

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Marcadores virales de la hepatitis

*Dr. Carlos Fardella B.

**Dra. Carmen Covarrubias F.

INTRODUCCION

Pocas áreas en medicina han logrado un desarrollo tan acelerado como el campo de la hepatitis viral durante los últimos 20 años. Con el descubrimiento del antígeno australiano por Blumberg en 1964 se produjo una revolución en cuanto al conocimiento sobre etiopatogenia, diagnóstico y pronóstico de las diferentes hepatitis virales.

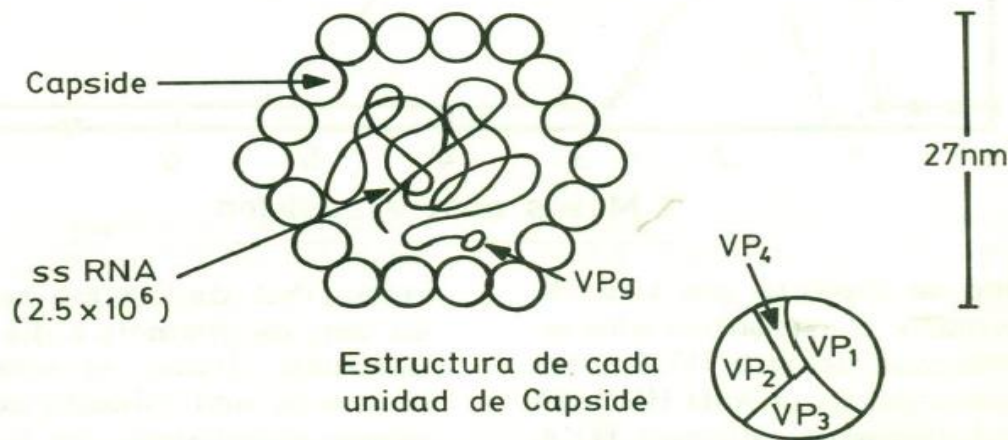
Es posible reconocer al menos 3 tipos distintos de hepatitis viral: la hepatitis por virus A o infecciosa, la hepatitis B o sérica, y una tercera forma referida como hepatitis no A no B. Los virus de las dos primeras han sido bien identificados y caracterizados, existiendo técnicas lo suficientemente sensibles y específicas para la detección de antígenos y anticuerpos virales asociados con la enfermedad. En cambio, en la hepatitis por virus no A no B los diversos estudios no han logrado

confirmar la presencia de marcadores específicos y en la actualidad se postula la existencia de 2 virus distintos como agentes etiológicos. El diagnóstico se plantea al excluir las hepatitis por virus A y B, así como también por citomegalovirus, herpes y virus Epstein Barr.

HEPATITIS POR VIRUS A

El virus de la hepatitis A es un pequeño virus RNA de la clase picornavirus de 27 nm de diámetro, constituido por una nucleocápsula que contiene 32 unidades dispuestas en forma hexagonal; cada unidad está compuesta por 4 polipéptidos. En el interior de esta estructura existe una molécula de RNA de una hebra de aproximadamente 8100 nucleótidos de largo, la cual hace el papel de RNA mensajero. Esta molécula tiene en su extremo una pequeña proteína que le permite pegarse a los ribosomas (Figura 1).

