitis no A no B, la presencia de partículas del antígeno viral en el citoplasma es un hallazgo muy temprano de la enfermedad, pero aún requiere verificación.

El diagnóstico de hepatitis crónica se establece mediante biopsia hepática, la cual establece los grados de actividad por el puntaje de la clasificación histológica de Knodell, así como el grado de fibrosis. Los hallazgos histopatológicos encontrados en la hepatitis crónica C son esteatosis, nódulos linfoides, y colangitis crónica.

Tratamiento

El fármaco que mejor resultado muestra es el interferón alfa, el cual debe considerarse en aquellos pacientes con evidencia serológica de anticuerpo contra el virus de la hepatitis C vinculada con elevación persistente de aminotransferasas y biopsia compatible con hepatitis crónica.

La dosis es de tres millones subcutánea tres veces por semana por un mínimo de tres meses, 50% alcanza respuesta completa, al suspender el interferón existe recaída del 50%, sólo se ha observado respuesta sostenida en un 20% de los casos.

Los factores de falta de respuesta al interferón son enfermedad de larga evolución, niveles altos de RNA, lesión histológica grave, genotipo II/b, niveles bajos de ALT. Está aún en investigación la terapia combinada rivabidina e interferón alfa.¹⁰⁻¹⁴

HEPATITIS DELTA

El virus de la hepatitis D es un virus defectuoso, de tipo RNA que solamente se replica en hospederos que simultáneamente están infectados por virus de la hepatitis B, el virión es una partícula esférica de 36 nm compuesta por una capa de lipoproteína. Dentro de la cubierta está la estructura de la nucleocápside de forma esférica, tiene 18 nm de diámetro, el genoma del VHD es una molécula de RNA de 1.7 Kb, la nu-

cleocápside contiene el antígeno D (AgD) que se puede liberar con tratamientos detergentes. El AgD está compuesto por dos especies de proteínas, una de 24 y otra de 27 Kda, idénticas excepto porque la grande contiene una extensión de 19 aminoácidos en la terminal de carboxilo; tienen funciones diferentes: el antígeno D pequeño activa la replicación del RNA-VHD mientras que el grande la inhibe, pero participa en el ensamblaje de partículas del VHD.³⁰

Se ha demostrado que las partículas de VHD en el suero de pacientes contienen ambas formas de AgD: en el hígado durante 4 semanas aproximadamente, y en el suero por un periodo más corto, lo que se correlaciona con la gravedad del daño hepático; en la hepatitis aguda no complicada el VHD se expresa en el hígado por un periodo más corto (1 a 2 semanas).

En la sobreinfección por VHD, el AgD se presenta en el suero en la etapa preclínica o muy temprano, cuando aparecen los síntomas, por lo que puede pasar inadvertido; en la hepatitis crónica la expresión del antígeno D en el tejido hepático, persiste durante varios meses.

Mecanismos de patogenicidad del virus Delta:

Son dos los mecanismos de patogenicidad: uno es el efecto citopático del AgD o la replicación del RNA VHD por competir con la transcripción de genes celulares interfiriendo con las funciones celulares normales. El genoma del HVD utiliza las funciones de cooperación del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B e inhibe la síntesis del genoma del VHB y sus productos.

Tipo de infección

La transmisión del virus HVD está relacionada con la del virus cooperador; cuando la infección es de novo con el HVB y HVD, recibe el nombre de coinfección, si el sujeto era portador de VHB y se infecta con HVD se habla de sobreinfección.

El diagnóstico clínico de infección se hace con la detección de anticuerpos séricos del tipo IgM o IgG.

Cuadro clínico

Habitualmente el cuadro es una hepatitis icterica, de características similares a las de la hepatitis B pero con un curso bifásico en la evolución de las aminotransferasas. En caso de sobreinfección de un portador asintomático de AgsHB, el cuadro se presenta como una hepatitis no A no B intercurrente y en portadores crónicos de hepatitis B como una exacerbación de la enfermedad, y cirrosis hepática. La sobreinfección con HVD en un portador asintomático de AgsHB tiende a evolucionar hacia la cronicidad, y con frecuencia da lugar a un curso fulminante.

Puede haber interacción entre el VHD y el virus de la hepatitis C, ambos son capaces de inhibir la replicación de VHB, la replicación puede ser inhibida por el VHC en pacientes portadores crónicos del VHB.

