

00414

MONOGRAFIA  
HEPATITIS B

YENIS EDITH MARIN ZAPATA	881066
SANDRA TOVAR DIAZ	851110
EDNA MARIA GARZON SARMIENTO	842252
NORMA CONSTANZA CRIOLLO ARBOLEDA	882297
MARTA CONSUELO SANDOVAL PEREZ	872079
MARTA INES BARRERA SANCHEZ	882210
LINA MARCELA GONZALEZ	882201
SANDRA PATRICIA ECHEVERRY CARDENAS	881210

Profesor: Dr. Carlos Castro

COLEGIO ODONTOLOGICO COLOMBIANO  
FACULTAD DE ODONTOLOGIA  
SEMESTRE X  
Santafé de Bogotá, D.C, 1994

21-6-01-24

NOTA DE ACEPTACION

---

---

---

---

Jurado

---

Jurado

## DEDICATORIA

... A nuestro compañero inseparable....

... A todas aquellas personas que contribuyeron para que  
pudiéramos llegar hasta esta etapa de nuestra vida...

... A todos aquellos formadores de hombres y mujeres de  
bien que compartieron con nosotros lo mejor de sus  
conocimientos, y que fueron nuestro apoyo en los buenos y  
las malos momentos...

Gracias .

## AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer al personal técnico y profesional del Instituto Nacional de Salud por la colaboración que nos brindaron para la realización de este trabajo.

## TABLA DE CONTENIDO

### INTRODUCCION

1 MARCO HISTORICO	1
1.1 LA HEPATITIS	4
1.1.1 Descripción	5
2 ANATOMIA DEL HIGADO	13
2.1 CONSIDERACIONES GENERALES	13
2.2 CONFORMACION EXTERIOR Y RELACIONES	14
2.3 CONSTITUCION ANATOMICA	18
2.3.1 Envolturas	18
2.3.2 Tejido propio del hígado	21
2.4 VASOS Y NERVIOS	22
2.4.1 Vena porta	22
2.4.2 Arteria hepática	23
2.4.3 Vena umbilical	25
2.4.4 Venas hepáticas o suprahepáticas	25
2.4.5 Linfáticos	26
2.4.6 Nervios	26
2.5 APARATO EXCRETORIO DE LA BILIS	27
2.5.1 Conductos biliares intrahepáticos	28
2.5.2 Conducto hepático	28
2.5.3 Vesícula biliar	28
2.5.4 Conducto cístico	31
2.5.5 Conducto colédoco	32

3 TIPOS DE HEPATITIS	36
3.1 HEPATITIS A	36
3.2 HEPATITIS NO A - NO B	37
3.3 HEPATITIS DELTA	38
3.4 HEPATITIS CRONICA PERSISTENTE (HCP)	39
3.5 HEPATITIS FULMINANTE	39
3.6 HEPATITIS BS	41
3.6.1 Etiología	41
3.6.2 Epidemiología	42
3.6.3 Manifestaciones clínicas y pronóstico	46
3.6.4 Diagnóstico virológico	54
3.6.5 Manejo de la hepatitis B	61
3.6.6 Prevención de la infección con HBV	67
4 PATOGENIA DE ENFERMEDADES ASOCIADAS CON INFECCION CON HVB	92
4.1 HEPATITIS B AGUDA Y CRONICA	92
4.2 VIRUS DE HEPATITIS DELTA	96
4.3 CARCINOMA HEPATOCELULAR	99
4.4 ABSCESO HEPATICO	100
4.5 LESION RELACIONADA CON FARMACOS	104
5 ESTADO DE PORTADOR 'SANO'	106
5.1 MORFOLOGIA	107
6 EL VIRUS DE LA HEPATITIS	109
6.1 DESCRIPCION DEL HBV	109
6.2 PROPIEDADES DEL VIRUS	110
7 REVISION BIBLIOGRAFICA	112
CONCLUSIONES	135
BIBLIOGRAFIA	

## INTRODUCCION

El control, la detección temprana y la prevención de infecciones son los temas de mayor interés en las profesiones médica y odontológica, ya que todo el personal de salud, llámese profesional, auxiliar o laboratorista, están en contacto con pacientes infectos, y materiales altamente contaminantes. Un gran número de publicaciones científicas se han interesado por difundir una serie de medidas que deberían ser adoptadas por centros clínicos, personal de salud y aún por lo mismos pacientes.

Sin embargo, la atención con prevención representa para cualquier institución privada o del estado, adquisición de equipos, materiales y preparación del personal, un costo que debe ser considerado y no todas están en disposición de asumirlo.

No obstante con este trabajo tratamos de informar lo mejor posible a los lectores, acerca de los riesgos que se corren y de concientizarlos de la importancia que tienen las medidas de control y prevención, no sólo para el personal de salud, sino también para los mismos pacientes.

## OBJETIVOS

En el mundo entero los trabajadores de la salud que son un grupo de alto riesgo han subestimado la magnitud de la problemática de la hepatitis B. a pesar de los trabajos que han mostrado que en salud pública es mucho más grave la hepatitis B que el SIDA sin querer restarle importancia a este último, debido a su asociación con el antígeno delta, la hepatitis crónica y el hepatocarcinoma. Se ha estimado que en el mundo hay 300 millones de portadores crónicos, del antígeno de superficie del VHB (HBs Ag), 25-30% de los cuales morirán por enfermedad hepática crónica o hepatocarcinoma.

En América Latina y el Caribe, se estiman en más de 5 millones los portadores HBsAg y en más de 400 mil las infecciones nuevas cada año.

En Colombia se han realizado trabajos epidemiológicos y de perfil diagnóstico que señalan la importancia de la problemática a nivel nacional como parte del programa de

control en cuanto a profilaxis.

Se calcula que alrededor del 29% de los donantes de sangre están infectados con el VHB y que más de 300 mil personas son portadoras del HBsAg. En el estudio realizado entre 1977 al 80 por el Instituto Nacional de Salud se estimó una positividad global para el HBsAg del 4.7% (excluyendo la Costa Atlántica, parte de la Orinoquía, la Amazonía y Bogotá D.C.). Este estudio serológico, utilizando el método de RIA, realizado por regiones naturales de Colombia mediante nuestro estereotificado por conglomerados, estimó una positividad para el HBsAg por regiones así: Región Oriental 2.8%; Región Central 7.2% y Región Pacífica 3.5%.

De acuerdo con la información publicada en Colombia se prevee que el 2.5% de las hepatitis agudas que ocurren en adultos son a causa del VHB; esta proporción puede incrementarse en la regiones de alta enfermedad a donde hay brotes de Hepatitis B y Delta como ocurre en los departamentos del Magdalena, César y Norte de Santander, en las regiones de Urabá, Chocoano-antioqueño y en la Amazonía.

*Dado el conocimiento actual de las regiones del país con altas prevalencias de infección con el VHB, y con*

positividad para el HBsAg y el número creciente de casos clínicos de ictericia que se notifican, existe la probabilidad de exposiciones al VHB, motivo por el cual creemos que es necesario dar las pautas para su correcta atención cuando se presente, como una manera de evitar la transmisión de esta infección en aquellas personas expuestas susceptibles a la infección por VHB.

## 1 MARCO HISTORICO

Los primeros casos registrados de hepatitis sérica (hepatitis aguda con un largo período de incubación después de la transmisión percutánea de material conteniendo suero humano) parecen ser aquellos que siguieron a la administración de vacuna antivariólica conteniendo linfa humano de trabajadores de astilleros en Bremen en 1833. Hasta mediados de siglo se observó hepatitis sérica después del uso de agujas y jeringas contaminadas, por ejemplo en diabéticos y en clínicas de enfermedades venéreas, con la administración de plasma como para inmunoprofilaxis de sarampión y fiebre erliana, con la administración de vacunas con suero humano para fiebre amarilla y con transfusiones de sangre.

La hepatitis sérica no se diferenció claramente de la hepatitis infecciosa hasta las décadas de 1940 y 1950, cuando se encontraron diferencias antigénicas y biológicas en estudios de transmisión experimental en voluntarios humanos. Después del descubrimiento del antígeno

Australia (ahora denominado antígeno de superficie de hepatitis B o HBsAg) en suero por parte de Blumberg y col. en 1965 y su eventual asociación con hepatitis sérica, se identificó y caracterizó el virus de la hepatitis B. El desarrollo de pruebas serológicas para antígenos de HBV y sus respectivos anticuerpos llevó al reconocimiento de que el HBV tiene una distribución mundial y que las tasas de infección en algunas partes del mundo, como en zonas de Asia, Africa y Oceanía, son muy altas. Las pruebas serológicas proporcionaron evidencias directas de que muchos casos de hepatitis sérica se asociaban con infección con HBV y que el HBV era diferente del virus asociado con muchos casos de hepatitis infecciosa (virus de hepatitis A). También ha quedado claro que no todos los casos de hepatitis postransfusional se asocian con infección con HBV; agentes adicionales (virus de hepatitismo A, no B) son responsables de muchos de ellos.

Ahora se sabe que el HBV es un pequeño virus DNA con aspectos ultraestructurales, moleculares, antígenicos y biológicos únicos que lo diferencian de miembros de todas las familias de virus previamente reconocidas. Recientemente, se hallaron otros tres virus muy similares en marmotas en el Este de los Estados Unidos, ardillas de tierra en California y ratas pequineses en China y los Estados Unidos. Estos virus forman una nueva familia que

recientemente se ha denominado formalmente Hepadnaviridae. Entre los aspectos moleculares únicos de estos virus está su estructura de DNA (un DNA circular muy pequeño que parcialmente tiene una sola cadena), su mecanismo de replicación y la presencia de una enzima en viriones con la propiedad de una transcriptasa inversa. Entre los aspectos biológicos notables de los virus están su notable predilección por los hepatocitos y su propensión a causar una infección persistente (estado de portador crónico), con altas concentraciones de antígeno viral que consiste en formas virales completas y defectivas que permanecen en la sangre en forma persistente durante meses o años. En áreas del mundo altamente endémicas, las tasas de portadores crónicos pueden exceder el 10% de la población y se ha estimado que hay más de 170 millones de portadores crónicos en el mundo en la actualidad. El nombre hepatitis sérica, usado durante muchos años, indicaba la primera vía común reconocida de transmisión de HBV, resultado de la viremia continua, a saber por transmisión percutánea de suero. Ahora está claro que el HBV se disemina más comúnmente por vías que no involucran una transmisión percutánea directa, como por contacto sexual y de madres a neonatos. La infección con HBV es una de las causas más comunes de hepatitis viral aguda. Infecciones persistentes con HBV se asocian con un amplio espectro de enfermedades, incluso

hepatitis crónica, que en ocasiones evoluciona a la cirrosis, carcinoma hepatocelular y enfermedad por depósito de complejos inmunes que toma la forma de una poliarteritis y glomerulonefritis. El HBV es una causa mayor (si no la más común) de hepatopatía crónica y carcinoma hepatocelular en el mundo y es una causa mayor de vasculitis necrotizante (poliarteritis).

### 1.1 LA HEPATITIS

No es de reciente introducción al continente americano sino que su presencia entre nosotros data de un siglo o algo más, según la narrativa escrita por algunos médicos antioqueños de la época. Posiblemente procede de algunos focos del occidente de Africa, de España o de Portugal.

Se han establecido tres períodos distintos de su investigación, basados en los métodos diagnósticos empleados en cada una de ellos, a saber:

La primera desde 1905 hasta 1932, cuando el diagnóstico se realizaba sólo con metodología clínica y epidemiológica, sin apoyo del laboratorio clínico o con sólo escasa colaboración de éste, en pruebas serológicas de protección.

