

ACTUALIZACIÓN SOBRE HEPATITIS VIRAL: ETIOLOGÍA, PATOGENIA, DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO Y PREVENCIÓN

*Carmen Rodríguez Acosta*¹

Descriptores DeCS: HEPATITIS VIRAL HUMANA/diagnóstico; HEPATITIS VIRAL HUMANA/etiología; HEPATITIS VIRAL HUMANA/microbiología; HEPATITIS VIRAL HUMANA/prevencción & control; VIRUS DE LA HEPATITIS/patogenicidad.

Los virus de la hepatitis producen una inflamación aguda del hígado que trae como consecuencia una enfermedad clínicamente caracterizada por fiebre y síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos e ictericia. Independientemente del tipo de virus, durante la enfermedad aguda se observan lesiones histopatológicas idénticas. Por tanto, la hepatitis viral se define como una infección hepática causada por un grupo de virus hepatotróficos que se han denominado A, B, C, D y E. Recientemente se han detectado los virus GB-A, GB-B, GB-C, G, F y X. La hepatitis viral constituye uno de los problemas de salud que con mayor frecuencia ataca a la población mundial, notificándose actualmente entre 10 000 y 20 000 casos, y en nuestro país figura como la quinta causa de morbilidad.¹

Desarrollo

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA DE LOS VIRUS DE LA HEPATITIS

Virus de la hepatitis A (VHA)

La hepatitis A es una enfermedad que ha sido documentada desde el siglo XVII, especialmente durante la guerra; sin embargo, la etiología viral fue postulada en 1940 y confirmada en 1944 cuando se demostró que puede ser transmitida por la ingestión de un infiltrado fecal libre de bacterias. Es una enfermedad benigna autolimitada, con un período de incubación de 14 a 15 días y que afecta preferentemente a los niños en una forma anictérica y frecuentemente subclínica.

¹ Especialista de I Grado en Microbiología Clínica. Máster en Bacteriología-Micología. Profesora Asistente.

La enfermedad clínica suele ser leve o asintomática y rara después de la infancia. El VHA no produce hepatitis crónica ni estado de portador, y solo en raras ocasiones causa una hepatitis fulminante, de ahí que la tasa de mortalidad asociada sea de 0,1 %.^{2,3} Existe por todo el mundo y es endémico en países con higiene y salubridad deficientes, de manera que la mayoría de la población nativa tiene anti-VHA, detectable hacia los 10 años de edad.

En los países desarrollados la enfermedad tiende a ser esporádica y ligeramente febril, además en esos países la prevalencia de seropositivos aumenta gradualmente con la edad, alcanzando 50 % hacia los 50 años en los Estados Unidos. Por lo general, el VHA es responsable de cerca del 25 % de los casos mundiales de hepatitis aguda clínicamente manifiesta.³

Se transmite por la ingestión de agua y alimentos contaminados (especialmente mariscos), y se vierte en las heces fecales durante 2 semanas antes y después de 1 semana del inicio de la ictericia, por lo tanto un contacto íntimo con una persona infectada, o la contaminación fecal-oral durante este período da cuenta de la mayor parte de los casos, y explica la aparición de brotes en ámbitos institucionales como escuelas y círculos infantiles. Dado que la viremia es transitoria (durante el relativamente corto período de incubación, y los primeros días tras la aparición de los síntomas) este agente en raras ocasiones está implicado en la hepatitis posttransfusional.⁴

El VHA es un virus pequeño, que mide de 25-28 nm, posee una simetría icosaédrica. Pertenece a la familia Picornaviridae, contiene un genoma de tipo RNA. El virión contiene 3 polipéptidos de 22 000 a 33 000 daltones y probablemente un cuarto polipéptido pequeño de un peso molecular de 2 500 aproximadamente. Estos

polipéptidos unidos forman la cápside icosaédrica que contiene al virión y mide 27 nm de diámetro.^{3,5} El VHA es estable al tratamiento con éter, ácido y calor (60 °C), y su infectividad puede preservarse durante un mes, al menos, después de haberse secado y almacenado a 25 °C y 42 % de humedad relativa y durante años a -20 °C.

