

LA HEPATITIS VIRAL HUMANA: UN CONSTANTE DESAFIO

*Dr. Luis Alfredo Carrillo Mancero

**Dr. Max Ontaneda Pólit

La Hepatitis Viral es, en el hombre, una enfermedad infecciosa generalizada en la que la participación hepática es común pero no uniforme. Las manifestaciones clínicas abarcan un amplio espectro que se extienden desde la viremia, los trastornos gastrointestinales, hemáticos, renales, respiratorios etc., hasta las alteraciones hepáticas más acentuadas que pueden ocasionar la muerte. Es recomendable mantener el concepto de que se trata de una enfermedad predominantemente hepática, inflamatoria, necrosante, generalizada a todo el parénquima del hígado, con el objeto de conservar su individualidad clínica.

ETIOLOGIA.—Se ha demostrado que la Hepatitis en el hombre puede ser producida por algunas variedades de virus. (1) Efectivamente los más conocidos son: 1.—El virus de la rubéola. 2.— El de Herpes Simple. 3.—El de la Mononucleosis infecciosa. 4.— El de la Fiebre Amarilla. 5.—El citomegalovirus. 6.—El de la varicela. 7.—Las dos clases de virus típicamente hepatotropos designados con las letras A y B. 8.— Un virus que siendo también hepatotropo no es ni A ni B y que se le ha

designado la letra C, habiéndosele encontrado en una endemia en Costa Rica.

De esto se desprende que no solamente existen muchos virus conocidos que pueden provocar esta enfermedad, sino que actualmente existe un tercer tipo de virus hepatotropo, el C, que aún parece encontrarse en la penumbra de su conocimiento.

SINONIMIA La Organización Mundial de la Salud recomendó que se utilizarán las letras A y B para la designación de los clásicos virus hepatotropos. No obstante, se utilizan también las siglas H. I., para la Hepatitis producida por el virus A, y H. S. para la ocasionada por el B. Pero como para agregar más complejidad al problema Krugman y Gilles en 1970 (2) acuñaron las siglas MS-1 para el virus A y MS-2 para el virus B.

EPIDEMIOLOGIA.— Enfermedad universal como pocas, la Hepatitis viral

* Jefe de la Cátedra de Gastroenterología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central. Gastroenterólogo del Hospital «Carlos Andrade Marín» del IESS.

** Jefe del Departamento de Medicina y Jefe de Gastroenterología del Hospital «Carlos Andrade Marín» del IESS.

no respeta ni las más brillantes condiciones de saneamiento ambiental; basta con citar el hecho de que en los Estados Unidos, Inglaterra, Francia o Suecia continúa siendo un problema gastroenterológico e infectológico de actualidad.

El virus A se transmite preferentemente por la vía fecal-oral. Sin embargo, siempre existe la posibilidad de que también lo haga por la parenteral, cuando las excretas del paciente hayan podido contaminar el respectivo material, sobre todo en áreas hospitalarias. Este virus se encuentra presente en la sangre y en las heces durante el período de incubación y durante la primera semana de la ictericia. En casos aislados se ha comprobado su presencia aún 120 días después de la ictericia. Por otro lado, Feistone y colab. en 1973 (3) han encontrado una partícula semejante a un virus de 27 nanómetros de diámetro, mediante el microscopio electrónico, en las heces de estos pacientes durante la fase aguda de la enfermedad. Estas partículas tienden a desaparecer a medida que el paciente se acerca al acmé de la ictericia. Esta partícula fue específicamente aglutinable por el suero de convalecientes.

En cuanto al virus B, hasta hace poco se creía que sólo podía transmitirse por la vía parenteral, principalmente en la sangre o suero de pacientes o portadores, por lo cual esta forma de Hepatitis recibió el nombre de sérica. Pero, posteriores y recientes estudios epidemiológicos han demostrado que también puede transmitirse por otras vías que lo vuelven más peligroso desde el punto de vista del riesgo del contagio. En

efecto, el antígeno representativo de este virus HB AG ha sido encontrado en la saliva, en la leche materna, en las secreciones genitales, en las secreciones nasofaríngeas y dudosamente en las heces de enfermos y de portadores sanos.