VIRUS HEPATITIS A - PICORNAVIRUS



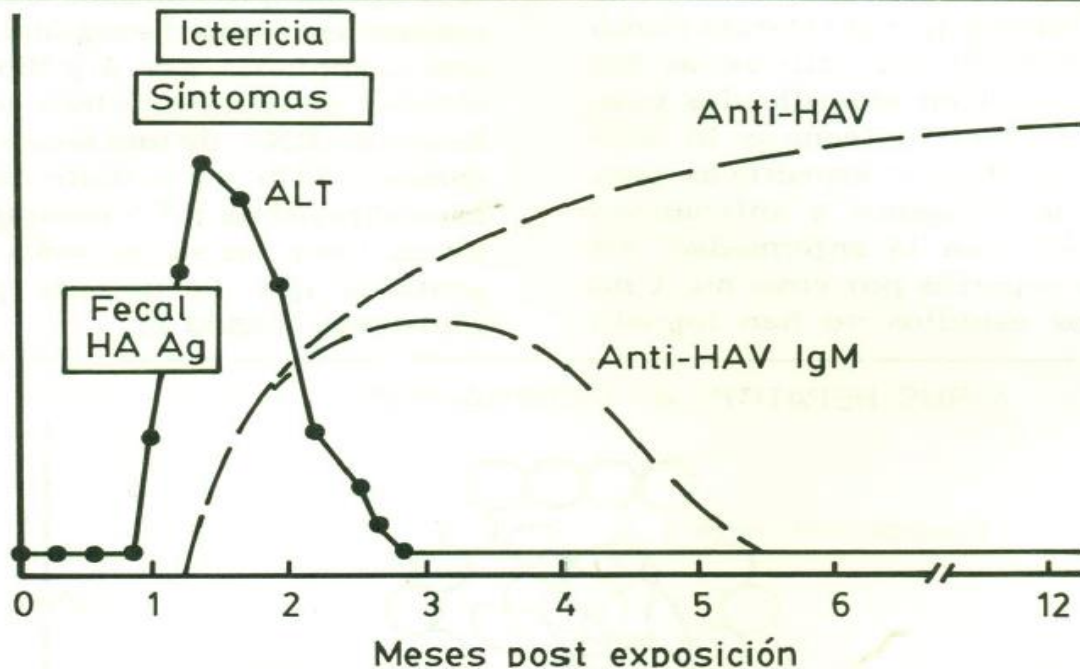
* Residente de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

** Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

El período de incubación es corto, promedio 25 días, con un rango entre 15-45 días. El virus generalmente no se detecta en la sangre, ya que su viremia es muy breve. El primer marcador en aparecer es el virus (Ag H A) en deposiciones; éste aparece durante el período de incubación, generalmente 7-10 días antes del inicio de los síntomas. Una vez que se hace sintomático, o que aparece ictericia, el virus desaparece rápidamente de las deposiciones; sin embargo, en casos aislados éste persiste hasta 2 semanas después del ini-

cio de la ictericia. Por lo tanto, el período de máxima infectividad ocurre tardíamente durante el período de incubación, pero los pacientes deben considerarse potencialmente contagiosos hasta 2 semanas después de iniciado el cuadro clínico.

El anticuerpo contra el virus A (anti HVA) aparece precozmente en la sangre, coincidiendo con el inicio de la sintomatología. Estos, en un primer momento, son del tipo IgM y posteriormente del tipo IgG; estos últimos se mantienen elevados por años (Figura 2).



El diagnóstico de hepatitis por virus A, podrá fundamentarse al encontrar una seroconversión reciente de anti HVA (-) a anti HVA (+); o títulos de anti HVA en ascenso o por la presencia de anti HVA del tipo IgM.

HEPATITIS POR VIRUS B

El virus de la hepatitis B es un complejo

virus DNA de la clase hepaduna virus, de 42 nm de diámetro. El virus intacto, o partícula Dane, es una estructura que consta de una cubierta externa que corresponde al antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y un núcleo central (core), en cuyo interior se encuentra la enzima DNA polimerasa y una pequeña molécula de DNA circular de doble hebra de 3200 bases; lo característico es que una de