Diagnóstico

Debe sospecharse en un individuo portador de AgsHB que muestra alteraciones bruscas de las aminotransferasas, o exacerbación de enfermedad, en individuos que viven en zonas endémicas y no endémicas que presenten cuadro clínico de hepatitis viral con un curso clínico bifásico en las aminotransferasas.

El diagnóstico debe establecerse con marcadores serológicos que muestran IgM-antiHD. El IgG anti HD no es un anticuerpo protector y persiste en la infección crónica. Demostrar RNA viral intrahepático mediante la prueba de PCR.

Tratamiento

El interferón es la única alternativa terapéutica, se recomienda dosis de 5 millones tres veces por semana durante 12 meses, la desaparición del AGHD en el tejido hepático, la negativización del AgsHB o ambas al finalizar el tratamiento, son indicativos de suspensión del interferón, aunque existe un gran porcentaje de recaídas. Los efectos colaterales son los anteriormente mencionados.

Prevención

Inmunización activa contra virus de la hepatitis B, ya que sin la presencia de este virus no existe infección por el virus Delta.¹⁵⁻¹⁷

HEPATITIS E

La hepatitis E es un padecimiento similar a la hepatitis A. Se sabe que el virus de la hepatitis E pertenece a la familia de los Picornavirus, aunque también se ha considerado clasificarlo dentro de una nueva familia: Herpesvirus.

El virus de la hepatitis E es extremadamente lábil, no tolera altas concentraciones de sal, su tamaño es de 32 a 34 nm de diámetro, se visualiza únicamente con microscopio inmunoelectrónico, su forma esférica, con picos visibles, en la superficie del mismo, aunque se han encontrado partículas de virus de tamaño más pequeño, 27 a 32 nm, que se asocian a algunos casos de esta enfermedad. Tiene coeficiente de sedimentación de 185 S, densidad boyante de 1.29 g/mL con un genoma único de RNA poliadenizado de 7.5 Kb.

Epidemiología

Se considera un problema de salud pública en todo el mundo, la morbilidad y la mortalidad son significativas, ya que

afecta a un gran número de personas principalmente adultos jóvenes, tiene alta letalidad en embarazadas y se han identificado brotes aislados en países asiáticos, africanos y americanos; el primer brote identificado se presentó en la India en 1955 con 29 mil casos en que la transmisión fue por agua contaminada. Otro caso clásico fue en las localidades de Huiztililla, y Marcelino Rodríguez al sur de México, se identificaron dos brotes con una tasa de ataque de 5 y 6 por ciento. Los brotes epidémicos tienden a ubicarse más en países tropicales, durante los meses de mayor precipitación pluvial.

Los casos esporádicos se han identificado principalmente en países en desarrollo y entre turistas, que han visitado áreas geográficas endémicas. Las condiciones que favorecen la infección por virus de la hepatitis E son similares a las descritas para la hepatitis A. La hepatitis E se observa principalmente en jóvenes (15 a 40 años de edad) lo que hace pensar en la ocurrencia de estadios subclínicos en individuos más jóvenes. La tasa de mortalidad es baja, no hay evolución hacia formas crónicas y no se han reportado casos de cirrosis asociadas. En mujeres embarazadas la mortalidad es mayor de 20%, dado el desarrollo de formas graves o fulminantes. En México se han observado prevalencias en población general que fluctúan alrededor del 8%.

Cuadro clínico

El mecanismo de transmisión es fecal oral, sus síntomas y el examen físico son similares a los descritos en hepatitis aguda icterica provocada por el virus de la hepatitis A y B.

El periodo de incubación dura como promedio 30 y 40 días y se inicia con síntomas de malestar general, hiporexia, molestias abdominales y fiebre; este periodo preictérico tiene una duración promedio de 5 días y es seguido por la aparición de coluria e ictericia, la fiebre y los síntomas digestivos desaparecen con la aparición de la ictericia, la cual llega a su máxima intensidad y hace pico entre 5 a 15 días; el prurito puede ser intenso, la ictericia desaparece en 5 semanas y en algunos casos pueden persistir trastornos abdominales durante 2 a 4 semanas más en el periodo posictérico.