La segunda desde 1983 hasta 1970 cuando se contaba con la ayuda importante de las pruebas bioquímicas y bacteriológicas de laboratorio clínico y del estudio anatomo patológico.

La tercera, desde 1971, hasta nuestros días, en la cual existe adicionalmente otra herramientas para apoyo del diagnóstico clínico con marcadores virales serológicos y tisulares.

#### 1.1.1 Descripción:

Primera época: la primera narración de un brote epidémico, intrafamiliar, con elevada mortalidad, fue en el suroeste antioqueño de 1905 a 1906 y se denominó Ictericia familiar y contagiosa.

Segunda época: entre 1931 y 1970 se estudió la fiebre con Ictericia de la Sierra Nevada de Santa Marta, en el departamento del Magdalena, tratando de establecer un diagnóstico diferencial entre la hepatitis y la FA.

Así pues, que esta fiebre con ictericia, observada entre 1930 y 1931, no fue FA sino hepatitis catarral aguda cuyo diagnóstico diferencial es la presencia de abundante bilis y escasa albúmina en la orina y además, en los casos

letales, fiebre muy alta al final.

En 1937, se organizó el servicio de Visceratomía pues la vigilancia epidemiológica de la FA en Antioquia y se estableció un procedimiento para diagnóstico diferencial entre la FA y la entonces denominada Hepatitis Epidémica del suroeste de Antioquia.

Tercera época: gracias a la aparición de la técnica de doble inmunodifosias con gel de agar de Ouchtertony desarrollada por el departamento de bacteriología estatal de Estocolmo, Suecia. Se encontró otro antígeno ligado al australiano, al que llamaron "Antígeno e" en el año de 1972.

Los estudios epidemiológicos subsistentes mostraron que tanto el antígeno australiano como el antígeno e, son indicadores de replicación activa del virus de la hepatitis B (VHB) y por ende, un individuo-positivo para cualquiera de estos dos marcadores es un "portador" con capacidad de transmitir la infección a otras personas inmunológicamente vírgenes, por la sangre o sus derivados, por contacto sexual o por transmisión vertical, madre a hijo, que hoy sabemos ocurre hasta entre 75 a 90% en el post-parto inmediato.

Además, el desarrollo de tecnologías con mayor sensibilidad y rapidez procedimental, como la inmuno-electroforesis de contra corriente y el radioinmunes análisis (RIA), este último con aplicabilidad al laboratorio clínico asistencial desde la década del 70, facilitó el establecimiento de diagnósticos diferenciales con otras hepatitis como la epidemia por virus A (HVA) y ampliar el conocimiento científico sobre la clínica y características epidemiológicas del HVB, por el hallazgo del anticuerpo (anti HBc) contra el antígeno central (AgHBc), indicador el segundo de infección previa por el virus B, sin ejercer ninguna actividad neutralizada contra éste, así como la posibilidad de hallar otros marcadores: anticuerpos contra el Antígeno Australiano (anti HBs) y contra el Antígeno e (Ant HBe), éstos sí, indicadores de poder neutralizante contra el VHB.

Es una pequeña encuesta de prevalencia de infección por VHD, realizada por la División de Gastroenterología, en Turín, Italia, por el grupo de Antonio Ponzetto, en asocio con el laboratorio de virología del Servicio de Salud de Medellín, se pudo establecer que en las grandes urbes colombianas la prevalencia de infección por VHD es muy baja, a diferencia de la que ocurre en pequeños conglomerados asilados, principalmente indígenas como los del Norte del departamento de Norte de Santander, en la

Gabarra, Río de Oro y otros caseríos del municipio de Tibú. (Etma Bari) y que esta alta endemia de infección no se ha trasladado de estos caseríos a las grandes ciudades.

En una publicación de 1986 sobre los caracteres epidemiológicos de la Hepatitis de la Sierra Nevada de Santa Marta, basados en los estudios de vigilancia epidemiológica iniciados en 1936 y continuados en el Laboratorio de Patología del INS hasta 1983, se observó que esta endemia tuvo su mortalidad más alta entre 1940 y 1947, cuando llega a 1.25 casos por 1000 habitantes por año, en Guacamayal, cuya población, según el censo de 1938 era de 4000 habitantes.

En 1987 ocurrió en el Golfo de Urabá Chocoano y Antioqueño un brote de hepatitis fulminante que estudió el Servicio de Salud de Antioquia con Unisalud de Riosucio, Chocó, con caracteres similares a los descritos en la de la Sierra Nevada de Santa Marta, donde hay unos 5000 habitantes en el casco urbano y 40.000 en el rural. Son negros puros, descendientes de esclavos africanos en un 90%, que durante la colonia fueron traídos para dedicarlos a la explotación de minas de oro y platino de esa región y que actualmente viven en paupérrimas condiciones socio-económicas.

Se ignora cual fue realmente el número de enfermos y de

muertos, debido a un deficiente registro sanitario pero los últimos se estiman en unos 25, entre negros e indígenas (etnia Hatio-Emberá-Vanana).

El grupo del Departamento de Medicina Interna del Hospital San Juan de Dios de Santa Marta, el Servicio Seccional de Salud del Magdalena, en Santa Marta y el Hospital Brigham and Women, de Boston, en los EE.UU., en un programa organizado por el médico internista Alvaro Villanueva, repitió una encuesta de sobrepurulencia de infección, HVB y HVD, entre 1980 y 1983, que demostró evidencia serológica de positividad AgBs, anti HBS anti HD.. y positividad anti NA en el 77 a 93% de los habitantes de las poblaciones de Santa Marta, Santa Rosalía, Julio Zawadi y Anastasia, Magdalena.

En el extremo suroccidente del país, al sur del puerto de Tumaco, dentro de un estudio de salud promovido por la Sociedad Colombiana de Parasitología y Medicina Tropical en 1989, se conoció que la positividad de infección por VHB fue de 35%; la de portadores de anti HBc y AgHBs, de 17% y la de portador de AgHBs sólo de 5.31%. Sorprendentemente, la de infección por VHD fue de 2%.

También en 1989, a partir de un caso índice diagnosticado por histopatología en el INS, originario de Puerto

Esperanza, Guainía, en el extremo centro oriental colombiano, habitado por la etnia Guahibo, se encontró una positividad promedio para infección por VHB de 71/105 (67.6%). Entre 0 y 14 años, ésta fue de 36/105 (36.254%).

Finalmente, entre 1989 y 1990, también a partir de un caso índice, por diagnóstico histopatológico, se detectó un nuevo foco epidémico en el sur de nuestro territorio, en la Amazonía, sobre el Río Caquetá, en el departamento de Amazonas, el casero de El Encanto, entre niños y adolescentes, indígenas Urtoto (San Rafael de Caraparuná). Se estudiaron 434 sueros, de pacientes y de algunos familiares y contactos, con edades entre 0 y 59 años, de las cuales 86% eran menores de 14 años. Hubo 314/454 (64%) individuos infectados por HVB la prevalencia de portadores de AgHB fue de 22%.

Otros estudios de prevalencia se han realizado. Por ejemplo: el de 1991 por la Caja Nacional de Previsión de Bogotá, entre 194 personas, de las cuales 174 eran miembros del personal de salud de la institución y en 20 pacientes que durante el estudio estuvieron sometidos a hemodíalisis. Se analizaron los marcadores: AhHBs, anti HBs y anti HBc por el método de Micro Elísa.

Entre el personal, la prevalencia de infección por VHB fue

de 19/174 (11%), la de portadores de antígeno de superficie de 1/174 (0.6%) y la de anti HBs de 11/74 (6.3%). Discriminando sus funciones, se observó que las cifras más altas ocurrían entre los cirujanos seguidos por los médicos generales, instrumentadoras quirúrgicas, ortopedistas, enfermeras, bacteriólogos, odontólogos, etc.

También, entre diciembre de 1990 y marzo de 1991, la Clínica Palermo de Bogotá, hizo un estudio interno de prevalencia de infección por HVB y obtuvo los siguientes resultados. La prevalencia de infección por VHB, con análisis de AgHBs y anti HBc. Por micro Elisa, fue de 5/192 (2.6%) y la de AgHBs fue idéntica, un 5/192 (2.6% (comunicación personal).

El INS y el Ministerio de Salud, ejecutaron durante el último trimestre de 1991 y en 1992, en asocio con el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) de Cuba una encuesta de prevalencia entre 331 personas, cubriendo personal médico, paramédico, auxiliar de laboratorios y administrativos, del INS y del Ministerio, estudiando cada muestra de suero más doble prueba realizada en Bogotá y en la Habana, los marcadores para anti HBs, anti HBc, AgHBs, por el método de Micro Elisa.

Las tasas de prevalencia fueron: para AgHBs 0.9%, para

anti HB, 0.7% y para anti HBc 5.1%, la tasa promedio de prevalencia de infección por VHB, 12.8%.

Hay otros estudios sobre el t3pico, en ejecuci3n en Santaf3 de Bogot3 y en varias otras instituciones sanitarias del pa3s, cuyo objetivo es el de colaborar en la investigaci3n sobre una o ambas de estas dos problem3ticas Noxas, al menos midiendo su magnitud de transmisi3n y prevalencia con el prop3sito de usar uno de los m3todos m3s eficientes para prevenirlas, la vacunaci3n contra la Hepatitis B.



## 2. ANATOMIA DEL HIGADO

El hígado es la más voluminosa de las vísceras y desempeña la doble función de secretar la bilis y de elaborar glucógeno.

### 2.1. CONSIDERACIONES GENERALES

El hígado está situado en la parte superior del abdomen, debajo del diafragma, encima del estómago y de la masa intestinal.

Se mantiene en esta posición gracias a los siguientes medios de fijación: 1o., la vena cava inferior, a la cual está sólidamente unido por las venas suprahepáticas; 2o., el cordón fibroso, que con el nombre de ligamento redondo del hígado reemplaza en el adulto la vena umbilical del feto; 3o., repliegues peritoneales, que constituyen los ligamentos del hígado. El conjunto de estos medios de fijación permite al hígado, por lo demás, cambios de postura o movimientos fisiológicos o patológicos bastante

extensos.

El peso medio del hígado en el cadáver varía de 1.450 a 1.500 gramos. En el vivo, este peso aumenta por la cantidad de sangre contenida en el órgano (400 gramos aproximadamente) y varía según las condiciones en que se verifica la circulación hepática (influencia de la digestión, del embarazo y de las afecciones cardiovasculares).

Su coloración es rojo parada. Visto de cerca, parece estar constituido por una serie de granulillos de diferente color en su centro y en su periferia (lobulillos hepáticos).

Su consistencia es bastante dura; sin embargo, se amolda regularmente a los órganos vecinos y presenta una friabilidad muy notable.

## 2.2. CONFORMACION EXTERIOR Y RELACIONES

El hígado puede ser comparado a un ovoide, de eje mayor transversal y con su extremidad mayor dirigida a la derecha, del cual se hubiera separado por medio de una sección oblicua la porción inferior izquierda. Se pueden considerar en él dos caras, dos bordes y dos extremidades.

- a) Cara anterosuperior. Limitada por los bordes y las extremidades, constituye una superficie convexa, en la cual se inserta el ligamento suspensorio; esta inserción forma el límite de los dos lóbulos, derecho e izquierdo. Esta cara está en relación, en toda su extensión, con el diafragma y, por medio de éste, con el corazón y las pleuras. Se pone en contacto con la pared abdominal a nivel de la región epigástrica. Por arriba, la cara superior del hígado remonta hasta la quinta costilla derecha en la espiración; por abajo, no excede el reborde de las costillas falsas. En la inspiración rebasa estas costillas en una medida variable.
- b) Cara posteroinferior. Mira oblicuamente abajo y a la izquierda; es comúnmente variable.