Este virus es destruido por autoclave (121 °C durante 20 min), por agua hirviendo durante 5 min, por calor seco (180 °C durante 1 h), por radiación ultravioleta (1 min a 1,1 wats), por tratamiento con formalina (1: 4000 por 3 días a 37 °C) o por tratamiento con cloro (10 a 15 ppm durante 30 min). La relativa resistencia ante los procedimientos de desinfección evidencia la necesidad de precauciones extras al tratar pacientes con hepatitis y a sus productos patológicos, El VHA es particularmente ácido, estable y sobrevive al tránsito a través del tracto gastrointestinal, se replica en el intestino para ser transportado por sangre al hígado, donde vuelve a replicarse en el citoplasma; el daño celular es mediado por otros mecanismos presumiblemente inmunológicos.^{3,5,6}

Virus de la hepatitis B (VHB)

La hepatitis B (HB) es considerada un importante problema de salud pública mundial, por su distribución geográfica, por el número de portadores crónicos (alrededor de 400 millones), y por su relación con enfermedades hepáticas crónicas y hepatocarcinomas, que causan más de 1 millón de muertes anuales. La piedra fundamental en la historia de la HB la constituye el descubrimiento del antígeno australiano (AU) descrito por *Blumberg* y otros en 1965. En la actualidad se sabe que el AU corresponde a la cubierta externa del virus denominado antígeno de superficie del virus B (HBs Ag).² El VHB es la causa de la hepatitis

sérica, es el más versátil de los virus hepatotróficos y puede producir:

1. Hepatitis aguda.
2. Hepatitis crónica no progresiva.
3. Hepatitis crónica progresiva que finaliza en cirrosis.
4. Hepatitis fulminante con necrosis hepática masiva.
5. Estado de portador asintomático con o sin enfermedad progresiva.

Además, desempeña un papel importante en el desarrollo del carcinoma hepatocelular y proporciona el telón de fondo para el virus defectuoso de la hepatitis delta.

El VHB se encuentra presente en la sangre durante los últimos estadios del período de incubación (entre 30 y 180 días), y durante los episodios activos de la hepatitis aguda y crónica, y está presente en todos los líquidos corporales y patológicos excepto en las heces. Es un virus resistente y puede soportar grados extremos de temperatura y humedad; por tanto, los líquidos corporales y la sangre son los vehículos primarios de la infección, aunque no los únicos, ya que el virus se puede transmitir también por el contacto de secreciones corporales como el semen, saliva, sudor, lágrimas, leche materna y derrames patológicos.

Naturalmente la transfusión, producto sanguíneo, diálisis, accidentes por punción con agujas entre profesionales de la salud, drogadicción intravenosa y actividad homosexual, constituyen las principales categorías de riesgo para la infección por VHB. En 1/3 de los pacientes la fuente de infección es desconocida, y en regiones endémicas como África y el sudeste asiático, la transmisión desde una madre infectada al recién nacido durante el nacimiento (transmisión vertical) es común. Estas infecciones neonatales conducen a un estado de portador de por vida.^{2,7}

El VHB mide 42 nm y tiene forma circular. Pertenece a la familia Hepadnavirus, un grupo de virus que contienen ADN con cepas que producen hepatitis en el hombre y otras especies. La microscopía electrónica de sueros reactivos a HBs Ag revela 3 tipos morfológicos. Los más numerosos son las partículas esféricas que miden 22 nm de diámetro y están constituidas exclusivamente por HBs Ag, como las formas tubulares o filamentosas, que tienen el mismo diámetro, pero pueden tener más de 200 nm de longitud, y son el resultado de la sobreproducción de HBs Ag. Con menos frecuencia, se observan viriones esféricos más grandes, de 42 nm, conocidos originalmente como partículas Dane.

La superficie exterior, a manera de envoltura, contiene HBs Ag y rodea una porción central de núcleo-cápside de 27 nm que contiene HBc Ag. El genoma viral está constituido por DNA circular de doble tira con un peso molecular de 2×10^6 y 3200 pb de longitud. Diferentes virus de VHB que se han aislado comparten un 90 a 98 % de homología en secuencia del nucleótido.

Hay 4 estructuras de lecturas abiertas que codifican 7 polipéptidos: estas incluyen proteínas estructurales de la superficie, porción central del virión, un transactivador transcripcional pequeño (X), y una proteína de polimerasa grande (P) que incluye polimerasa DNA, transcriptasa reversa, y actividades de RNasa (H). El gen s tiene 3 codones de iniciación en la estructura y codifica los HBs Ag principales, así como a polipéptidos que contienen, además, secuencias pre-s2 o pre-s1. El gen c tiene 2 codones de iniciación en la estructura y codifica HBc Ag, además de proteína HBe, que es transformada para producir HBe Ag soluble.

La estabilidad de HBs Ag no siempre coincide con la del agente infectante; sin embargo, ambos son estables a 20 °C du-

rante más de 20 años, y a la congelación y descongelación repetidas. El virus también es estable a 37 °C por 60 min y se conserva viable después de ser desecado y almacenado a 25 °C por 1 semana cuando menos. El VHB (pero no el HBs Ag) es sensible a temperaturas más altas (100 °C x 1 min), o a períodos de exposición más prolongados (60 °C x 10 h), dependiendo de la masa de virus presentes en la muestra. El HBs Ag es estable a pH de 2,4 durante 6 h, pero se pierde la infectividad del VHB. El hipoclorito de sodio a 0,5 % destruye la antigenicidad en menos de 3 min en soluciones con bajas concentraciones proteínicas, pero las muestras no diluidas del suero requieren concentraciones mayores (5 %). El HBs Ag no es destruido por la irradiación ultravioleta del plasma o de otros productos sanguíneos. Tras la exposición al virus hay un período de incubación asintomático relativamente largo, de unas 6 a 8 semanas como promedio (oscilando entre 4 y 26 semanas), seguido por una enfermedad aguda que dura varias semanas o meses.⁸⁻¹⁰