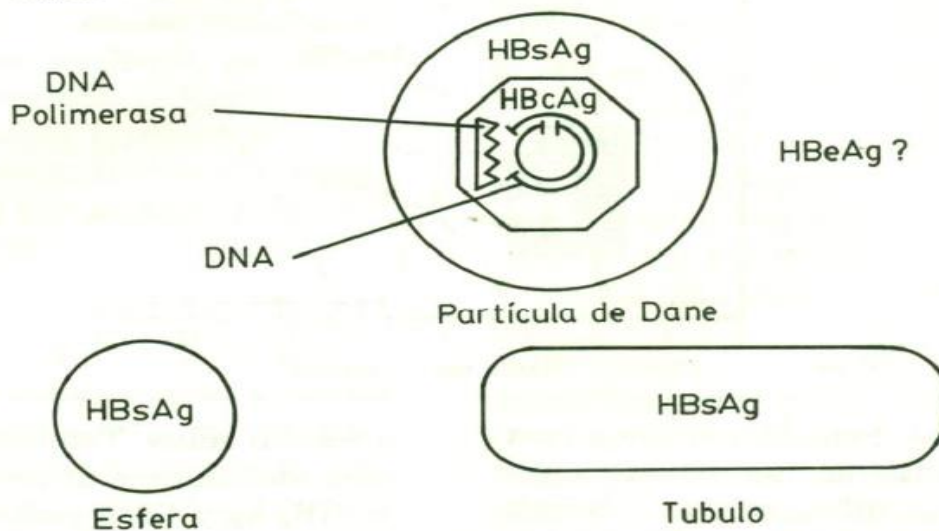
sus hebras es incompleta y se supone que el segmento que deja libre sirve para integrarlo al DNA del huésped.

En la sangre de los pacientes infectados, además de detectarse el virus completo, es posible encontrar estructuras virales en forma de esferas de 22 nm de diámetro y túbulos de diámetro similar, pero de longitud variable, que corresponden al HBsAg.

Otro antígeno identificado es el "e"

(HBeAg). Este es un complejo de proteínas solubles encontradas en el suero y otros fluidos biológicos, que parece estar asociado a la región central del virus. En el plasma puede detectarse en su forma nativa con un PM 19000 (small e) o formando complejos con inmunoglobulinas séricas con un PM 800.000 (large e) (Figura 3).

VIRUS HEPATITIS B

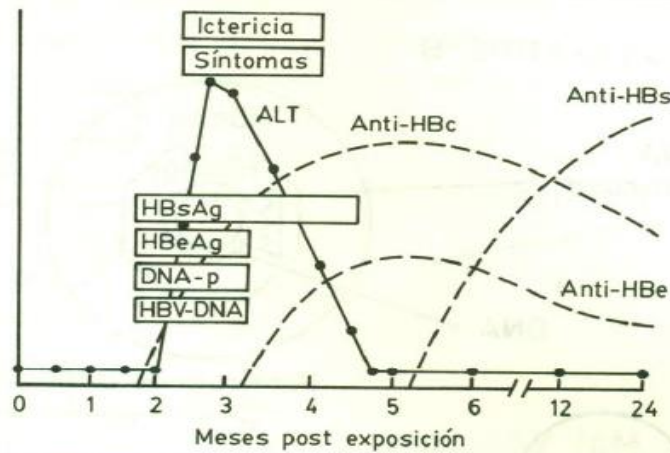


El período de incubación de la hepatitis por virus B es largo, promedio 75 días, con un rango de 40-180 días. El primer marcador en aparecer es el HB_sAg, que se detecta en la fase tardía del período de incubación; éste alcanza títulos máximos poco después que han comenzado a elevarse las transaminasas, pero junto con la mejoría clínica y normalización enzimática caen sus títulos, desapareciendo entre 4-5 meses después de la exposición. Prácticamente al mismo tiempo que aparece el

HB_sAg es posible detectar el HB_e Ag, así como también la DNA polimerasa y el DNA viral, que constituyen marcadores específicos de replicación viral y por lo tanto de infectividad. A diferencia del HB_sAg, el HB_eAg negativiza antes sus títulos, lo cual es seguido por la aparición de anti HB_e; esta seroconversión ocurre en relación a la mayor sintomatología clínica y actividad de la enfermedad y sugiere el término del período de replicación e infectividad viral.