Presenta dos surcos anteroposteriores: uno, izquierdo, el surco de la vena umbilical y del conducto venoso; el otro, derecho, el surco de la vesícula biliar y de la vena cava. Un surco transversal los une: es el surco transversal, algunas veces incompleto a causa de un puente de sustancia hepática. El surco de la vena umbilical aorta, en su mitad anterior, la vena umbilical del feto y el cordón fibroso que la reemplaza en el adulto; su mitad posterior está ocupada por un cordón

fibroso, vestigio del conducto de Arancio (que va, en el feto, de la rama izquierda de la vena porta a la vena cava inferior). El surco de la vesícula biliar comprende: 1o., una porción anterior, ovoide, la fosita cística, en la cual se aloja la vesícula biliar; 2o., una parte posterior profundamente excavada, ocupada por la vena cava inferior. El surco transversal va del surco izquierdo al surco derecho. Invade este último y se prolonga sobre el lóbulo derecho de la cara inferior. Todos los conductos, vasos y nervios que van al hígado o salen del mismo se hunden en el surco transversal, que de este modo se convierte en el hilio del hígado.

Los surcos precedentes dividen la cara inferior del hígado en cuatro lóbulos. El lóbulo cuadrado (eminencia porta anterior), más o menos abombado, está por delante del surco transversal. El lóbulo de Spiegel (eminencia posterior) está por detrás de este surco. Más extenso que el precedente, presenta dos prolongaciones: una, posterior, pasa por detrás de la vena cava y le forma un semiconducto y aun, algunas veces, un conducto completo; la otra, anterior (colliculus caudatus de Haller), se introduce entre la vena cava y la vena porta, para alcanzar el lóbulo derecho. El lóbulo derecho comprende toda la porción

de la cara inferior situada por fuera del surco de la vesícula. Presenta, de delante atrás, tres facetas o impresiones: una anterior, cólica; otra media, renal, y la otra posterior, suprarrenal. El lóbulo izquierdo (situado a la izquierda del surco de la vena umbilical) es triangular y cóncavo (faceta o impresión gástrica).

- c) Borde anterior. Delgado, cortante, está en relación, de derecha a izquierda, con las falsas costillas derechas, el hueco epigástrico y la sexta y séptima costillas izquierdas. Presenta dos escotaduras: una, próxima a la línea media, a corresponde a la inserción del ligamento suspensorio; la otra, situada a la derecha, está ocupada por la vesícula biliar.
- d) Borde posterior. Va haciéndose más delgado de derecha a izquierda y está en relación sucesivamente con el diafragma (al cual lo une un tejido conjuntivo laxo), con la columna vertebral, que determina en él una escotadura a nivel de la cual el hígado se pone en contacto con la aorta, la vena cava inferior y el esófago. A nivel del borde posterior se inserta el ligamento coronario.
- e) Extremidad derecha. Voluminosa, convexa, lisa, corresponde a la inserción del ligamento triangular

derecho.

- f) Extremidad izquierda. Delgada y aplanada, se extiende sobre la tuberosidad mayor del estómago; está sujeta al diafragma por el ligamento triangular izquierdo.

### 2.3. CONSTITUCION ANATOMICA

El hígado, desde el punto de vista de su constitución, ofrece a nuestra consideración: 1o., cubiertas; 2o., un tejido propio; 3o., conductos excretorios.

2.3.1 Envolturas. Se reducen a una cubierta superficial, serosa, que tapiza una cubierta profunda, fibrosa.

a) Envoltura serosa. El peritoneo, que cubre el hígado en la mayor parte de su extensión, forma, además, algunos pliegues o ligamentos, tales como el ligamento suspensorio, el ligamento coronario y el epiplón gastrohepático.

- El ligamento suspensorio o ligamento falciforme del peritoneo es una lámina delgada, de dirección anteroposterior; sagital cuando el hígado está deprimido, bascula (de tal modo que su cara derecha se hace inferior) cuando el hígado ocupa su sitio. Su

borde superior, convexo, corresponde al diafragma. Su borde inferior, cóncavo, se inserta en la cara superior del hígado, siguiendo aproximadamente una línea que desde la extremidad anterior del surco de la vena umbilical fuese a la vena cava inferior. Su extremidad anterior, libre, redondeada, aloja la vena umbilical del feto y el cordón que la reemplaza en el adulto; su extremidad posterior, obtusa, está en relación con la vena cava. Este ligamento está constituido por el adosamiento de las dos hojas peritoneales, que se separan, arriba, para tapizar el diafragma, y abajo, para extenderse sobre el hígado.

- El ligamento coronario es transversal y se extiende desde el borde posterior del hígado al diafragma. Comprende dos hojas que proceden respectivamente de las caras superior e inferior del órgano, para reflejarse por una parte sobre el diafragma y por otra sobre la pared posterior del abdomen. Estas dos hojas permanecen separadas en su región media (vena cava), se adosan a derecha e izquierda de esta vena y constituyen, en las extremidades derecha e izquierda de la glándula, dos láminas triangulares horizontales: el ligamento triangular derecho y el ligamento triangular izquierdo.
- El epiplón gastrohepático o pipián menor es una hoja

serosa que desde la curvatura menor del estómago y la primera porción del duodeno, va al surco transversal del hígado y a la parte del surco de la vena umbilical y del conducto venoso situada detrás del surco transversal. Por abajo, las dos hojas que forman el epiplón menor se separan, para extenderse sobre las dos caras del estómago. Por arriba, se separan igualmente para tapizar la cara inferior del hígado, formando una especie de puente sobre los órganos alojados en los surcos de dicha cara inferior (vena umbilical, vena cava inferior y vesícula biliar).

- Desde la cara inferior del hígado, el peritoneo, pasando sobre el riñón y el colon, se levanta, constituyendo dos ligamentos (no constantes): el ligamento hepatorenal y el hepatocólico.

b) Cubierta fibrosa. La envoltura fibrosa del hígado, o cápsula de Glisson, es una membrana delgada, transparente, que rodea primeramente el hígado y luego envía al interior de la glándula una serie de prolongaciones tubulares íntimamente unidas al parénquima: cada una de ellas contiene un conducto biliar, una arteriola hepática y una ramificación de la vena porta, sumergidas en una ganga de tejido conjuntivo laxo bastante abundante.

2.3.2 Tejido propio del hígado. El hígado es un compuesto de elementos glandulares simples, cada uno de los cuales es un hígado minúsculo: el lobulillo hepático.

El lobulillo hepático es un ovoide con carillas, de 1,5 a 2 milímetros de longitud aproximadamente, una de cuyas extremidades, más voluminosa, o base, es libre, y la otra, vértice, deja escapar un vaso venoso que recorre el lobulillo en toda su extensión. En el lobulillo, la vena en cuestión ha recibido el nombre de vena intralobulillar; al salir del lobulillo toma el de vena supralobulillar.

Los lobulillos, muy numerosos, se amontonan unos junto a otros, y a causa de su poliedrismo, determinan al corte, a nivel del punto en que tres lobulillos se ponen en contacto, un espacio prismático triangular: llámase espacio de Kiernan o espacio porta, y se prolonga entre las caras de los lobulillos bajo la forma de fisura, las fisuras de Kiernan. Tanto los espacios como las fisuras están rellenos de tejido conjuntivo poco denso.

El lobulillo comprende diversos elementos histológicos: vasos, elementos celulares (células hepáticas), conductos excretorios y tejido conjuntivo intralobulillar (véanse, para la descripción de estos elementos, los tratados de Histología).

## 2.4 VASOS Y NERVIOS

El hígado presenta dos clases de vasos: unos aferentes, arteria hepática y vena porta; otros eferentes, venas suprahepáticas y vasos linfáticos.

2.4.1 Vena porta. Constituida por la unión de las venas mesentérica y esplénica, recorre el epiplón gastrohepático en compañía de la arteria hepática, que corre sobre su cara anterior, y del conducto colédoco, que ocupa su lado externo. Al llegar al hilio, la vena porta se divide en dos ramas: 1o., una rama derecha (engrosada con la vena cística), que es corta y cuyas ramas penetran en el lóbulo derecho y mitad derecha de los lóbulos cuadrado y de Spiegel; 2o., una rama izquierda, más larga, en la cual se inserta, por delante, el vestigio fibroso de la vena umbilical del feto. Ambas ramas, derecha e izquierda, ocupan la parte profunda del surco transversal.

Las ramas secundarias de la vena porta recorren las vainas tubulosas que suministra al hígado la cápsula de Glisson. Estas ramas dan origen a ramas de segundo orden, de un modo singular, pues vasos de un volumen muy diferente nacen unos al lado de otros de un mismo tronco venoso. Reciben en pleno hígado afluentes de dos especies; venas capsulares (venas procedentes de la

cápsula de Glisson) y venas vasculares (nacidas en los conductos biliares y en los gruesos troncos arteriales y venosos.

Las últimas ramificaciones de la vena porta son las venas interlobulillares, que avanzan entre los lobulillos: se dividen cada una en cinco o seis venillas, que se pierden en los lobulillos.

Debemos referir a la vena porta otros grupos vasculares, que, bajo el nombre de venas portas accesorias, llevan al hígado sangre venosa. Estos grupos son los siguientes: grupo gastrohepático (que viene del epiplón menor), grupo cístico, grupo diafragmático, grupo paraumbilical (venillas de la pared abdominal que se dirigen al hígado siguiendo el cordón de la vena umbilical).

2.4.2 Arteria hepática. La arteria hepática nace del tronco celiaco. Su trayecto comprende dos segmentos: el primero, horizontal, se extiende desde el tronco celiaco hasta el origen de la gastroduodenal (3 centímetros); el segundo, ascendente, termina en el hilio del hígado.

En el primer segmento, la hepática, adosada al principio al pilar derecho del diafragma, pasa por el costado izquierdo de la vena cava inferior y levanta el peritoneo

parietal formando la hoz de arteria hepática. Este pliegue se opone al de la coronaria estomáquica situado por encima de él (abertura del foramen bursoe omentalis). Después de haber estado en contacto con el borde superior del páncreas, la arteria hepática se endereza.

En el segundo segmento, ascendente, la arteria camina por la cara anterior de la vena porta, a la izquierda del colédoco, en el borde libre del epiplón menor.

Después de haber emitido una arterias pancreática superior derecha y ramas duodenales, emite la arteria gastroduodenal, destinada al estómago, el duodeno y el páncreas. En el epiplón menor, la arteria hepática desprende la arteria pilórica.

Llegada a nivel del hilio, la arteria se divide en dos ramas terminales. La rama derecha, la más voluminosa, da la arteria cística, que aparece en el área triangular formada por la reunión del conducto hepático y el conducto cístico y arriba el hígado. La rama izquierda sube por delante de la bifurcación izquierda de la vena porta, a la izquierda de la porción inicial del conducto hepático.

Las dos ramas penetran en el hígado y ambas se ramifican y emiten ramas que, en compañía de un ramo de la vena

porta, un conducto biliar, ocupan las vainas tubulosas de la cápsula de Glisson. Las últimas ramificaciones se desvanecen en ramos muy tensos: para los conductos vasculares, para los troncos vasculares, para la cápsula (a la que proporcionan una verdadera red) y para los lóbulos hepáticos (arterias interlobulares). Existen arterias hepáticas accesorias, que no son sino arteriolas procedentes de la coronaria estomáquica, la mamaria interna y las diafragmáticas accesorias.