Virus de la hepatitis C (VHC)

Durante casi 20 años se ha sabido que la hepatitis no A, no B, de transmisión parenteral, causa entre el 90 y el 95 % de los casos de hepatitis asociados a transfusiones. La larga búsqueda del agente causal fue recompensada en 1989 con la clonación del virus de la hepatitis C (VHC) y es considerada como una de las nuevas enfermedades (emergentes). Los métodos serológicos han establecido hoy día que el VHC es el principal causante de la enfermedad hepática en todo el mundo.^{2,7} Se calcula que en Estados Unidos anualmente se dan de 150 000 a 170 000 nuevos casos de VHC.

Las vías principales de transmisión son las inoculaciones y las transfusiones sanguíneas. Se ha comprobado la transmisión

vertical, mientras que la transmisión por contacto sexual parece ser extremadamente baja. La hepatitis esporádica de causa desconocida da cuenta del 40 % de los casos. La seroprevalencia en la población de Estados Unidos es de 0,2 al 0,6 %, y de un 8 % en homosexuales y en contactos domiciliarios con niveles más altos en pacientes sometidos a hemodiálisis (8-24 %), hemofílicos (55-85 %) y drogadictos por vía intravenosa (50-90 %).⁷

A su vez, los pacientes con cirrosis no explicada y carcinoma hepatocelular tienen unas tasas de prevalencia de VHC que superan en 50 %. En contraste con VHB, el VHC tiene una frecuencia elevada de progresión a enfermedad crónica y a cirrosis, excediendo al 50 %. Por tanto, mientras se calcula que el VHB causa 30 000 nuevos casos de hepatitis crónica al año en Estados Unidos, esta cifra es de 85 000 para el VHC. De hecho el VHC puede ser la causa principal de enfermedad hepática crónica en el mundo occidental.^{2,7,11}

El VHC es un virus RNA, pequeño, monocateráneo y recubierto, con un diámetro de 30-60 nm, clasificado hoy en día como un Flavivirus. Los viriones VHC aún han de identificarse dentro de los hepatocitos y el mecanismo de lesión hepática no se ha establecido. Se ha implicado tanto a la replicación citocida de VHC, como los acontecimientos mediados por mecanismos inmunológicos.³

El período de incubación para la HVC varía entre 2 y 26 semanas con una media entre 6 y 12 semanas. El RNA del VHC se detecta en la sangre durante 1 a 3 semanas, coincidiendo las elevaciones de las transaminasas séricas. El ARN circulante persiste en muchos pacientes a pesar de la presencia de anticuerpos neutralizantes incluyendo a más del 90 % de los pacientes con enfermedad crónica. El curso clínico de la hepatitis aguda por VHC probablemente

sea más leve que el VHB, pero pueden existir casos concretos más graves e indistinguibles de la hepatitis por VHA y VHB. Un rasgo clínico bastante característico lo constituyen las elevaciones episódicas en las transaminasas séricas, con períodos interrecurrentes normales o cercanos a la normalidad. Por otra parte, las transaminasas séricas pueden estar elevadas de forma persistente o permanecer normales.^{2,8}

La infección persistente y la hepatitis crónica son los signos característicos de la infección por VHC a pesar de la naturaleza generalmente asintomática de la enfermedad aguda. La cirrosis puede estar presente en el momento del diagnóstico o puede desarrollarse de 5 a 10 años después. De interés particular es el hallazgo de que los títulos elevados de inmunoglobulina G(IgG) anti-VHC tras una infección activa no parecen conferir una inmunidad efectiva a una infección posterior por VHC, ya sea por reactivación de una cepa endógena, o por infección por una nueva cepa. Esto puede entorpecer los esfuerzos de realizar una vacuna eficaz contra el VHC, especialmente porque el VHC parece ser un virus relativamente inestable con alteración continuada en la expresión del Ag de cubierta.^{3,9,11}

Virus de la hepatitis D (VHD)

También llamado "agente delta" y virus de la hepatitis delta, el virus de la hepatitis D (VHD) es un virus RNA simple, de replicación defectuosa, que causa infección solo cuando es encapsulado por HBs Ag, por consiguiente aunque taxonómicamente distinto del VHB, el VHD es absolutamente dependiente de la información genética proporcionada por el VHB para su multiplicación, y produce hepatitis solo en presencia de VHB. El VHD es el virus más pequeño que se conoce, mide de 35 a 37 nm, tiene

una densidad de flotación de 1,24 a 1,25 g/mL, y contiene el genoma del virus D y el antígeno D (AgD) dentro de una cubierta formada por AgsVB. El virus D inhibe la síntesis del genoma del virus B y sus productos.³