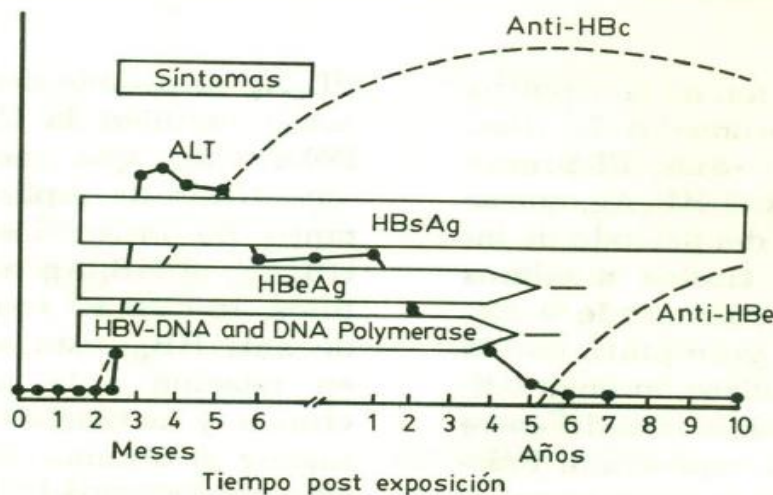
El antígeno central (core) (HB_cAg) no es detectable libre en la sangre, a diferencia de su anticuerpo ($anti\ HB_c$). Este aparece poco antes del inicio de los síntomas y eleva sus títulos rápidamente. Aparece en todos los pacientes infectados con el virus B; la respuesta inicial es principalmente del tipo IgM y posteriormente del tipo IgG, cuyos títulos persisten por años. En algunas oportunidades tanto el HB_sAg ,

como su anticuerpo, no son detectables en la sangre, constituyéndose el HB_cIgM en el único marcador serológico de infección reciente; a este período se le conoce como "ventana serológica". Con respecto al $anti\ HB_s$, éste aparece tardíamente, durante la fase de convalecencia, e indica recuperación e inmunidad contra el virus (Figura 4).



En los casos de hepatitis crónica (persistencia de la inflamación hepática por más de 6 meses), a diferencia de la hepatitis aguda, el HB_sAg persiste elevado por

meses o años. También se pueden encontrar marcadores de replicación viral, como el HB_eAg y DNA polimerasa (Figura 5).



Desde mediados de 1982 contamos con la vacuna de la hepatitis B. Está compuesta por partículas inactivadas de HB_sAg, las cuales han sido extraídas y purificadas del plasma de portadores asintomáticos de HB_sAg. Cuando es dada en 3 dosis (0,1 y 6 meses) se obtienen títulos adecuados de anticuerpos en más del 90% de la población normal vacunada. La inmunización pasiva se hace con gamaglobulina hiperinmune en dosis de 0.06 ml/kg, repitiendo la dosis al mes; esta inmunización está indicada solamente en individuos en que se haya demostrado un contacto parenteral con productos sanguíneos de pacientes HB_sAg positivos. También la deben recibir los hijos de madres portadoras y los contactos sexuales de portadores. La persistencia del HB_sAg por más de 10 semanas en la hepatitis aguda es sugerente de paso a la cronicidad.

El estado de portador crónico asintomático del virus B corresponde a aquel sujeto aparentemente sano, que es HB_sAg positivo por un plazo superior a 6 meses. La mayoría de ellos no presenta alteraciones bioquímicas y la histología hepática es normal o con alteraciones inespecíficas. En ocasiones, al estudiar a estos pacientes, puede encontrarse una hepatitis crónica persistente o activa, e incluso una cirrosis hepática. En estos sujetos la incidencia de hepatoma es mayor que en la población general y en estudios recientes se sugiere efectuarles alfa fetoproteína semestralmente, principalmente a portadores mayores de 35 años. Los portadores son el gran reservorio de la infección por virus B. En Chile la frecuencia de portadores asintomáticos es de 0,4%.

AGENTE DELTA

Este agente fue descubierto por Rizetto en 1977 en sujetos HB_sAg positivo. La infección por este agente fue documentada por primera vez en Italia, donde es endémica. Actualmente se sabe que es una infección cosmopolita y que fuera de Italia es dependiente de la transmisión parenteral, encontrándose principalmente en politransfundidos, portadores de HB_sAg, drogadictos, siendo este último grupo considerado el principal reservorio de la infección. También se ha detectado en homosexuales y se ha demostrado transmisión vertical.