2.4.3 Vena umbilical. En el feto, sus funciones son llevar al hígado y a la vena cava inferior la sangre arterial recogida en las redes placentarias. Viene del ombligo y sigue el ligamento suspensorio, alcanza el surco transversal y suministra numerosas colaterales terminales: 1o., el conducto de comunicación con la vena porta, rico en colaterales; 2o., el conducto de Arancio, que se une a la vena cava inferior. En el adulto, la vena umbilical y el conducto de Arancio se transforman en cordones fibrosos: el conducto de comunicación con la vena porta se convierte en rama izquierda de la vena a porta.

2.4.4 Venas hepáticas o suprahepáticas. Nacen de la confluencia de las venas intralobulillares, que se han convertido en supralobulillares y finalmente en suprahepáticas. Igual irregularidad de ramificaciones que

la que observamos en la vena porta, siendo el modo colateral el más frecuente. Formadas de este modo, las venas suprahepáticas se dirigen hacia el canal que en el borde posterior del hígado aloja la vena cava inferior, formando dos grupos: 1o., un grupo superior de dos venas voluminosas, una derecha y otra izquierda; 2o., un grupo inferior, de diez a quince vasos mucho más pequeños. Al igual que las ramas de la vena porta, las venas suprahepáticas no presentan ni válvulas ni anastomosis. Difieren de ellas: 1o., en que corren, lo más a menudo, siguiendo una dirección anteroposterior, por fuera de la vaina de Glisson, en pleno tejido hepático; 2o., en que poseen una túnica muscular mucho más espesa.

2.4.5 Linfáticos. Unos, superficiales, constituyen debajo de la serosa una rica red y terminan en el conducto torácico, en los ganglios supradiafrámicos y en los ganglios del hilio. Otros, profundos, van a los ganglios del hilio siguiendo las ramificaciones de la vena porta o bien acompañando a las venas suprahepáticas, para terminar finalmente en los ganglios supradiafrágmaticos.

2.4.6 Nervios. Los nervios provienen del neumogástrico izquierdo y el plexo solar. Forman dos plexos, uno anterior y otro posterior. El plexo hepático anterior sube hasta el epiplón menor, por delante de la vena porta,

a la izquierda de las vías biliares. En el curso de su trayecto emite los nervios pilóricos. Más arriba proporciona uno o dos filetes a la vesícula (nervios internos de la vesícula). Antes de penetrar en el hígado, el plexo posterior está formado por tres o cuatro gruesos troncos procedentes del plexo celiaco. Cruza la cara posterior de la vena porta y luego pasa a la cara posterior de las vías biliares. Emite un ramo importante, el nervio posterior del colédoco, que se anastomosa con el plexo anterior. Más arriba emite el nervio externo de la vesícula.

El hígado recibe todavía del neumogástrico izquierdo un ramo nervioso, el nervio gastrohepático, que se anastomosa con el plexo hepático anterior. Todos estos nervios penetran en el parénquima hepático.

## 2.5 APARATO EXCRETORIO DE LA BILIS

La bilis corre sucesivamente por los conductos biliares intrahepáticos (conductos biliares), reducidos en el hilio a dos o tres conductos; luego, fuera del hígado, por un conducto único, del cual pende un reservorio especial (vesícula biliar y conducto cístico) y que lleva, por encima de la desembocadura de este último, el nombre de conducto hepático, y por debajo el de conducto colédoco.

2.5.1 Conductos biliares intrahepaticos. Procedentes de los lobulillos, se dirigen todos hacia el hilio (reuniéndose unos con otros, a manera de venas) y allí forman el conducto hepático (véanse los tratados de Histología).

2.5.2 Conducto hepático. Nace, a nivel del hilio, de la reunión de dos o tres conductos biliares terminales y recorre el epiplón gastrohepático por delante y por fuera de la vena porta. Su diámetro es de 4 ó 5 milímetros; su longitud, de 3 centímetros por término medio, pero esta longitud es muy variable (desembocadura más o menos elevada del conducto cístico, confluencia más o menos pronta de los conductos biliares. En su origen cruza, por su cara anterior, la rama derecha de la arteria hepática y la rama derecha de la vena aporta; continúa luego por el lado anteroexterno de la vena porta; el conducto cístico se adosa a su lado derecho antes de unirse a él. Está constituido por dos túnicas: una túnica externa, conjuntivomuscular; una túnica interna, mucosa, con epitelio cúbico.

2.5.3 Vesícula biliar. Es un receptáculo membranoso, piriforme, con su eje mayor dirigido hacia abajo, adelante y a la derecha, adosado por el peritoneo en la fosita cística. Teniendo de 9 a 11 centímetros de longitud por

35 a 40 milímetros de anchura, su capacidad media es de 50 a 60 milímetros cúbicos (téngase en cuenta que, a causa de la extensibilidad de su pared, esta capacidad puede llegar a ser mayor).

a) Conformación exterior y relaciones. Pueden distinguirse en ella:

- El fondo, que corresponde a la escotadura cística del hígado, la cual rebasa para ir a ponerse en contacto con la pared anterior del abdomen (extremidad anterior del décimo cartílago costal derecho).
- El cuerpo, cuya cara superior está unida por una capa conjuntiva a la cara inferior del hígado y cuya cara inferior está en relación, según los casos, con el duodeno, el colon ascendente o el riñón derecho. Del cuerpo se desprende a veces un repliegue peritoneal que lo une al colon (ligamento cisticocólico).
- El cuello, flexuoso y que recuerda con bastante exactitud la S itálica. Está limitado por dos surcos (superior e inferior), que lo separan del resto de la vesícula, por una parte, y del conducto crítico, por otra. Visto por su lado derecho, presenta un abultamiento (pelvis de la vesícula), al cual se opone,

por su lado izquierdo, una escotadura donde se aloja el ganglio cístico. A esta escotadura corresponde interiormente una prominencia, el promontorio. Finalmente, la cavidad del cuello presenta de ordinario válvulas incompletas, constantes en sus extremidades. El cuello está en relación con la rama derecha de la vena porta; por abajo, descansa sobre la terminación de la primera porción del duodeno. Está contenido en el epiplón menor, en relación a este nivel con la división de la arteria cística en sus dos ramas interna y externa.

b) Constitución anatómica. La vesícula biliar está formada, de fuera adentro: 1o., por una túnica serosa, que cubre la vesícula en toda su extensión, a excepción de la cara superior del cuerpo, que está directamente en contacto con el hígado; el fondo, rodeado por el peritoneo en todo su contorno, está separado del hígado por un espacio angular, el ángulo hepatocístico; 2o., por una túnica fibrosa, reforzada en su cara interna por una red de fibras musculares de manojos entrelazados; 3o., por una túnica mucosa, que forma pliegues (de los cuales unos son permanentes, y los otros, temporales, desaparecen por la distensión) que limitan una serie de aréolas.

c) Vasos y nervios. Las arterias de la vesícula vienen

de la cística, la cual está dividida en dos ramos (interno y externo) constantemente anastomosados. Algunas de sus ramas (ramas císticohepáticas) van al parénquima hepático, y viceversa, la vesícula recibe ramas procedentes de las ramificaciones intrahepáticas de la arteria hepática (ramas hepatocísticas). Las venas de la cara libre van a la vena porta; las de la cara adherente se ramifican por la substancia hepática (venas portas accesorias). Las venas de la cara libre van a la vena porta; las de la cara adherente se ramifican por la substancia hepática (venas portas accesorias). Los linfáticos, agrupados en las caras interna y externa, van en parte al ganglio cístico y en parte a los ganglios del surco transversal. Los nervios, emanados del plexo solar, acompañan a la arteria cística y constituyen en el espesor de la vesícula verdaderos plexos. Las fibrillas terminales son: 1o., motoras (para la túnica muscular); 2o., sensitivas (para la mucosa); 3o., vasomotoras (para los vasos).

2.5.4 Conducto cístico. Continuación de la vesícula, se une al conducto hepático para constituir el conducto colédoco. Sud longitud es aproximadamente de 30 a 45 milímetros; su diámetro mide de 3 a 4 milímetros; su calibre es irregular.

Avanza, por el epiplón gastrohepático, por delante ya

fuera de la vena porta; separado al principio del conducto hepático, se junta luego con él en ángulo agudo, y hasta se le ve adosarse al mismo en un trecho más o menos largo. Su forma es irregular, flexuosa, alternativamente estrechada y dilatada. Visto interiormente, presenta, sin embargo, en los segmentos estrechados, unas válvulas (válvulas de Heister), de forma semilunar más o menos pronunciada y que jamás se continúan unas con otras. Estas válvulas, más numerosas en la mitad superior del conducto, dificultan considerablemente el cateterismo del conducto desde la vesícula biliar.

La estructura, la vascularización y la inervación del conducto cístico recuerdan con bastante exactitud las de la vesícula.

2.5.5 Conducto colédoco. Es continuación a la vez de los conductos cístico y hepático. Se dirige oblicuamente abajo y adentro hacia el duodeno, pasa por detrás del mismo, encuentra la cabeza del páncreas y va a abrirse en el duodeno, en la parte posterointerna de su segunda porción. Comprende, pues, de este modo, cuatro segmentos, supraduodenal y retroduodenal, pancreático e intraparietal. El conjunto del conducto se presenta en forma de curva cóncava hacia la derecha. Largo aproximadamente de 6 a 8 centímetros, su diámetro decrece

de manera progresiva (de 13 a 6 milímetros). Es fácilmente dilatable (distensión por cálculos).

a) Relaciones. La extremidad superior del colédoco, algo apartada de la línea media, corresponde a la parte superior de la primera lumbar; su extremidad inferior corresponde a la parte media de la tercera lumbar.

- La porción supraduodenal es de longitud variable (adosamiento más o menos próximo de los conductos cístico y hepático). Corresponde al borde libre del epiplón menor, aplicado delante del lado derecho de la vena porta, de la cual se separa más o menos en su parte inferior.

- La porción retroduodenal corresponde: por dentro, a la vena porta; por detrás, a la lámina de Treitz, a la vena cava inferior y a algunos ganglios. Puede también estar en relación con el tubérculo duodenal, relieve superior del páncreas. La arteria gastroduodenal y en particular una de sus ramas, la arteria pancreaticoduodenal superior derecha, pasa por delante del colédoco; la arteria gastroepiploica derecha queda a la izquierda del conducto.

- La porción pancreática comprendida entre el semicírculo (o concavidad dirigida hacia la izquierda) que describen las tres primeras porciones del duodeno, recorre una especie de semiconducto labrado en la cabeza del páncreas.
  
  - La porción intraparietal corresponde a la pared posterointerna de la segunda porción del duodeno; perfora oblicuamente las tónicas del intestino y desemboca en un receptáculo excavado en plena mucosa, la ampolla de Vater. Es esta ampolla una cavidad conoidea que está en relación con los orificios superpuestos de los conductos colédoco y pancreático. Su base está abrazada por un verdadero esfínter (esfínter de Oddi); su cúspide presenta un orificio redondeado; nótese en la superficie interior la presencia de pequeños repliegues valvulares. El relieve formado en la cavidad duodenal por la ampolla de Vater lleva el nombre de carúncula mayor de SANTORINI. La carúncula menor, formación análoga situada encima de la apioecedente, está en relación con el conducto excretorio accesorio del páncreas. Una válvula connivente cubre de ordinario la carúncula mayor, que un repliegue mucoso (frenillo) prolonga interiormente sobre la pared duodenal.
- b) Constitución anatómica. El conducto colédoco se

compone: 1o., de una túnica externa, fibromuscular, más pronunciada hacia la ampolla; 2o., de una túnica interna, mucosa (capa única de células cilíndricas de meseta estriada, mezcladas con algunas células calciformes), provistas de criptasa pseudoglandulares y de algunas raras glándulas tubulosas.