El HDAg se ha sometido a tratamiento químico y enzimático. No muestra pérdida de actividad después de tratamiento con ácido etilendiaminotetraacético, detergentes, éter, nucleasas, glucosidasas o ácidos; pero se detectó pérdida parcial o completa de su actividad con alcalitiocianato, clorhidrato de guanidina, ácido tricloroacético y enzimas proteolíticas.³

El virus D afecta únicamente a personas portadoras del virus B. La infección puede ser de nuevo por ambos virus, en cuyo caso recibe el nombre de coinfección, o bien un portador crónico del virus B se infecta con el virus D, calificándolo como sobreinfección.^{4,7} La coinfección simultánea por VHB y VHD dan lugar a una hepatitis que varía entre leve y fulminante, siendo menos probable la enfermedad fulminante (cerca del 3 al 4 %), que con el VHD solamente. Cuando se sobreañade a una infección crónica por VHB, surgen 3 posibilidades:

1. Una hepatitis aguda grave puede aparecer en un portador de VHB permanente sano.
2. Una hepatitis leve por VHB puede convertirse en una enfermedad fulminante.
3. Puede desarrollarse una enfermedad crónica progresiva (80 % de los pacientes) que a menudo termina en cirrosis.

La entidad que se presente en un momento dado, dependerá del estado previo del individuo con relación a la presencia o no de hepatopatía, la capacidad de su respuesta inmune, el tipo de infección y otros factores aún no determinados.⁷

La infección por agente delta es de distribución mundial, pero la prevalencia varía enormemente. En África, Oriente Medio y el sur de Italia, en 20 a 40 % de los portadores de HBs Ag, tienen anti-VHD. En Estados Unidos la infección delta es infrecuente y es restringida a drogadictos y hemofílicos, que muestran una tasa de prevalencia del 1 al 10 %. Otros grupos de riesgo para el VHD como varones homosexuales y profesionales de la salud, tienen un bajo riesgo de infección por el VHD por razones poco claras. La infección delta es infrecuente también en la población de portadores de HBs Ag del sudeste de Asia y China.^{4,9,10}

Virus de la hepatitis E (VHE)

El virus de la hepatitis E (VHE) fue descrito recientemente, es una infección de origen hídrico, transmitida por vía enteral, que se presenta principalmente en adultos jóvenes y de mediana edad. Se han descrito epidemias en la India, Asia Central y del Sur, el Medio Oriente, África del Norte y Occidental y México. La fuente de infección, por lo general, es agua contaminada, por lo que las epidemias aparecen después de la época de lluvia. La infección esporádica parece ser infrecuente y se observa principalmente en viajeros.

El cuadro clínico es autolimitado, como en la hepatitis A, se presenta con ictericia, malestar general, anorexia, molestias abdominales, y hepatomegalia. Existen formas subclínicas, aunque aún no se han caracterizado bien; no se ha observado viremia persistente, ni progresión a la cronicidad. Un rasgo característico de la infección es la elevada tasa de mortalidad entre mujeres embarazadas, que se aproxima al 20 %, principalmente durante el 3er. trimestre.^{2,4} El VHE no se asocia con enfermedad hepática crónica o viremia per-

sistente. Se ha reportado coagulación intravascular diseminada (CID) en asociación con esta enfermedad; su período de incubación medio tras la exposición es de 6 semanas.²

El VHE es un virus RNA monocatenario, no recubierto, que se caracteriza mejor como un calicivirus. Las partículas virales son de 32 a 34 nm de diámetro y el genoma de ARN es de aproximadamente 7,6 kd de tamaño. Puede identificarse un Ag específico (VHE Ag) en el citoplasma de los hepatocitos durante la infección activa.

Los nuevos virus de la hepatitis GB y G

Desde comienzos de la década de los 90, se disponen de pruebas de laboratorio que permiten en forma confiable el diagnóstico etiológico de la hepatitis provocada por 5 virus (A-E); sin embargo, en un pequeño porcentaje de pacientes con cuadros correspondientes a hepatitis viral tanto aguda como crónica, no se detectan los virus hepatotropos conocidos. Resulta evidente la necesidad de continuar la búsqueda de nuevos virus responsables de las hepatitis no-A, no-B, no-C, no-D, no-E, (no A-E).

Refiere *Carassinis*,¹² que la historia de la hepatitis GB comienza en el año 1967, cuando un médico cirujano de 34 años, de Chicago, con iniciales GB, presenta un cuadro de hepatitis aguda. Al tercer día de la aparición del íctero, la sangre del paciente fue inoculada a monos de la selva tropical americana de la familia Callithricidae que comprende los géneros a los cuales pertenecen los monos tamarín y los monos titi. Una vez inoculados, los animales desarrollaron la hepatitis, y fue esta la primera vez que se logra inocular con éxito a un animal con un virus hepatotropo humano.