SANGRE.— Muy pequeñas cantidades de sangre infectada con virus B bastan para transmitir la hepatitis por vía parenteral. Barker y colab. (4) demostraron que la inoculación de un mililitro de una dilución de 10^{-4} de plasma HBsAG positivo podía causar hepatitis clínicamente demostrable. Esto demuestra la amplia variedad de modos de transmisión parenteral que pueden ocurrir. Y aún se afirma que en ausencia de HBsAG detectable, todavía no se puede estar seguro de excluir la presencia de virus B en la sangre. Hoofnagle y colab. (5) detectaron anticuerpo anti-HBcAG en donadores de sangre negativos para el HBsAG.

Saliva. Villarejos y Colab., (6) utilizando el radioinmunoensayo, detectaron la presencia de HBsAG en la saliva del 76% de pacientes con hepatitis aguda B. El antígeno fue detectado primariamente durante las dos o tres primeras semanas después de la iniciación de los síntomas, para desaparecer luego no obstante que todavía estaba presente en el suero. El HBsAG fue encontrado en la saliva del 86% de portadores. Estos hallazgos ponen de manifiesto que presumiblemente la saliva es uno de los más frecuentes vehículos de transmisión por vía no parenteral. De este modo se ha supuesto que los contactos bucales, el instrumental odontológico y los juguetes que los niños se llevan a la

boca pueden constituir otras tantas formas de transmisión.

Secreciones Nasofaríngeas.— Los mismos autores han encontrado por radioinmunoensayo que el HBsAG se encontraba presente en el 43% de 40 especímenes tomados de estas regiones en sujetos HBsAG positivos. Esto involucra la posibilidad de la transmisión por vía aérea debido a su diseminación por las gotas de estas secreciones lanzadas al ambiente por estos individuos en diversas circunstancias.

Semen.— Heathcote, Sherlock y colab. (7) encontraron que en 10 de 19 muestras de semen de hombres HBsAG positivos se hallaba presente también el antígeno, y los 10 tenían también positividad en su saliva.

Orina.— Del mismo modo se ha comprobado su presencia y se piensa que particularmente en sujetos con incontinencia urinaria puede constituir otro modo potencial de transmisión. (6, 7)

Heces.— La presencia de HBsAG en las heces no ha sido inequívocamente establecida, y en todo caso parece que constituye la ruta menos probable para la infección.

Recientemente se especula sobre la posibilidad de que los mosquitos de hábitos hematófagos pueden ser los vectores del virus, cuando luego de succionar la sangre de un portador lo hacen con un sano (8).

En cualquier caso está demostrado ya que la transmisión de este virus puede hacerse por diferentes vías, distintas a la clásicamente considerada o sea la parenteral. Se pone de manifiesto, igualmente, que mucho más que en el caso de la hepatitis A, los contactos persona-

les de todo tipo constituyen un riesgo muy alto cuando está de por medio la presencia del virus B en un sujeto sano o enfermo. En diversos trabajos conducidos por Sherlock y colab. (7) y Fullford (9) se demostró que la promiscuidad, la prostitución y el homosexualismo contribuían a incrementar la transmisión de este virus. Especial mención se hace a los grupos de drogadictos, en que además de cumplirse estas condiciones epidemiológicas se suma el uso de jeringuillas no esterilizadas para el consumo de drogas.

Los trabajos de Rosemberg (10) y de otros autores llaman clamorosamente la atención sobre el alto riesgo reinante en el ambiente médico, en el que el cirujano, el laboratorista y en general todo el personal está expuesto a entrar en contacto con la sangre o con otras secreciones de pacientes portadores.