El esfínter de Oddi está en relación con el engrosamiento o condensación de las fibras circulares de la capa muscular.

c) Vasos y nervios. El colédoco presenta, a por lo que toca a sus vasos y nervios, una gran analogía con el conducto hepático. Las arterias proceden de la hepática. Las venas van a la vena porta. Los linfáticos terminan en los ganglios del hilio, del epiplón menor y del páncreas. Los nervios emanan del plexo hepático.



### 3. TIPOS DE HEPATITIS

#### 3.1 HEPATITIS A

Denominada la enfermedad de las manos sucias.

La hepatitis A, enfermedad contagiosa transmitida por vía orofecal, parenteral y probablemente por otras vías, se manifiesta de manera endémica en el mundo entero y da lugar a menudo a epidemias más o menos importantes. No parece existir transmisión venérea del virus A.

Los casos infraclínicos son frecuentes. La administración de inmunoglobulinas a 16%, a razón de 0.02 a 0.12 ml/kg antes de la exposición al virus o al principio de la incubación previene o atenúa la enfermedad clínica, sin siempre impedir la infección.

Gracias a la inmunomicroscopía electrónica se han puesto de manifiesto partículas de aspecto viral en las materias fecales recogidas al comienzo de la fase aguda de la

hepatitis A. La formación de anticuerpos contra estas partículas ha sido demostrada en los enfermos infectados por la cepa MS, y con respecto a las partículas virales aisladas a partir de las materias fecales del enfermo.

Estas partículas, de estructura esférica de 27 nanómetros, son de tipo enterovirus no cultivables, particularmente resistentes y pueden sobrevivir varios meses a 20°C.

Se puede poner en evidencia los anticuerpos anti-A (Ac HA) por fijación del complemento, RIA o inmuno-adherencia. El hombre constituye el único depósito del virus. La aparición de Ac HA es precoz y se prolonga durante varios años. La transmisión de una enfermedad está esencialmente ligada al peligro fecal.

La contaminación es indirecta en razón de la gran resistencia del virus en medio exterior. La contaminación directa de hombre a hombre es rara.

### 3.2. HEPATITIS NO A - NO B

Existe otro tipo de hepatitis viral postransfusional, en la que los datos epidemiológicos hacen presumir la existencia de varios agentes involucrados.

Su vía de transmisión es parenteral y se detecta en el 90% de los casos un antecedente transfusional.

Su incidencia está vinculada al origen de la sangre transfundida: es muy baja en donantes altruistas y muy elevada en las donaciones retribuidas.

Las características bioquímico-enzimológicas y clínicas se superponen a las de la hepatitis B.

### 3.3. HEPATITIS DELTA

Recientemente se ha descrito un único virus RNA distinto de todos los otros que pueden producir hepatitis aguda o crónica. Este agente tiene un core de antígeno o encapsulado por el HBsAg, y necesario para su replicación. Por tanto, la hepatitis delta sólo ocurre en tres circunstancias: 1) como un brote agudo en el curso de una hepatitis aguda, 2) como una hepatitis aguda en un portador crónico del VBH, y 3) como una hepatitis aguda en el curso de una hepatitis crónica por el VBH. Se sabe que el agente delta es infrecuente en los Estados Unidos, mientras que la prevalencia es elevada en el área mediterránea. Se transmite únicamente por vía parenteral, por ejemplo, por transfusiones y en drogadictos. Sin embargo, los conocimientos actuales pueden cambiar en el

futuro.

#### 3.4. HEPATITIS CRONICA PERSISTENTE (HCP)

Esta secuela de la hepatitis aguda por VBH o por VNANB es un proceso recidivante que suele ser benigno y tiende a remitir, hasta ser finalmente autolimitado. No se asocia con lesión hepatocelular progresiva. En la mayoría de los casos se puede interpretar como un retraso de la resolución del episodio agudo, pero a veces tarda hasta varios años en curar. Durante este largo período de recuperación el paciente puede estar asintomático, con una elevación de las tgransaminasas como única evidencia de enfermedad; de ahí la imprecisa designación de "transaminitis". Sin embargo, la fatiga, el malestar general y la anorexia pueden estar presentes y desaparecer por épocas, a veces coincidiendo con fases de ictericia poco intensa. El HBsAg se detecta en el suero del 20% al 60% de estos enfermos, y se supone que el resto de los casos están relacionados con VNANB.

#### 3.5. HEPATITIS FULMINANTE

La necrosis submasiva o masiva del hígado, responsable de insuficiencia hepática brusca, es afortunadamente rara. En el 25% de los casos se debe a hepatitis vírica

fulminante (VHB o VNANB). Sólo muy raramente (en menos del 1% de los casos) está producida por VAH. Los fármacos hepatotóxicos son las causas más frecuentes, provocando alrededor del 40% de las necrosis submasivas o masivas. Los casos restantes son idiopáticos o secundarios a la exposición a diferentes hepatotoxinas.

Esta grave afectación hepática puede precipitarse tras la exposición a tetracloruro de carbono, tricloroetileno, fósforo amarillo y por intoxicación por setas. El grado de lesión hepática es muy variable en todas las etiologías. En los casos de infecciones víricas la intensidad depende del nivel de la respuesta inmune. Irónicamente, cuanto mayor es la reacción inmunológica, más intensa es la lesión. Con los fármacos y otras hepatotoxinas los principales determinantes son la cantidad y el tiempo de exposición. El estado previo del hígado y la edad del enfermo también son importantes. De forma que los adultos jóvenes y sanos evolucionan mejor que las personas de más edad en las que una insuficiencia cardíaca descompensada puede añadir una lesión por hipoxia. Dependiendo de estas variables, las tasas de mortalidad oscilan entre el 25% y el 90%. En la mayoría de los casos, poco después de iniciarse el proceso de necrosis, la función hepática se deteriora rápidamente y aparece ictericia intensa, a complicada a veces con

encefalopatía o fracaso renal (síndrome hepatorenal). El signo de peor pronóstico es la disminución rápida del tamaño del hígado. Cuando la causa es una infección vírica, estos síntomas pueden aparecer algunos días después del inicio de la hepatitis aguda, pero a veces tardan semanas. La mayor parte de los pacientes sobreviven durante días o semanas, incluso en los casos de necrosis masiva. Por definición clínica, cuando el fallecimiento ocurre en las ocho primeras semanas del inicio del proceso agudo, se habla de "insuficiencia hepática fulminante".

### 3.6 HEPATITIS BS

Antiguamente conocida con el nombre de hepatitis sérica, transmitida por inyección, en contraposición a la hepatitis A epidémica, se caracteriza por un período de incubación prolongada, superior a dos meses después de una inoculación por vía parental. Presenta clínica similar a la hepatitis A, aunque observa mayor tendencia a evolucionar hacia formas crónicas.

3.6.1 Etiología. Es causada por un virus DNA, de 42 nm de diámetro, que consta de un núcleo central hexagonal o "core" muy antigénico (HBcAg) y una capa superficial que contiene el antígeno de superficie o "Antígeno Australia". (HBsAg). En el microscopio electrónico se

detecta la presencia del virus en las partículas de Dane del suero de los infectados, que coincide con la de un tercer antígeno (Antígeno "e" o HBeAg).

### 3.6.2 Epidemiología. Incidencia de infección primaria con HBV.

Los Centers for Disease Control han estimado que hay aproximadamente 200.000 infecciones primarias por HBV por año en los Estados Unidos. Muchas ocurren en adultos jóvenes y aproximadamente una cuarta parte se asocia con una enfermedad icterica aguda. Se interna a más de 10.000 personas por año con hepatitis B y 250 mueren por hepatitis B fulminante. En un 6 a 10% la infección no se resuelve y estos pacientes devienen infectados en forma persistente (portadores crónicos de HBsAg). Se estima que el riesgo en toda la vida de infección con HBV es del 5% para toda la población de los EE.UU., pero en ciertos grupos con alto riesgo puede de llegar casi al 100%.

Muchos casos de hepatitis B aguda en los Estados Unidos ocurren en adultos jóvenes, a diferencia de la distribución etaria de la hepatitis A que se observa en niños y adolescentes. La distribución etaria está relacionada con las circunstancias que llevan a la transmisión. Ocurren más casos en hombres que en mujeres,

a diferencia de lo que sucede con la hepatitis A, la cual no parece tener una incidencia diferente según los sexos. La incidencia de hepatitis B aguda difiere en distintas poblaciones que usan drogas por vía percutánea, pacientes que reciben transfusiones de sangre u otros hemoderivados y aquellos que requieren hemodiálisis, personal de laboratorio que trabaja con hemoderivados humanos, homosexuales y otros con contactos sexuales diferentes y frecuentes y personal médico y odontológico con reiterados contactos sanguíneos tienen el mayor riesgo. La evaluación de rutina de donadores de sangre para HBsAg por medio de las pruebas más sensibles y el cambio de donantes pagos a voluntarios redujo mucho la hepatitis B postransfusional durante la década de 1970 aunque no la eliminó totalmente. Recientes estudios de hepatitis postransfusional indican que un 5 a 10% de los casos todavía son de hepatitis B. Muchos de estos ocurren después de la transfusión de sangre negativa para HBsAg por medio de las pruebas más sensibles disponibles, indicando que éstas no detectan a todos los individuos con HVB infeccioso en la sangre.

Se ha demostrado que la prevalencia de anticuerpos séricos para HBsAg (anti-HBs), que indican infección pasada con HVB (o, en años recientes, vacunación) por medio de las pruebas más sensibles, aumenta con la edad en la población

general de los EE.UU. hasta aproximadamente los 30 a 45 años , por encima de los cuales aproximadamente un 5 a 20% de las personas es positivo en muchos estudios. La prevalencia de anti-HBs séricos también difiere en forma significativa en diferentes poblaciones de los EE.UU y los mismos grupos descritos que tienen un mayor riesgo de hepatitis B aguda muestran la mayor prevalencia de anti-HBs séricos

También diferentes grupos socioeconómicos tienen diferentes riesgos de infección. Cherubin y col. hallaron que la frecuencia de anti-HBs era del 44, 18 y 10% en personas mayores de 30 años en Harlem, Staten Island y Park Avenue (zonas de Nueva York) respectivamente.

Las infecciones primarias con HBV ocurren con una frecuencia mucho mayor y a edades mucho más tempranas en áreas geográficas de alta prevalencia como partes de Asia y Africa. Indudablemente esto ocurre porque las vías importantes de transmisión son diferentes que en los Estados Unidos y más a menudo parecen involucrar la transmisión de madres infectadas a sus hijos. En países como Senegal, Tailandia y Taiwan, las tasas de infección son muy altas en lactantes y continúan así durante toda la infancia temprana, cuando la prevalencia de HBsAg en suero

puede ser de más del 25%. En Panamá, Nueva Guinea, Islas Solomón, Groenlandia e indígenas de Alaska, las tasas de infección en lactantes son relativamente bajas y aumentan rápidamente durante la infancia temprana. En todas estas poblaciones, la prevalencia de anti-HBs séricos llega a una meseta, por lo general bien por encima del 50%, entre los 10 y 19 años de edad.

Si bien la hepatitis viral aguda clínicamente evidente, a menudo severa, fue la primera manifestación reconocida de la infección primaria con HBV, ahora está claro que es probable que ésta no sea la respuesta más común a infección, excepto quizá cuando la a infección involucra vías introgénicas de transmisión a adultos susceptibles, como transfusión de sangre u otra transferencia percutánea directa de suero que contiene al virus. En áreas geográficas del mundo con tasas de infección muy altas a edades tempranas y donde las vías de transmisión que no involucran una transferencia percutánea manifiesta son la regla, las infecciones primarias más a menudo parecen ser subclínicas o leves, como lo es la infección persistente que parece ser un resultado común de la infección persistente que parece ser un resultado común de la infección primaria en este contexto. Asimismo, las infecciones naturales en marmotas, ardillas terrestres y patos por los hepadnavirus respectivos que están

relacionados con el HBV parecen subclínicas hasta que aparecen formas avanzadas de la enfermedad (p.ej.,CHC) en algunos animales. Así, gran parte de la hepatitis viral aguda severa que se asociaba con infección primaria con HBV parece ser una manifestación de procedimientos médicos y otras prácticas (p.ej., transfusiones de sangre y abuso ilícito de drogas por vía parental) peculiares de culturas tecnológicamente avanzadas.