Estos primates fueron seleccionados por ser muy ariscos y tener poco contacto con el hombre, con lo cual se disminuía la

posibilidad de que estuviesen infectados con un virus del ser humano. El agente que se logró inocular fue denominado agente GB por las iniciales del médico del que provenía y se postuló su naturaleza viral. Los estudios iniciales con el agente GB, se vieron llenos de controversia, surgieron diversas conjeturas sobre si se trataba realmente de un virus humano transmitido experimentalmente al mono tamarín, o era un virus latente del propio animal. La caracterización en años subsiguientes de los virus de la hepatitis A y B, permitió establecer que el agente GB era distinto a estos 2 virus, y comenzó a pensarse que podía ser un agente etiológico de la hepatitis no-A, no-B; sin embargo, posteriormente se demuestra que animales previamente inoculados e inmunes al virus de la hepatitis no-A, no-B postransfusional, podían ser infectados con el agente GB.

Durante un tiempo el agente GB dejó de ser foco de atención de los investigadores, pero fueron guardadas congeladas mezclas de sueros provenientes de monos afectados. En el año 1995, 28 años después de las primeras investigaciones, utilizando sueros guardados, se logra infectar nuevamente a monos tamarín, y mediante técnicas de biología molecular se detectan en estos animales 2 nuevos virus pertenecientes a la familia de los Flavivirus. De esta forma pasan en ser de los primeros virus en ser detectados, a los últimos en ser caracterizados.

Fragmentos correspondientes al genoma de los virus GB fueron aislados mediante amplificación selectiva de ácidos nucleicos presentes en el suero de un mono infectado. Para ello se compararon los ácidos nucleicos presentes en un mono tamarín antes de ser inoculado con el suero obtenido luego de ser infectado. Se trabajó bajo la hipótesis de que los ácidos nucleicos que solo estuvieran presentes en la mues-

tra del suero infectado deberían corresponder al virus; se utilizó el análisis diferencial representacional (RDA), metodología que permite amplificar secuencias de ácidos nucleicos presentes en una determinada fuente, en este caso el suero infectado.

Una vez aisladas las moléculas de ácidos nucleicos, el análisis genómico por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) determinó que no estaban presentes en el ser humano, ni en el mono tamarín, ni tampoco en la levadura y la bacteria (*E. coli*) utilizado durante algún momento de la metodología con fines de clonación. Mediante extensión y análisis de secuencias de los ácidos nucleicos obtenidos se pudo mostrar la presencia de 2 moléculas distintas de RNA de naturaleza viral y que fueron denominados virus GB-A y virus GB-B.

Utilizando la información y algunos marcadores correspondientes a los virus GB-A y GB-B, estudios posteriores, ya no en primates sino en humanos, permitieron caracterizar un tercer virus inductor de hepatitis, distinto de los 2 anteriores, pero que guardaban similitud con ellos, se le denominó virus GB-C.

Los estudios hasta ahora mencionados fueron realizados en Chicago por un grupo investigador de biología experimental dedicado al descubrimiento de nuevos virus dependientes de laboratorios *Abbott*. En forma casi simultánea, investigadores de una firma de bioingeniería, *Genelabs Technologies Inc*, de California, aísla en suero proveniente de pacientes con hepatitis un Flavivirus que denomina virus de la hepatitis G, que resulta ser muy parecido y probablemente similar al virus GB-C antes mencionado. Las características del genoma de estos virus los coloca en la familia Flavivirus, con mucha semejanza pero distintos al virus de la hepatitis C, y filogenéticamente más distante de otros virus de la misma familia como el de la fiebre amarilla

y el dengue. Los estudios hasta ahora realizados comienzan a establecer algunas características de los nuevos virus, así como los modos de transmisión y las afecciones que provocan en el hombre.

El virus GB-B constituye con toda probabilidad el agente causal de la hepatitis GB, las evidencias hasta ahora obtenidas indican que es un virus de origen humano, inoculado a los monos tamarín. Es capaz de replicarse en el hígado y provoca inflamación hepática tanto en el mono como en el hombre, y puede ser transmitido por transfusiones de sangre. Aunque existe evidencia experimental previa de transmisión oral del agente GB entre monos tamarín, en los mismos estudiados no se ha logrado transmitir la infección a través de las heces.