ANTIGENOS.— El conocimiento de toda esta complicada epidemiología relacionada especialmente con el virus B, ha sido posible por el descubrimiento de los antígenos y anticuerpos correspondientes.

Correspondió a Blumberg en 1964 (11) el descubrimiento del antígeno que inicialmente se llamó "Antígeno Australia", por haberlo encontrado en la sangre de aborígenes australianos, en quienes este autor se encontraba estudiando problemas de carácter hematológico. Posteriormente se anotó la presencia reiterada de este antígeno en la sangre de pacientes con la llamada "hepatitis sérica" y en quienes habían recibido transfusiones múltiples. Pero fue hasta 1968 en que Prince (12) confirmó definitivamente la asociación de es-

te antígeno con la hepatitis, por lo que se le comenzó a llamar antígeno asociado a la hepatitis (H.A.A.). A continuación se estableció definitivamente que sólo se encontraba en los casos de Hepatitis B, por lo que se le asignó las siglas HB AG, o sea antígeno de la hepatitis B.

Almeida, Rubenstein y Stott en 1971, (13) utilizando el microscopio electrónico, lograron identificar las características morfológicas del antígeno Australia. Efectivamente, encontraron que éste se encontraba constituido por tres clases de partículas: esféricas de 200 Amstrongs de diámetro, alargadas de 200 por 300 Amstrongs y otras redondeadas y muy grandes de 420 a 440 Amstrongs de diámetro que presentaban la particularidad de estar constituidas por dos porciones: una central, a manera de núcleo, rodeado de una especie de cápsula. Esta última partícula fue estudiada exhaustivamente por Dane (14), quien en 1972 explicó su verdadera estructura y sus características antigénicas. Desde entonces se la conoce con el nombre de "Partícula de Dane".

El análisis minucioso del comportamiento antigénico de estas partículas, demostró que existía una diferencia sustancial entre las partículas redondeadas simples, las alargadas y la cápsula de la Partícula de Dane, en relación con el núcleo de la misma. O sea que el HB AG se descompuso en dos antígenos: el llamado antígeno de superficie HBsAG que está constituido por las partículas de 200 Amstrongs, redondas y largas y por la cubierta o cápsula de la partícula de Dane, y el

antígeno de núcleo (Core) HBcAG. Finalmente se estableció que, como era de esperarse, cada uno tenía su anticuerpo: anti-HBsAG y anti-HBcAG respectivamente.

Le Bouvier, en 1972 (15), encontró, por otro lado, que el antígeno Australia tenía subtipos serológicos correspondientes a determinantes antigénicos. Logró detectar tres determinantes a los que llamó "a", "b" y "c". Los dos últimos no han vuelto a ser identificados. El mismo autor encontró que el determinante antigénico "a" tenía especificidades adicionales, encontrado tres de ellas a las llamó "d", "y", y "x". Esta última se encuentra solamente en las muestras procedentes de chimpancés, por lo que sería un determinante específico de especie. Por consiguiente, en humanos se han determinado solamente los subtipos "ay" y "ad". Desde el punto de vista clínico y epidemiológico este hecho tiene suma importancia, ya que se ha encontrado que el subtipo serológico "ay" está presente en los sujetos durante la etapa aguda de la enfermedad, en ciertos enfermos crónicos del hígado y en los drogadictos; en tanto que el subtipo "ad" es exclusivo de los portadores.

Recientemente se ha encontrado un nuevo sistema antígeno-anticuerpo que ha sido designado con la letra "e" (16), inmunológicamente distinto del AB AG, pero que está presente en los sujetos HBsAG positivos. Parece ser que tiene un valor especialmente pronóstico, ya que posiblemente este antígeno se encuentra presente en los casos de hepatitis crónica y/o cirrosis, antes que en los casos agudos.