### 3.6.3 Manifestaciones clínicas y pronóstico.

#### HEPATITIS B AGUDA

Hace tiempo se estableció que el período de incubación de la hepatitis sérica aguda (muchos casos indudablemente eran hepatitis B) era de 4 a 28 semanas, pero en muchos casos el intervalo es de 60 a 10 días. En pacientes con hepatitis B aguda icterica, un 10 a 20% tiene una enfermedad símil enfermedad del suero con una erupción maculopapular eritematosa, urticaria, artralgias, algunas veces artritis y ocasionalmente fiebre varios días a semanas antes del comienzo de la hepatopatía clínicamente evidente. El compromiso simétrico de articulaciones distales o grandes articulaciones es la regla. Los síntomas por lo común duran 2 a 10 días y desaparecen sin secuelas, si bien los hallazgos pueden persistir durante

semanas o incluso meses en casos inusuales.

El curso clínico de una hepatitis B aguda es indiferenciable de aquel de una hepatitis A aguda. La severidad varía ampliamente y muchas infecciones parecen ser clínicamente no evidentes. Si bien una hepatitis no evidente no se asocia con síntomas o hallazgos físicos anormales, muchos casos se acompañan de elevación de transaminasas séricas. Menos comúnmente, una infección con HBV parece ocurrir sin anormalidades asociadas de la función hepática y se detecta sólo por medio de pruebas serológicas para el virus.

La hepatitis B aguda sintomática puede ser leve y anictérica o más severa y asociada con ictericia. Típicamente, cefaleas, malestar general, pérdida del apetito, náuseas y vómitos ocasionales, fiebre moderada (temperatura de 37,5 a 39°C.) y escalofríos son los síntomas iniciales y aparecen 2 a 7 días antes que la ictericia en casos ictericos. La pérdida del apetito es muy común y a menudo se caracteriza por una real aversión por los alimentos y el tabaco: el olor de los alimentos o tabaco puede inducir náuseas. Es común el malestar o dolor abdominal localizado en el hipocondrio derecho. Se observa coluria e hipocolia o acolia.

En las variantes con ictericia, los síntomas pueden

progresar, persistir sin modificarse, disminuir en severidad o desaparecer rápidamente con el comienzo de la ictericia. Es posible ver ictericia escleral cuando el nivel de bilirrubina sérica excede los 2.5 o 3 mg%. Se produce un leve prurito que dura sólo unos pocos días en la mitad de los afectados, pero en ocasiones los pacientes pueden presentar un prurito prolongado o severo. Pueden producirse artrafalgias en un 10 a 20% de los pacientes.

Los hallazgos físicos comunes incluyen dolor en el hipocondrio derecho, hepatomegalia (un aumento de hasta 15 cm en la altura hepática) con un borde doloroso y romo e ictericia generalizada. La hepatomegalia masiva es infrecuente. Puede palpase el bazo en un 10 a 15% de pacientes. Pueden hallarse, adenomegalias, en particular en la región cervical posterior. Y cabe la posibilidad de que se desarrollen nuevos aracneos, que desaparecen después de la recuperación. Se produce ginecomaastia transitoria, pero es inusual. Los niños por lo común se recuperan en 2 semanas y los adultos en 4 a 6 semanas.

Las pruebas de laboratorio pueden revelar un hematócrito y concentración de hemoglobina normales o modernamente disminuidos. A menudo se observa leve hemólisis. El recuento de leucocitos totales por lo general es normal y rara vez es de más de 12.000 células por milímetro cúbico.

Sin embargo, puede haber granulocitopenia y linfocitosis relativa. Comúnmente hay linfocitos atípicos, pero rara vez exceden el 10%. Puede producirse una leve proteinuria. Es común la presencia de unobilinogeno y bilirrubina en la orina antes del comienzo de la ictericia y su cantidad disminuye a medida que progresa la ictericia. Puede ocurrir estratorrea transitoria tempranamente en el curso de la enfermedad.

Las anomalías de la función hepática pueden incluir un aumento temprano de la bilirrubina directa cuando la bilirrubina total es normal. La bilirrubina sérica total por lo común aumenta durante 10 a 14 días y no excede los 10 mg% en muchos algunos pacientes tienen valores pico altos. La concentración de bilirrubina generalmente disminuye en forma gradual en 2 a 4 semanas. El sello de la hepatitis viral aguda es el notable aumento de la actividad de transaminasas (aminotransferasas) séricas. Los aumentos pueden preceder al comienzo de los síntomas y en general tienen un pico en la primera semana de síntomas. Son comunes niveles pico por encima de las 1.000 unidades/ml y el nivel de GP1 por lo común supera al nivel de GOAT. Los niveles pico pueden correlacionarse en forma aproximada con la extensión de la lesión hepática pero no son un factor pronóstico. La actividad de transaminasas séricas usualmente se normaliza a medida

que cede la enfermedad. La actividad de fosfatasa alcalina sérica puede ser normal o estar levemente aumentada. La concentración de albúmina y globulinas séricas generalmente es normal, si bien en una hepatitis viral severa o prolongada el nivel de albúmina puede estar disminuido y la  $\gamma$ -globulina puede estar aumentada hasta dos veces por encima del nivel normal. La tolerancia a la glucosa puede estar disminuida durante una hepatitis viral, pero puede existir hipoglucemia en ayunas. Muchos pacientes con hepatitis B aguda icterica eliminan el virus y no tienen enfermedad residual.

Con poca frecuencia puede producirse una severa depresión, síndromes neurológicos como meningitis, síndrome de Guillain-Barré, mielitis o encefalitis, trastornos hematológicos como agranulocitosis, trombocitopenia o anemia aplástica y anormalidades electrocardiográficas incluyendo arritmias en asociación con una hepatitis viral en estos problemas no está claro.

Una hepatitis B aguda puede ser clínicamente indiferenciable de una hepatitis A aguda y de una hepatitis causada por los denominados agentes de hepatitis no-A, no-B, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus de fiebre amarilla, leptospirosis y, menos comúnmente, otros agentes infecciosos. La hepatitis tóxica, causada

por etanol, numerosos fármacos (p.ej., halotano) y numerosas sustancias químicas de uso industrial (p.ej., benceno) también puede producir síndromes similares.

Puede producirse cierto número de variantes de hepatitis B. La hepatitis fulminante es una forma severa acompañada de insuficiencia hepática con encefalopatía. La mortalidad en estos casos es sumamente elevada. Algunas veces, la muerte ocurre antes del comienzo de la ictericia. La mitad de los pacientes muere en los 10 días siguientes al comienzo de los síntomas y tres cuartas partes muere en 3 semanas. La encefalopatía con insuficiencia hepática se asocia con hiperezcitabilidad, compromiso mental, asterixis, confusión, obnubilación y finalmente coma. También pueden producirse vómitos y convulsiones. Una extensa necrosis hepática puede asociarse con una rápida reducción del tamaño de una hepatomegalia, caída de la actividad de transaminasas séricas y nivel de HBsAg previamente aumentados y progresiva prolongación del tiempo de protrombina. Puede desarrollarse oliguria y azoemia así como edema y ascitis. La infección primaria con agente & acompañado por HBV puede conllevar un riesgo especial de hepatitis fulminante.

Otras variantes de hepatitis viral incluyen la hepatitis

aguda prolongada en la cual los hallazgos de laboratorio anormales, síntomas leves y hallazgos físicos anormales pueden persistir más de 3 ó 4 meses y algunas veces hasta 12 meses o más. Es probable que sólo un 3 a 5% de los casos de hepatitis viral aguda icterica dure más de 3 ó 4 meses. Es probable que el pronóstico final de los pacientes con hepatitis viral aguda prolongada no sea diferente del de pacientes con un curso más corto y típico, pero una hepatitis viral aguda prolongada puede ser difícil de diferenciar de formas crónicas de hepatitis, que se describen más adelante, hasta que deviene negativa para HBsAg y la hepatitis remite.

En la hepatitis recidivante hay recuperación seguida por uno o más episodios similares a la enfermedad aguda inicial si bien comúnmente más leves. Se producen recaídas en una pequeña proporción de los casos y se han atribuido a una deambulacion demasiado temprana, consumo de alcohol y tratamiento con corticoides durante la enfermedad aguda en casos anecdóticos. Una recaída debe diferenciarse de un segundo episodio de hepatitis viral aguda con otro agente infeccioso.

Si bien muchas infecciones con HBV parecen dar como resultado una enfermedad inicial anictérica y si bien la hepatitis aguda icterica por lo común es una enfermedad

benigna autolimitada, se producen tasas de mortalidad relativamente altas en pacientes ictericos en ciertas circunstancias. Se sabe que por lo menos dos factores influyen en la severidad de la hepatitis B aguda. Uno es la edad. En general, los lactantes y niños pequeños tienen una enfermedad inicial más leve que pacientes más añosos cuanto más viejo es el paciente, más prolongada es la fase icterica. La mortalidad en caso de hepatitis postransfusional parece relacionarse con la edad. En pacientes con insuficiencia hepática durante hepatitis aguda la mortalidad también puede correlacionarse con la edad. La sobrevida es rara en pacientes de más de 40 años en comparación con la significativa tasa de sobrevida de pacientes más jóvenes. Una hepatitis severa o fulminante parece no ser común en lactantes y niños pequeños, si bien ocurre. Se ha dicho que el mejor pronóstico de pacientes más jóvenes con hepatitis severa se debe a su capacidad de regeneración de hepatocitos después de necrosis hepática en contraste con pacientes añosos.

no factor que influye en la severidad de la enfermedad es la dosis infectante. Estudios de transmisión experimental han mostrado que cuanto mayor es la dosis, más breve es el período de incubación y más probable es que ocurra una variante icterica. Las dosis infectantes mayores recibidas por pacientes pueden provenir de la transfusión

de sangre infectada. La mortalidad por la hepatitis icterica asociada con transfusiones fue del 10% o más en muchas series antes de las pruebas de sangre de banco por HBsAg y muchos de los casos en estos estudios indudablemente fueron hepatitis B. El mal pronóstico en estos pacientes puede relacionarse con la gran dosis infectante, resultado de la transfusión de sangre y/o con la severidad de la enfermedad subyacente asociada. Desde que se dispone de pruebas para HBsAg la mortalidad por hepatitis postransfusional parece ser menor. Esto puede reflejar en parte la eliminación de unidades de sangre con concentraciones muy altas de HBV. La mortalidad por hepatitis B aguda parece ser muy alta en pacientes con una enfermedad maligna o cirrosis preexistente.

n factor final que puede asociarse con una hepatitis aguda severa en algunos casos es la coinfección con el agente. (Como se describe en la sección sobre patogenia de la enfermedad).

3.6.4 Diagnóstico virológico. El diagnóstico de hepatitis viral aguda por lo general puede hacerse a partir de los hallazgos clínicos y a menudo el agente viral responsable puede sospecharse a partir del contexto epidemiológico y otros aspectos como el período de incubación; sin embargo, sólo pruebas virológicas

específicas permiten identificar en forma concluyente el agente infectante. Pruebas altamente sensibles para HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HBc, IgM, HBeAg, anti-HBe y anti-HDAg son específicas para HBV o HDV, son diagnósticamente útiles y están disponibles comercialmente. Se dispone de pruebas específicas para partículas de Dane o viriones que contienen DNA o DNA polimerasa y para defeción de HDAg y RNA de VHD en hígado y suero sólo en laboratorios de experimentación.