El agente delta es una proteína con un PM 68.000, que circula en la sangre como una partícula de 35-37 nm cubierta con HB_sAg, conteniendo en su interior una molécula de RNA de bajo peso molecular.

Su replicación es dependiente de una infección previa por virus B, ya sea aguda o crónica, presentándose sólo en sujetos HB_sAg positivos. El período de incubación oscila entre 4 y 20 semanas.

En los casos de infección aguda simultánea se ha visto una mayor tendencia a que la hepatitis tenga un curso fulminante. En cambio, si la sobreinfección por agente delta afecta a un individuo que está evolucionando con una infección crónica por virus B, aumenta la incidencia de hepatitis crónica activa y cirrosis hepática, estimándose que la sobreinfección por este agente le da un mayor potencial patógeno a la infección por virus B.

HEPATITIS NO A NO B

Poco se sabe del agente etiológico de la

hepatitis no A no B. Se conoce su existencia desde 1972, en que Alter y col demostraron la posibilidad de contraer una hepatitis post-transfusional, a pesar de la eliminación de donantes HB_sAg positivo. Estudios posteriores han podido transmitir este nuevo agente al chimpancé. Sin embar-

go, a pesar de la demostración de muchas partículas antígeno-anticuerpo en la sangre e hígado, ninguna de ellas ha sido confirmada como el posible virus.

Por lo tanto, en la actualidad, el diagnóstico de hepatitis no A no B es un diagnóstico de exclusión.

INTERPRETACION DE MARCADORES SEROLOGICOS

PATRON	HB _s Ag	Anti HB _s	Anti HB _c	INTERPRETACION
1	+	—	—	Hepatitis aguda en su inicio.
2	+	—	+	Hepatitis aguda* o crónica. Portador asintomático.
3	+	+	+	Hepatitis aguda* (fulminante) o crónica. Formación de complejos inmune.
4	—	+	+	Recuperado e inmune.
5	—	—	+	Infección remota con pérdida de reactividad anti HB _s . Fase de recuperación período de "Ventana". Portadores con títulos muy bajos de HB _s Ag.
6	—	+	—	Infección remota e inmunización. Transferencia pasiva.

* Anti HB_c del tipo IgM.