Al examen físico la esplenomegalia es poco frecuente, la hepatomegalia se halla en el 60% de los pacientes en la fase preictérica y en la mayoría de los enfermos en fase icterica.

El laboratorio muestra cifras de bilirrubinas que oscilan entre 2 y 20 mg, las transaminasas sólo se elevan en forma moderada siendo las cifras de alanino aminotransferasas mayores que las de aspartato.

Se han descrito una variedad de formas clínicas de presentación: hepatitis aguda icterica, hepatitis aguda anictérica, hepatitis fulminante y hepatitis aguda asociada a insuficiencia hepática fulminante, pero después del cuadro agudo de hepatitis E, la regeneración hepática es completa sin secuelas y no se han detectado viremia persistente ni de hepatitis crónica.

El porcentaje de hepatitis fulminante por virus E es muy elevado en mujeres embarazadas con cifras que van desde 10 a 39%, la mayor parte en el tercer trimestre, la cifra promedio de mortalidad es de 20%, causada por insuficiencia hepática y coagulación intravascular diseminada. No se sabe por qué el virus de la hepatitis E tiene mayor predilección por las mujeres embarazadas ni los mecanismos que determinan la mayor gravedad en estas pacientes.

El estudio histológico muestra colestasis con dilatación de los conductos biliares y tapones biliares, así como disposición del hepatocito en forma de rosetas conteniendo bilis y semejando conductos biliares embrionarios. En casos fatales se encontró necrosis masiva abarcando gran parte del lobulillo.

Diagnóstico serológico

La enfermedad puede detectarse mediante análisis de materia fecal, suero o hígado con técnicas sólo al alcance de los laboratorios de investigación. Se ha identificado RNA HEV, detectable al comienzo del cuadro clínico y que desaparece en 10 días. En un estudio realizado al infectar a un voluntario se pudo detectar la presencia del virus E en el suero antes de que aparecieran las manifestaciones clínicas, por lo cual se ha sugerido que en las áreas endémicas la transmisión esporádica del virus E puede también ocurrir por vía parenteral o por transfusiones.

Estudios realizados en áreas donde la hepatitis E es endémica, han demostrado que un número importante de las hepatitis agudas de aparición esporádica, tanto en niños como en adultos, son provocados por el virus E. Los únicos brotes que han ocurrido en América son en 1986 en México. En un estudio de seroprevalencia realizado en estudiantes de medicina en la ciudad de México no se detectaron anticuerpos anti-VHE en ninguna de las 200 muestras examinadas; en otros países se han detectado anticuerpos contra la hepatitis E hasta en un 36% lo cual indica que la hepatitis E está presente en América y que debe ser la causa de un número aún no bien precisado de hepatitis esporádicas.

Tratamiento

No existe ninguna modalidad terapéutica que haya demostrado utilidad para esta infección, las pacientes embarazadas deberán vigilarse estrechamente por el desarrollo de formas graves o fulminantes de la enfermedad.^{18,19}

HEPATITIS F

En países desarrollados, aproximadamente del 4 al 5% de las hepatitis adquiridas no tienen etiología viral específica y se presupone la existencia de otros agentes productores. En la literatura médica se utilizan diversos nombres para señalar a estos virus: hepatitis F, hepatitis no A-E o el de hepatitis no

A, no B, no C, no D, no E. El cuadro clínico es indistinguible de otras hepatitis conocidas y por el momento no hay un patrón epidemiológico o grupo de alto riesgo identificado.

La frecuencia de hepatitis postransfusional por virus X sugieren que la elevación de aminotransferasas, inespecífica, es difícilmente atribuible a algún agente viral. Muchos casos de hepatitis fulminante o de anemia aplásica asociada a hepatitis aguda no tienen etiología precisa y no corresponden a formas virales conocidas. Aproximadamente 15% de las hepatitis crónicas han sido catalogadas como criptogénicas y por ende ser candidatas a ser producidas por virus, suelen seguir un curso clínico similar a las formas crónicas virales habituales, terminando en cirrosis hepática y siendo candidatas a transplante hepático.²⁰

HEPATITIS G

Se trata de un RNA virus (HGV) de polaridad positiva, cuya secuencia de nucleótidos ha sido completamente determinada. Los virus más relacionados son los flavivirus, el virus C y los recientemente descritos GBVA, GBVB, el virus HGV se ha descrito como un nuevo virus de la familia flaviviridae. Su prevalencia es de 1 a 2% en población sana de donadores voluntarios de sangre, este agente debe ser considerado en el diagnóstico diferencial de hepatopatías crónicas y agudas de etiología desconocida, ya que en un estudio reciente se encontró un 90% de HGV RNA en una población de pacientes con hepatopatía criptogénica.