El virus GB-C está estrechamente relacionado y posiblemente se trata del mismo virus de la hepatitis G. Se ha detectado en pacientes con hepatitis aguda y crónica, en ocasiones asociado al virus de la hepatitis C, y llama la atención su detección en pacientes con anemia aplásica asociada a hepatitis. El virus de la hepatitis G ha sido encontrado en pacientes con hepatitis aguda y crónica, tanto en niños como en adultos, asociado en algunos casos a hepatitis con aplasia medular o anemia aplásica idiopática. Se ha comprobado su persistencia hasta por 7 años en una hepatitis adquirida en la comunidad y hasta por 4 años en hepatitis postransfusional.

El genoma virus de la hepatitis G ha sido secuenciado, estudiando los sueros de pacientes provenientes de diversas áreas geográficas y se han podido comprobar variaciones en la secuencia de nucleótidos de las regiones que codifican las proteínas estructurales y no estructurales; pero en cambio, la región inicial 5 no codificada no muestra variaciones, indicando que constituye una región altamente conservada, ideal para el desarrollo de pruebas diagnósticas.

El virus tiene una distribución global, es transmisible por transfusiones y está presente en donantes voluntarios en Estados Unidos y en Japón.

Al traducir diversas áreas del genoma se han obtenido proteínas virales específicas que se han utilizado como antígenos para detectar anticuerpos mediante ensayo inmunoenzimático (ELISA). El RNA específico viral también ha podido ser detectado mediante hibridización, previa amplificación con técnicas de PCR. Ambos procedimientos se han comenzado a utilizar para estudiar la prevalencia de la infección por estos virus. Al analizar los datos expuestos surgen las siguientes observaciones:

1. Los nuevos virus tienen una distribución mundial con variaciones regionales con relación a su prevalencia.
2. Se encuentran presentes en donantes voluntarios de sangre.
3. Los sujetos multitransfundidos muestran una alta prevalencia de infección.
4. Con frecuencia coexisten con infección, por virus de la hepatitis B y C, lo cual sugiere que estos virus comparten algunos modos de transmisión.
5. La infección con estos virus se ha asociado con hepatitis aguda y crónica.
6. Existe una aparente asociación entre los virus GB y G y la anemia aplásica.
7. Pacientes con hepatitis no-A-E, muestran porcentajes bajos de infección por estos virus, lo que plantea la existencia de hepatitis no-A-G y, por tanto, de otros agentes aún no descubiertos.

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

Hepatitis aguda por virus A

El diagnóstico de la hepatitis aguda A se hace al detectar en el suero el anticuerpo

de tipo IgM contra este virus (anti-VHA-IgM). Existen varios métodos para su identificación, pero se deben utilizar los más sensibles o de tercera generación, como el radio inmunoensayo (RIE), o el inmunoensayo enzimático (ELISA). El anti-VHA-IgM se encuentra circulante en la sangre, al tiempo que el paciente se presenta con los síntomas de la hepatitis aguda, y permanece en el suero de 4 a 6 meses, y en ocasiones hasta 1 año. Cuando disminuyen los títulos del anti-VHA-IgM, aumentan progresivamente los títulos de anticuerpo IgG y este probablemente persiste de por vida.^{5,13}

Hepatitis aguda por virus B

El AgsVB es uno de los primeros marcadores serológicos que aparecen en un sujeto con infección aguda por HVB. Cuando el paciente manifiesta los síntomas de la fase prodrómica de la hepatitis, ya se detectan en el suero el AgsVB y el anticuerpo contra el antígeno central o anticore de tipo IgM. El diagnóstico de la hepatitis B aguda se hace con el hallazgo de estos 2 marcadores. El tiempo que permanece en el suero el AgsVB es aproximadamente 4 ó 5 meses, y el anticore IgM de 2 a 4, durante la infección aguda.

La persistencia en el suero del AgsVB por más de 6 meses, nos indica que el sujeto se ha convertido en un portador crónico del virus B, en cuyo caso coexiste el anticore total (principalmente de tipo IgG); mientras que el anticore IgM puede en ocasiones, permanecer circulante por algunos años. Cuando se ha diagnosticado hepatitis aguda B, se debe buscar en qué fase de replicación se encuentra el virus B. Esto se hace al estudiar el sistema (Age y anticuerpo contra el Age-Anti-Age), el DNA-viral (DNA-VHB) y la polimerasa del DNA. El Age se encuentra presente durante aproxi-

madamente los primeros 3 meses de la infección y siempre se asocia al AgsVB en suero; su presencia nos indica que el virus está en fase de replicación alta. Cuando desaparece el Age se puede detectar Anti-Age, inmediatamente o al cabo de algunas semanas (fase de ventana), lo que indica que el virus está en fase de replicación baja, y por ende, el suero es menos infeccioso, situación que prevalece por 2 ó 3 años.