Las pruebas para HBsA, anti-HBs, anti HBc e IgM anti-HBc de IgM en suero son importantes para la evaluación clínica de pacientes con infección con HVB activa y pasada. El HBsAg es el marcador más importante y comúnmente usado para infección activa porque su presencia en suero indica infección activa con HBV en casi todos los casos, siendo la excepción (rara) la transferencia pasiva de HBsAg (p.ej., por transfusión de sangre). Puede detectarse HBsAg en el mayoría de los casos, si bien como se describe en la sección sobre el curso de la infección viral no todos los pacientes tienen HBV infeccioso en la sangre. El suero u otros líquidos o secreciones o corporales deben considerarse infecciosos cuando hay HBsAg.

Cuando se detecta HBsAg en suero de pacientes con

aparente hepatitis aguda, se sugiere una hepatitis B aguda, si bien una hepatitis superpuesta causada por otro agente o exacerbaciones agudas de una hepatitis crónica activa pueden dar hallazgos similares en un paciente infectado en forma persistente con HBV. Títulos en disminución de HBsAg y/o títulos en aumento de anti-HBc y la presencia de IgM anti-HBc en estos pacientes sugieren una hepatitis B aguda, en una fracción de pacientes con infección aguda con HBV nunca puede detectarse HBsAg; en algunos, el HBsAg se vuelve indetectable antes de que termine la enfermedad clínica; y en unos pocos deviene negativo incluso antes del comienzo de la enfermedad. En estos pacientes con hepatitis aguda, la infección con HBV puede establecerse sólo por la presencia de IgM anti-HBc, un título en aumento de anti-HBc y/o la posterior aparición de anti-HBs.

El HBsAg en ausencia de anti-HBc detectables sugiere una infección temprana (es decir, durante las primeras semanas después de volverse positiva para HBsAg y antes de la aparición de anti-HBc). También puede aparecer HBsAg sólo en cualquier paciente infectado incapaz de producir una respuesta humoral (p.ej., como en caso de agammaglobulinemia). El HBsAg en presencia de IgM anti-HBc sugiere una infección primaria algún tiempo después del período temprano mencionado y un título alto de

anti-HBc sin IgM anti-HBc sugiere infección persistente. Los títulos de anti-HBc generalmente son significativamente más altos durante una infección persistente que durante o después de una infección autolimitada.

La presencia de anti-HBs y anti-HBc en ausencia de HBsAg e IgM anti-HBc indica infección pasada con HBV e inmunidad. En general, cuanto más recientes es la infección, más altos son los títulos de estos anticuerpos. La presencia de anti-HBs o anti-HBc solos con bajos títulos se observa más comúnmente después de infección en el pasado alejado en individuos que desde entonces han perdido a los segundos anticuerpos. Puede haber un título relativamente alto de anti-HBc solos después de la desaparición del HBsAg y antes de la aparición del anti-HBs, indicando así una infección reciente. Los anti-HBc son los únicos anticuerpos detectados después de una infección limitada en un 10% de los pacientes que nunca desarrollan anti-HBs detectables.

Poco frecuentemente, se ha demostrado que sangre que contiene altos títulos de anti-HBc pero no HBsAg detectable transmite una infección con HBV a receptores. Es probable que esta sangre provenga de pacientes con una infección persistente o de aquellos con una infección

autolimitada que tienen títulos de HBsAg demasiado bajos para ser detectados incluso por medio de las pruebas más sensibles. Así, la sangre que contiene sólo anti-HBc, en particular con un título alto, debe considerarse potencialmente infecciosa.

La presencia de anti-HBs en ausencia de anti-HBc y HBsAg indica infección pasada con HBV o vacunación pasada para HBV. Bajos títulos de anti-HBs en pacientes sin vacunación pasada para HBV sugieren infección en el pasado lejano en pacientes en quienes los anti-HBc han disminuido por debajo del nivel de detección. Pueden hallarse títulos altos de anti-HBs solos después de una respuesta secundaria de anti-HBs después de exposición a HBV y HBsAg (p.ej., por haber recibido hemoderivados que contenían HBsAg o inmunización con vacuna para HBV) sin reinfección, lo cual daría como resultado un aumento de anti-HBc así como de anti-HBs. La sangre que contiene anti-HBs detectables rara vez si alguna transmite infección con HBV.

La transferencia pasiva de HBsAg, anti-HBs y/o anti-HBc puede producir cualquiera de los patrones descritos después de transfusión de sangre conteniendo la actividad serológica apropiada.

Si bien el análisis de una sola muestra de sangre puede proporcionar un diagnóstico exacto en algunos casos, puede ser necesaria una segunda muestra un mes o más después de la primera o muestras seriadas para determinar en forma total una infección con HBV y el estado de infección o convalencia de algunos pacientes. Por ejemplo, títulos en disminución de HBsAg en muestras seriadas de sangre sugieren una infección aguda en resolución. Un aumento de cuatro veces o más del título de anti-HBc e IgM anti-HBc sugieren una infección en curso. Un aumento igual de anti-HBs sugiere infección reciente, una respuesta secundaria después de exposición a HBsAg sin infección o vacunación reciente. En general no puede establecerse una infección persistente (es decir, el estado de portador crónico) hasta haber demostrado la presencia de HBsAg por lo menos durante 6 meses.

Las pruebas para partículas de Dane. HBcAg y anti-HBc en suero también son clínicamente útiles para evaluar a pacientes con infección con HBV. Las partículas de Dane detectadas por su actividad de DNA polimerasa o su contenido de DNA por hibridación de ácidos nucleicos y HBeAg no se hallan en suero sin HBsAg detectable. Regularmente se hallan altos niveles de HBeAg y actividad de DNA polimerasa de partículas de Dane en el período de incubación tardío de una hepatitis B y su presencia junto

con HBsAg en el suero de pacientes sin anti-HBc sugiere el estadio temprano de infección. Puede usarse la presencia de HBeAg y partículas de Dane durante infección aguda o persistente para identificar a pacientes que es más probable que transmitan la infección a otros que pacientes infectados sin estos marcadores. Como se describe en la sección sobre epidemiología, la presencia de estas actividades se correlaciona muy bien con la transmisión de la infección con HBV de portadores a través de la vía percutánea, de mujeres embarazadas portadoras a sus neonatos, de personal relacionado con la atención de la salud como dentistas a sus pacientes y de pacientes infectados en forma persistente a sus contactos sexuales. Los portadores de HBsAg con anti-HBe en su suero parecen transmitir la infección por estas vías con mucha menor frecuencia. Estas correlaciones no son absolutas y se ha demostrado que algunas muestras de sangre que contiene HBsAg y anti-HBe también contienen HBV infeccioso, si bien con un título mucho menor que la sangre que contiene HBeAg. Así, si bien estos marcadores virales permiten diferenciar claramente a pacientes infectados que transmiten fácilmente la infección de aquellos que es improbable que infecten a otros, por lo menos a través de ciertas vías de transmisión, dado que las correlaciones no son absolutas, no puede predecirse con certeza el resultado del contacto con pacientes infectados en casos

individuales a partir del conocimiento de estos marcadores virales.

### 3.6.5 Manejo de la Hepatitis B.

3.6.5.1 Hepatitis B Aguda. Ninguna medida terapéutica ha demostrado tener un efecto beneficioso sobre la enfermedad hepática después del comienzo de una hepatitis viral aguda. Se ha discutido mucho el beneficio del reposo absoluto y el daño del ejercicio y muchas de las opiniones acerca de la actividad física se han basado en observaciones no controladas. Se ha dicho que las recaídas y decesos pueden aumentar con un ejercicio extenuante o incluso una deambulaci3n temprana. Sin embargo, diversos estudios controlados no han confirmado un efecto deletéreo del ejercicio. Muchos de estos estudios han involucrado a pacientes adultos jóvenes por otra parte sanos con una enfermedad relativamente leve. En estas circunstancias, es probable que una deambulaci3n temprana o incluso un ejercicio suave no sean lesivos. En pacientes más viejos y en los que padecen una enfermedad más severa, la deambulaci3n debe ser más gradual y debe estar determinada por la severidad de la enfermedad y por la fuerza y sensaci3n de bienestar del paciente. Si las evidencias sugieren que la mejoría de la hepatopatía puede haber sido detenida o revertida por una actividad física

en aumento, puede reducirse el nivel de actividad para determinar si esto parece tener un efecto beneficioso. Dado que un reposo absoluto prolongado puede ser deletéreo para la condición global del paciente, debe evitarse a menos que sea necesario por motivos médicos de peso.

Ninguna alteración dietética específica parece afectar el resultado de una hepatitis viral aguda, con excepción de la insuficiencia hepática en cuyo caso puede estar indicada la restricción de proteínas y/o sal. La elección de los alimentos debe estar indicada por la aceptabilidad, por la tolerancia de cada paciente y por el intento de mantener el mejor estado nutricional posible. No se ha demostrado que un alto contenido de hidratos de carbono o proteínas u otros agregados especiales a la dieta tengan algún beneficio.

3.6.5.2 **Hepatitis B crónica.** La progresión de la hepatitis crónica activa ha sido alterada en forma favorable con la administración de corticoides y algunas veces azatioprina en estudios controlados. La función hepática retorna a un nivel casi normal y parece prevenirse la cirrosis en algunos pacientes con estos fármacos. Las mujeres tratadas en un estadio temprano de la enfermedad parecen responder mejor. Sin embargo, estudios recientes indican que los pacientes con HCA

positivos para HBsAg responden significativamente menos a menudo que pacientes negativos para HBsAg y los pacientes positivos para HBsAg con HBeAg pueden ser particularmente no respondedores. Además, el tratamiento con corticoides por lo regular parece aumentar la replicación del HBV, con aumentos de los títulos de HBsAg, HBeAg y partículas de Dane, o inducir la aparición de los últimos marcadores en portadores sine los. Este efecto revierte con la gradual desaparición de la infección en meses o años observada en muchos portadores. Se ha aconsejado que los corticoides se usen sólo en pacientes con HCA que tiene síntomas, son negativos para HBsAg y tienen severas lesiones histológicas en biopsias hepáticas y no en pacientes positivos para HBsAg. Queda por determinar si la HCA que parece seguir a una hepatitis no-A, no-B responde a tratamiento con corticoides. Cuando está indicada por una HCA, la prednisona con dosis de 15 a 30 mg/día debe continuarse durante por lo menos 2 a 3 años. Si se producen efectos colaterales molestos, la dosis debe reducirse al mínimo necesario para mantener las pruebas de función hepática casi normales.

Se ha dado factor de transferencia a pacientes con HCA, con pocas evidencias de un efecto sobre el curso de la infección o enfermedad hepática.

Se ha demostrado que dos agentes antivirales, interferón de leucocitos humanos (a) (ILH) y arabinósido de adenina (ara A), inhiben regularmente la producción de partículas de Dane en pacientes infectados en forma persistente (positivos para HBsAg durante más de un año) con hepatitis crónica.