La infección se encuentra en proceso de caracterización, en México no hay reportes de frecuencia o incidencia de la infección por este virus.

En Japón el HGV-RNA no fue detectado en hepatitis aguda esporádica, pero fue positivo en cerca del 3% de casos con hepatitis no A, no-E crónica. Se encontró coinfectado o superinfectado en 9 a 15% de hepatitis C y 5% de hepatitis B y en un .9% de donadores de sangre. El virus G ha sido encontrado en pacientes en el periodo pretransplante hepático.

Frecuentemente se asocia a hepatitis C y en menor frecuencia a hepatitis B: se detecta en laboratorios de investigación con anticuerpos anti-HGV o con HGV-RNA. La hepatitis por virus G tiene escasa repercusión clínica, se encuentra en fase de caracterización, no se ha determinado con precisión si existe una fase crónica, no hay recomendación terapéutica en la actualidad.²¹

Referencias

1. Marcus EL, Tur-Kaspa-R. Viral hepatitis in older adults. *J-Am-Geriatric-Soc* 1997; 45: 755-63.
2. Yotsuyanagi H, Koike K, Yaduda K et al. Prolonged fecal excretion of hepatitis A virus in adult patients with hepatitis A as determined by polymerase chain reaction. *Hepatology* 1996; 24: 10-13.
3. Fujiwara K, Yokosuka O, Ehata T et al. Frequent detection of hepatitis A viral RNA in serum during the early convalescent phase of acute hepatitis A. *Hepatology* 1997; 26: 1634-39.
4. Manucci PM, Gdovin S, Gringeri A et al. Transmission of hepatitis A to patients with hemophilia by factor VIII concentrates treated with organic solvent and detergent to inactivate viruses. *Am Intern Med* 1993; 120: 1-7.
5. Koff-RS. Hepatitis A. *Lancet* 1998; 30: 1643-1649.
6. Lan JYN, Wright TL. Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1995; 1335: 40.
7. Moradpour D, Wands JR. Understanding hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1995; 1335: 40.
8. Niederau C, Heintges T, Lange S et al. Long term follow up of HBeAg-positive patients treated with interferon alpha for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996; 334: 1422-7.
9. Lee WM. Medical progress. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 337: 1733-1745.
10. Kelen GD, Green MB, Purcell RH et al. Hepatitis B and C in emergency department patients. *N Engl J Med* 1992; 326: 1399-1404.
11. Tong MJ, El-Farra NS, Keikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated C.N. *Engl J Med* 1995; 332: 1463-66.
12. Silini E, Bottelli R, Asti M et al. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis a case-control study. *Gastroenterology* 1996; 111: 199-205.
13. Chemello L, Cavalletto L, Casarin C et al. Persistent hepatitis C viremia predicts late relapse after sustained response to interferon-alpha in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1996; 124: 1058-60.
14. Di Bisceglie AM. Hepatitis C. *Lancet* 1998; 351-9099: 351-355.
15. Knodell RG, Isaak KG, Black WC et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431-5.
16. Davis GL, Balart LA, Schiff ER et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha a multicenter randomized, controlled trial. *N Engl J Med* 1989; 321: 1501-6.
17. Farci P, Mandas A, Coiana A et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alpha-2a. *N Engl J Med* 1994; 330-2: 88-94.
18. Krawczynsky K. Hepatitis E. *Hepatology* 1993; 17: 932-941.
19. Kwo P, Schiauder G, Carpenter H. Acute hepatitis in Hong Kong. *Br-J-Hosp-Med* 1997; 58-4: 166-9.
20. Leung-NW. Viral hepatitis is the most common form of acute chronic hepatitis in Hong Kong. *Br-J-Hosp Med* 1997; 58-4: 166-9.
21. Alter HJ, Nakatsuji Y, Melpoder J. The incidence of transfusion associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. *N Engl J Med* 1997; 336-11: 747-754.