Por otra parte, el DNA-VHB puede detectarse en suero por técnicas de hibridización y aún antes de la aparición del Age o después de que haya desaparecido; mientras tanto, su presencia indica que el virus B se replica en forma activa. Sin embargo, y por lo general, su presencia coincide con la del Age aproximadamente 8 semanas después del inicio de los síntomas, de lo que se desprende que la persistencia de ambos por más de 10 semanas puede ser el indicativo de persistencia de infección viral. La polimerasa del DNA permanece en el suero por períodos similares al DNA-VHB. En la actualidad es menos utilizada como marcador de replicación viral.

El seguimiento de la hepatitis aguda B con marcadores serológicos debe ser mensual, junto con la investigación del AgsVB anticore IgM y Age. Al negativizarse el AgsVB, se buscará el Ac correspondiente anti-AgsVB, que por lo general, se encuentra en el suero al 5^o mes de infección y sólo al detectarlo se puede afirmar que el sujeto está curado y hasta entonces debe ser dado de alta. En ocasiones la aparición del anti-AgsVB tarda algunas semanas o meses después de la desaparición del AgsVB (fase de ventana). Pese a lo anterior no se sabe con precisión el tiempo, que permanece en el suero el anti-AgsVB después de una infección aguda; probablemente sea de varios años, pero después de la inmunización activa, la persistencia de este anticuerpo a títulos altos es de 4 a 6 años.

El 90 % de las hepatitis agudas B en el adulto se resuelven. Todos los eventos serológicos de marcadores virales se suceden durante los primeros 6 meses después de la infección, de tal modo que al cabo de este período los únicos marcadores que se encuentran son el anti-AgsVB, anticore total y anti-Age, que indican la curación de la infección. Si por el contrario, a 6 meses de detectado AgsVB en combinación con el anticore total en un sujeto sintomático o no, independientemente del estado de replicación viral, el sujeto se ha convertido en un portador crónico del virus B, y se recomienda hacer una biopsia hepática.^{2,13}

Hepatitis crónica por virus B

El diagnóstico del estado de un portador crónico de virus B se hace con la detección sérica del AgsVB y el anticore total. El portador crónico puede o no padecer una hepatopatía crónica, que se establece con los estudios clínicos, bioquímicos y biopsia hepática. La presencia de Age-DNA-VHB y polimerasa del DNA en el suero, indica fase de replicación viral alta que perdura por varios años. El DNA viral también puede detectarse en el tejido hepático y coincide por lo general con los hallazgos serológicos. En ocasiones puede detectarse DNA-VHB en suero y/o tejido en ausencia de Age y con anti-Age, indicando replicación viral alta; estos pacientes tienen una enfermedad hepática activa. La seroconversión de Age a Anti-Age junto con la desaparición del DNA viral en la hepatopatía crónica, a diferencia de la hepatitis aguda, indica que el virus se ha integrado al genoma del hepatocito del huésped y puede acompañarlo una recaída de hepatopatía con manifestaciones clínicas, bioquímicas e histológicas. La integración del virus B conlleva alto riesgo de desarrollar hepatocarcinoma.^{9,10,13,14}

Hepatitis por virus D

El antígeno del VHD se expresa en el hígado durante aproximadamente 4 semanas y en el suero por un período más corto. La antigenemia D se correlaciona con la severidad del daño hepático que se detecta cuando la necrosis hepática es importante. Aparece brevemente en el suero y para identificarlo debe tratarse con detergentes, por eso no tiene mucha aplicación clínica. El anticuerpo IgM contra el VHD (anti-VHD-IgM) puede detectarse en el suero durante aproximadamente 1 mes. El hallazgo de este anticuerpo en conjunto con el AgsVB y el anticore IgM, establecen el diagnóstico de coinfección. El anticuerpo contra el VHD de tipo IgG (anti-VHD-IgG) aparece en el suero tempranamente y está presente por varios meses. En el mercado existen reactivos para la detección de solo este anticuerpo, de tal modo que la detección de elevaciones importantes de sus títulos puede ser utilizada como criterio diagnóstico de infección por VHD. La curación de la hepatitis D aguda se establece al igual que en la hepatitis B por aparición en el suero del anti-AgsVB.

En la hepatitis aguda no complicada secundaria a coinfección por virus B y D, el VHD sólo se expresa en el hígado por un período más corto (1-2 semanas) y no hay antigenemia. El AntiVHD-IgM aparece en el suero durante un período de aproximadamente 3 semanas y raramente la coinfección por virus B y D conlleva al desarrollo de una hepatopatía crónica. Cuando ocurre la coinfección por el VHD en un portador crónico del virus B, el diagnóstico se establece con la presencia del anti-VHD-IgG en conjunto con AgsVB y anticore total. El antígeno del VHD se presenta en el suero en la etapa preclínica, o muy temprano cuando aparecen los síntomas, por lo que puede pasar inadvertido.¹³