REFERENCIAS

- Blumberg, B.S., Gerstley, B.J., Hungerford, D.A., et al: Serum antigen (Australia Antigen) in Down's Syndrome, leukemia and hepatitis. *Ann Intern. Med.* 66:924-931, 1967.
- Chau, K.H., Hargie, M.P., Decker, R.H., Mushahward, I.K., Overby, L.R.: Serodiagnosis of recent hepatitis B infection by IgM class anti BH_C. *Hepatology* 3 (2):142-149, 1983.
- Cock, K.M., Govindarajan, S., Redereck, A.G.: Serological markers in fulminant hepatitis B. *Gut* 25 (3):321, 1984.
- Colombo, M., Cambieri, R., Rumi, M.G., Ronchi, G., Del Nino, E., De Franchis, R.: Long term delta superinfection in hepatitis B surface antigen carriers and its relationship to the course of chronic hepatitis. *Gastroenterology* 85: 235-289, 1983.
- Csomos, G., Thaler, H.: *Clinical hepatology. History. Present state. Outlook.* Springer - Verlag. Berlin Heidelberg. Germany, 1983.
- Czaja, A.J., Davis, G.L.: Hepatitis non A non B. Manifestations and implications of acute and chronic disease. *Mayo Clin. Proc.* 57:639-652, 1982.
- Dienstag, J.L.: Non A, Non B Hepatitis I. Recognition, Epidemiology, and Clinicic features. *Gastroenterology* 85:439-462, 1983.
- Dienstag, J.L.: Non A, Non B Hepatitis II. Experimental transmission, putative virus agents and markers, and prevention. *Gastroenterology* 85:743-768, 1983.
- Frommel, D., Allain, J.P., Courouce, A.M., Derose, S., Trepo, D., Crivelli, O., Rizzetto, M.: Long lasting abatement of HB_SAg synthesis induced by acute delta infection. *Lancet* 19,1 (8325):656, 1983.
- Frösner, G.C., Overby, C.R., Flehming, B., Gerth, H.J., Haas, H., Decker, R.H., Ling, C.M., Zuckerman, A.J., Frösner, H.R.: Seroepidemiological investigation of patients and family contacts in an epidemic of hepatitis A. *J. Med. Virol* 1:163-173, 1977.
- Gitnick, G.: Perspectives on viral hepatitis, Non A, Non B hepatitis. Hepatitis Information Center. Abbott Laboratories. Diagnostics División. Chicago, 1981.
- Govindarajan, S., Kanel, G.C., Peters, R.L.: Prevalence of delta antibody among chronic hepatitis B virus infected patients in the Los Angeles area. Its correlation with liver biopsy diagnosis. *Gastroenterology* 85:160-162, 1983.
- Hoofnagle, J.H.: Perspectives on viral hepatitis. Types A and B viral hepatitis: Hepatitis Information Center. Abbott Laboratories. Diagnostics División. Chicago, 1981.
- Hoofnagle, J.H., Dusheiko, G.M., Seeff, L.B., Jones, E.A., Waggoner, J.G., Bales, Z.B.: Seroconversion from hepatitis B "e" antigen to antibody in chronic type B hepatitis. *Intern. Med.* 94:744-748, 1981.
- Krugman, S., Ward, R., Giles, J., Bodansky, O., Jacobs, A.: Infections hepatitis: detection of virus during the incubation period and in clinically inapparent infection. *N. Engl. J. Med.* 261:729-734, 1959.
- Mushahwar, I.K., Decker, R.H.: Hepatitis. Hepatitis Information Center. Abbott Laboratories, Diagnostics División. Chicago, 1983.
- Papaevangelou, G., Tassopoulos, N., Roumeliotou - Karayannis, A., Richardson, C.: Etiology of fulminant viral hepatitis in Greece. *Hepatology* 4(3):369-372, 1984.
- Perrillo, R.P., Chau, K.H., Overby, L.R., Decker, R.H.: Anti - hepatitis B core immunoglobulin M in the serologic evaluation of hepatitis B virus infection and simultaneous infection with type B, delta agent, and non A - non B viruses. *Gastroenterology* 85:163-167, 1983.
- Redeker, A.G. Delta agent and hepatitis B. *Ann. of Intern. Med.* 98 (4):542-543, 1983.
- Rizzetto, M., Canese, M.G., Arico, S.: Immunofluorescence detection of a new antigen - antibody system (δ /anti - δ) associated with hepatitis B virus in liver and serum of HB_SAg carriers. *Gut* 18:997-1003, 1977.
- Rizzetto, M., Gocke, D.J., Verme, G., Shih, J.W., Purcell, R.H., Geren, J.L.: Incidence and significance of antibodies to delta antigen in hepatitis B virus infection. *Lancet* 11:986-990, 1979.
- Shimuzu, M., Ohyama, M., Takahashi, Y., Udo, K., Kojima, M., Kametani, M., Truda, F., Takai, E., Miyakawa, Y., Mayumi, M.: Immunoglobulin M antibody against hepatitis B core antigen for the diagnoses of fulminant type B hepatitis. *Gastroenterology* 84:604-610, 1983.
- Takekoshi, Y., Tanaka, M., Miyakawa, Y., Yoshizawa, H., Takahashi, K., Mayumi, M.: Free "Small" and IgG - associated "Large" hepatitis B "e" antigen in the serum and glomerular capillary walls of two patients with membranous glomerulonephritis. *N. Engl. J. Med.* 300:814, 1979.
- Valdivieso, V., Armas Merino, R., Quintana, C.: *Avances en Gastroenterología.* Sociedad Chilena de Gastroenterología. Santiago, 1979.