Con respecto a la hepatitis A, los estudios no han tenido la misma suerte. Del Prete y colab. (17) encontraron en la sangre de sujetos con hepatitis A, en una epidemia en la ciudad de Milán, un antígeno que lo llamaron "Antígeno Milán" y que pareció, inicialmente, ser privativo de la hepatitis A. Pero estudios posteriores han demostrado que se trata de un complejo lipoproteico que no tiene ninguna especificidad y que se halla presente también en otros padecimientos. Por lo tanto este antígeno no tiene ningún significado en relación con el virus A. Quedan, por consiguiente, los hallazgos de Feistone que inducirían a aceptar la existencia del HA AG (3).

PRESENTE Y FUTURO DEL PROBLEMA.— Gigantescos esfuerzos y recursos están dedicados en el presente y deberán canalizarse para el futuro inmediato y mediano en los siguientes sentidos:

- 1.—Nuevos métodos para la purificación de los antígenos.
- 2.—Identificación de los caracteres físicos y químicos de los antígenos.
- 3.—Mejor conocimiento de las subespecificidades antigénicas y su distribución.
- 4.—Aspectos epidemiológicos.
- 5.—Desarrollo de preparados antigénicos inactivados para inmunización activa y evaluación de una gammaglobulina humana con altos niveles de HBs AG para inmunización pasiva.
- 6.—Exploración de la función de los linfocitos y de la respuesta inmunitaria del huésped.
- 7.—Aislamiento de los virus en cultivos en tejidos humanos o de primates.

8.—Estudios sobre la transmisión a través de mosquitos y primates.

9.—Relaciones de la hepatitis B con las enfermedades crónicas del hígado y con el hepatoma.

10.—Establecimiento definitivo de la existencia del HA AG, con respecto al cual se está trabajando con métodos de inmunofluorescencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 Waterson, A.P.: The viruses of hepatitis. *CLINICS IN GASTROENTEROLOGY*: 242. Mayo, 1974.
- 2 Krugman, S. and Giles, J. P.: Viral Hepatitis. New light on an old disease. *J. OF THE AM. MEDICAL ASSOCIATION*: 212, 1019-1029. 1970.
- 3 Feistone, S. M.; Kapikian, A. Z. and Purcell, R. H.: Hepatitis A: detection by immune electro microscopy of a virus-like antigen associated with acute illness. *SCIENCE*, 182, 1026-1028. 1972.
- 4 Barker, L. F.; Shulman, R.; Murray, R.: TRANSMISION OF SERUM HEPATITIS. *J.A.M.A.* 211: 1509. 1970.
- 5 Hoofnagle, J.H.; Ni, L. Y. and Barker, L. F.: Antibody to hepatitis B core antigen. A sensitive indicator of hepatitis B replication. *New England J. Of Medicine*, 290: 1336. 1974.
- 6 Villarejos, V.H.; Visona, K.A.; Gutiérrez, D.A. and Rodríguez, A. Role of saliva, urine and feces in the transmission of type B hepatitis. *New. Eng. J. Of Med.* 291:1375. 1974.
- 7 Heathcote, E. J.; Triantides, A. and Sherlock, S.: A urinary antigen in patients with Australia Antigen positive hepatitis and their household contacts. *GASTROENTEROLOGY* 64: 173. 1973.
- 8 Prince, A.M. and Coworkers: Hepatitis B antigen in wild-caught mosquitoes in Africa. *Lancet*: 247-250. 1972.
- 9 Fulford, K.; Dane, D.S.; Catterall, R.D.; Woof, R. and Denning, J.V.: A clinic for sexually transmitted diseases. Australia antigen and antibody among patients attending a clinic for sexually transmitted diseases. *LANCET* 1: 1470. 1973.
- 10 Rosemberg, J.L.; Jones, D.P.; Lipitz, L.R. and Kirsner, J.B.: Viral hepatitis: an occupational hazard to surgeons. *JAMA* 225: 395. 1973.
- 11 Blumberg, B.S.; Alter, H.J. and Fishnick, S.: A new antigen in leukemia sera. *J.A.M.A.* 191: 101. 1965.