Hepatitis aguda por virus C

A partir de 1989 en que se identificó al virus C, se han desarrollado una serie de pruebas serológicas para identificar los anticuerpos contra este virus (Anti-VHC). El ELISA de primera generación detecta anticuerpos contra proteínas no estructurales (NS4), a pesar de que la seroconversión contra este antígeno (c100-3) se da en el 80 a 95 % de los casos con hepatitis aguda postransfusional; la positividad de este ELISA puede aparecer en 3 meses, y en ocasiones hasta 1 año después del cuadro agudo. El ELISA de segunda generación detecta anticuerpos dirigidos contra la proteína c22-3 del core recombinante y c200 que representa un compuesto de c33c (NS3) y c100-3 (NS4). Este ELISA se introdujo en 1991 y detecta del 10 al 20 % más de los pacientes con hepatitis aguda postransfusional o esporádicos, comparado con el ELISA de primera generación. Además, acorta el período de ventana entre el inicio de la enfermedad y la seroconversión, con la posibilidad de ser positivo dentro de las primeras 4 semanas iniciales de la enfermedad. Las pruebas confirmatorias son el RIBA de primera y segunda generación (immunoblot); el segundo es el más sensible por incluir 4 antígenos recombinantes.

Solamente se detectan anticuerpos de tipo IgG, los anticuerpos de tipo IgM aparentemente no preceden a los IgG. La detección de RNA-VHC por PCR en suero correlaciona directamente con el RIBA de segunda generación, por lo que su aplicación clínica será la de mejorar la detección en casos seronegativos con hepatitis aguda, por ende, probablemente permanezca como prueba diagnóstica secundaria al tamizaje con serología.^{2,8}

Hepatitis crónica por virus C

La prueba serológica de elección en la hepatitis crónica C, es el anti-VHC de segunda generación con la prueba confirmatoria que puede ser RIBA de segunda generación o PCR. Aunque ya existe un ELISA de tercera generación, aún no se cuenta con experiencia clínica.^{9,11}

Hepatitis aguda por virus E

Por medio de ELISA con antígenos del VHE recombinantes se han identificado 2 tipos de anticuerpos IgG e IgM (anti-VHE-IgM); (Ami-VHE-IgG 918). El antígeno más sensible fue el 3-2 (M), ya que detectó anticuerpo IgG por períodos más largos y fue el único de los 4 antígenos utilizados en detectar anti-VHE-IgM.¹³

Conclusiones

En las hepatitis víricas se agrupan varias infecciones bien definidas, similares en muchas maneras, pero diferentes en cuanto a etiología y ciertas características epidemiológicas, inmunológicas, clínicas y patológicas. Su prevención y control varía considerablemente.

Sin dudas, los conocimientos alcanzados durante los últimos años han permitido un mejor manejo de estos enfermos, aun cuando quedan interrogantes que la ciencia se encargará de dilucidar.

AGRADECIMIENTOS

A la estudiante Liz Álvarez González por su desinteresada colaboración en la confección de este trabajo.

Referencias bibliográficas

1. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. 1997.
2. Robins MD. Patología estructural y funcional. 5a ed. Edison, 23. Polígono San Marcos, España. 1995.
3. Jawetz MD. Microbiología médica. 15a ed. México, D.F: El Manual Moderno. 1996.
4. Benenson AS. Manual para el control de las enfermedades transmisibles. Washington, DC: OPS,1997 (Publicación Científica; 564).
5. Nataria R, Caput D, Gee I. Primary structure and gene organization of human hepatitis A virus. Proc Nat Acad Sci, 1997.
6. Tombazzi C. Hepatitis por virus A. Bifásicos y colistáticos asociadas a vasculitis leucoblástica, artritis y ciroglobulinemia. Reporte de un caso. Rev Venez Gastroenterol 1996;50: 39-41.
7. Carassinis MA, Gen. 1996;50:26-28.
8. Bare BB, Suddarth S. Text book of medical surgical nursing, 7a ed. Philadelphia: B. Lipincot,1995.
9. Aguirre Gracia J. Una nueva clasificación de la hepatitis crónica. Patología. 1994;32:139-42.
10. Mac Donalds. Acute yellow atrophy of the liver. Edingurgh Med. J. 1990.
11. Caballero JC. Hepatitis crónica C con manifestaciones extrahepáticas. Presentación del primer caso. Rev Cubana Med 1997.
12. Carassinis MA. Los nuevos virus de la hepatitis GB y G. Los primeros serán los últimos. Rev Venez Gastroenterol 1996;46-50.
13. Muñoz LE. Interpretación de los marcadores virales de las hepatitis. Rev Gastroenterol Méx 1994.
14. OMS. Informes técnicos. Normas para la vacunación contra la hepatitis B, preparada con plasma. 1995.

Recibido: 20 de junio del 2000. Aprobado: 20 de junio del 2000.

Dra. Carmen Rodríguez Acosta. Prensa No. 255 e/San Cristóbal y Pezuela, municipio Cerro, Ciudad de La Habana, Cuba.