Se han observado tres tipos de respuesta en estudios no controlados. En una fracción de los pacientes, todos los marcadores de infección en suero (HBsAg, HBeAg, DNA polimerasa viral y HBV infeccioso) e hígado (HBcAg y HBsAg) caen por debajo del nivel de detección durante el tratamiento y permanecen así en forma indefinida después de suspendido el tratamiento (respuesta de tipo I). En otros pacientes, el HBeAg, DNA polimerasa viral y HBV aparentemente infeccioso y HBcAg desaparecen del suero e hígado respectivamente durante el tratamiento y permanecen ausentes en forma permanente después de suspendido el tratamiento, si bien persiste el HBsAg en suero e hígado (respuesta de tipo II). En otros pacientes, los niveles de DNA polimerasa viral son parcialmente suprimidos durante el tratamiento y retornan a los niveles pretratamiento cuando se suspende el tratamiento (respuesta de tipo III). Las respuestas de tipos I y II parecen ocurrir más frecuentemente en mujeres que en hombres, en pacientes con bajos niveles de DNA polimerasa

viral que en aquellos con niveles altos, en pacientes con HCA más que en los que tienen HCP y cuando se administran ambos agentes antivirales más que uno solo. Las respuestas de tipos I y II pero no de tipo III se asocian con mejoría de la función e histología hepáticas. Ambos agentes antivirales disminuyen los recuentos de leucocitos y plaquetas y el ILH causa fatiga, malestar general y, rara vez, alopecia; estos efectos revierten en forma inmediata cuando se suspende el tratamiento. Además, el área A lleva a toxicidad neurológica incluyendo agitación, confusión mental, alucinaciones y convulsiones en raros casos; después de un tratamiento prolongado es común dolor en las extremidades inferiores, probablemente debido a una neuropatía periférica, que algunas veces persiste durante semanas o meses luego de suspendido el tratamiento. Son necesarios más estudios, incluyendo estudios controlados, para establecer la extensión y frecuencia de los efectos beneficiosos de estos agentes antivirales sobre la infección persistente con HBV y sobre la hepatopatía asociada y para determinar si los resultados pueden mejorarse y reunirse los efectos colaterales por medio del ajuste de las dosis y/o el uso de otros agentes antivirales. Si bien estos estudios experimentales son alentadores, hasta disponer de más datos concluyentes y debido a la toxicidad no se justifica el uso de estos agentes antivirales en el tratamiento de

infecciones persistentes con HBV en la actualidad, excepto en el contexto de investigaciones diseñadas para establecer su eficacia y toxicidad. Los estudios sobre los efectos de agentes antivirales en la hepatitis B aguda han sido demasiado limitados como para permitirnos sacar conclusiones y aún no se ha demostrado ninguna eficacia.

En el manejo de portadores de HBsAg a menudo es útil que el paciente conozca el curso de ciertos marcadores serológicos. Como se comenta en la sección sobre las vías de transmisión, la presencia de HBeAg sérico indica un alto nivel de contagiosidad para los contactos y la ausencia de HBeAg y presencia de anti-HBe indican una baja contagiosidad. En portadores positivos para HBeAg esta prueba podría hacerse con intervalos anuales para que el paciente esté al tanto de la seroconversión (la cual ocurre en aproximadamente de un 15% de los portadores positivos para HBeAg por año) y el cambio acompañante de la contagiosidad. Asimismo, pruebas periódicas (cada 1 a 2 años) para HBsAg permitirían detectar la resolución completa de la infección (lo cual ocurre en un 1 a 2% de portadores por año) con pérdida de la contagiosidad y el riesgo de hepatopatía asociada con HBV.

El alto riesgo de CHC en ciertos portadores de HBsAg (de hasta un 3% por año en portadores varones chinos de más de

50 años y más del 12% por año en aquellos con cirrosis es un problema serio para estos individuos. Diversos estudios recientes han demostrado que cuando la  $\alpha$ -fetoproteína (AFP) sérica seguida en forma seriada en portadores de HBsAg aumenta en forma significativa por encima de la propia línea de base del paciente (p.ej., por encima de 100 ug/ml), a menudo puede detectarse CHC por medio de centellografía o ecografía hepáticas en un estadio en el cual el tumor puede curarse con una resección quirúrgica. Esto sugiere que deben efectuarse determinaciones seriadas regulares de AFP sérica a muchos portadores de HBsAg, si bien son necesarios estudios prospectivos más extensos para definir mejor la sensibilidad, especificidad y valor predictivo de la prueba para AFP y establecer mejor sus indicaciones. El intervalo entre la infección y la formación de un CHC por lo común es de años y el riesgo aumenta en proporción con la duración de la infección. Así, en individuos afectados en la primera o segunda infancia, podrían efectuarse pruebas para AFP y ecografía con intervalos de 6 meses a partir de los 35 a 40 años de edad. Se aconseja efectuar pruebas para AFP y exámenes ultrasónicos regulares a todos los portadores de HBsAg con cirrosis.

3.6.6. Prevención de la infección con HBV. Se han usado en forma exitosa diversas medidas para prevenir la

diseminación del HBV. Estas incluyen las aplicación de medidas de control ambiental para contener el virus y prevenir la exposición y el uso de inmunización pasiva y activa para volver resistentes a la infección a individuos o grupos. El desarrollo de medidas de control exitosas ha dependido en gran parte de la mayor comprensión de la epidemiología y biología del virus y de la disponibilidad de pruebas serológicas para identificar a sujetos infectados e inmunes.

#### 3.6.6.1 Inmunización.

**Inmunización pasiva preexposición.** Se ha demostrado que la inmunización pasiva con preparados de globulina sérica hiperinmune (HBIG) que son positivos para anti-HBs con diluciones que se aproximan o exceden 1:100.000 por pruebas sensibles como prueba para fitohemaglutinina (PHA) o RIA y preparados estándares con globulina sérica inmune (ISG) que desde 1970 han sido regularmente positivos para anti-HBs con diluciones de 1:16 a 1:1.000 por medio de estas pruebas protege contra infección y/o enfermedad por HBV en ciertas circunstancias. En la década de 1970 se demostró que la profilaxis preexposición con HBIG proporcionaba protección a pacientes en hemodiálisis, personal de unidades de hemodiálisis y niños institucionalizados. Diversos estudios no pudieron

demostrar una diferencia de la incidencia de hepatitis o HBsAg en el suero de pacientes tratados con ISG conteniendo títulos mediables de anti-HBs o con HBIG en estos contextos, lo cual sugirió que la HBIG no era superior a la ISG conteniendo anti-HBs como profilaxis preexposición. En algunos estudios, pareció haber una mayor frecuencia de respuesta primaria de anticuerpos en el grupo tratado con ISG que en aquel tratado con HBIG. Estos resultados sugieren que la ISG podría ser superior a la HBIG para producir inmunidad pasiva-activa. De ser así, la ISG podría ser más efectiva para proporcionar protección a largo plazo a personas con alto riesgo de infección.

Con la disponibilidad de una vacuna efectiva, parece haber poca o ninguna indicación para inmunización pasiva preexposición, excepto en individuos que no responden a la vacuna o aquellos con trastornos que impiden una respuesta (p. ej., agammaglobulinemia), en quienes el riesgo de exposición continúa siendo alto a pesar de todas las medidas de control ambiental diseñadas para prevenir la infección. En estos raros casos, no está indicada HBIG y podría usarse ISG estándar con dosis de 5 a 10 ml por vía intramuscular cada 4 meses.

Inmunización preexposición con vacuna para hepatitis B.

La vacuna derivada de plasmas (Hepataavax-B; Merck, Sharpe and Dohme, liberada al mercado en los Estados Unidos en noviembre de 1981) consiste en partículas de HBsAg altamente purificadas de plasma de portadores de HBsAg e inactivadas por tratamiento con pepsina con un pH de 2. urea 2 M y formalina 1:4.000, condiciones que se ha demostrado que inactivan al virus de hepatitis no-A, no-B y virus de inmunodeficiencia humana (HIV) y que deberían inactivar a casi todos los virus conocidos, excepto quizás a los agentes de la encefalopatía espongiforme como los agentes kuru o de Creutzfeldt-Jacob. Una vacuna recombinante consistente en partículas de HBsAg expresadas en células de levaduras y altamente purificadas (Recombivas HB; Merck, Sharp and Dohme) fue liberada al mercado en los Estados Unidos en julio de 1986. Se aconseja que los adultos inmunológicamente normales reciban 1 ml (20 ug de Heptavax-B y 10 ug de Recombivax-HB) y los niños de menos de 10 años reciban 0.5 ml por vía intramuscular en los meses 0.1 y 6. Las respuestas de anti-HBs con estas dosis en estudios experimentales fueron buenas. Más del 90% de los pacientes en todos los grupos etarios por debajo de los 60 años, incluyendo lactantes, tuvieron altos títulos de anticuerpos después de la tercera dosis. Entre un 80 y 90% de aquellos de más de 60 años tuvieron respuestas de anti-HBs. La edad es un factor importante que influye en

la respuesta a la vacuna, y los vacunados más jóvenes, incluyendo a neonatos, tienen las tasas más altas de seroconversión en estudios experimentales. Una mayor edad, obesidad, tabaquismo importante y alteración inmunológica se han asociado con respuestas más bajas de anti-HBs. Se han informado tasas de seroconversión significativamente más bajas (p. ej., 50 a 75%) en algunos programas de vacunación de adultos sanos. Serán necesarias más investigaciones para determinar si esto representa el uso de lotes de vacunas con una baja potencia debido a almacenamiento inadecuado o a otros factores. Si bien los títulos de anti-HBs caen con el tiempo después de la vacunación, un 85% de homosexuales varones que respondieron a tres dosis de vacuna tuvieron anti-HBs detectables 5 años después de la vacunación. Cuanto más alto es el título de anti-HBs después de la vacunación, más tiempo persisten los anti-HBs. Queda por determinar si los vacunados van a requerir dosis de refuerzo y con qué intervalos de tiempo. Los individuos con alteración inmunológica como los sometidos a hemodiálisis o aquellos con un trasplante de órgano responden menos y se aconseja una dosis más alta (2 ml) de vacuna.

La administración simultánea de ISG con altos títulos de anti-HBs no altera la respuesta de anti-HBs a la vacuna.

La administración de la vacuna a portadores de HBsAg no da como resultados efectos adversos reconocibles de alteración del curso de la infección. La administración a individuos con anti-HBs séricos provoca un aumento de su título de anticuerpos y ningún efecto adverso reconocible. Si bien ningún efecto adverso especial se ha asociado con la vacunación de individuos con HBsAg o anti-HBs en suero, esta vacunación no tiene ningún valor y no está indicada.

Después de la administración a más de 19.000 individuos en estudios clínicos y a muchos más con propósitos de atención médica, los únicos efectos colaterales conocidos de la Heptavax-B han sido un moderado dolor en el sitio de la inyección en aproximadamente un 12%, hipertermia leve en menos del 2% y otros síntomas constitucionales leves.

En estudios controlados con placebo, no se hallaron diferencias en cuanto a estos efectos colaterales entre receptores de vacuna y placebo. Los efectos colaterales son Recombivax-HB han sido similares.

Por el momento no hay evidencias de que hayan ocurrido efectos colaterales más serios en respuestas a las vacunas actuales par HVB. Si bien se han observado unos pocos casos de síndrome de Guillain-Barré u otros trastornos

neuroológicos después de vacunación con Heptavax -B, no hay evidencias de que la incidencia sea mayor que la de la enfermedad esporádica en la población general. En estudios controlados en homosexuales varones, la incidencia de SIDA fue igual en grupos que recibieron vacuna o placebo. No se han informado casos de hepatitis no-A, no-B después de la administración de Heptavax-B. Pueden esperarse reacciones de hipersensibilidad a Recombivax-HB en algunas personas alérgicas a antígenos de levaduras y no se aconseja esta vacuna para estos individuos.

En cuatro estudios prospectivos doble ciego controlados con placebo con Heptavax-B efectuados en homosexuales varones, personal de unidades de hemodiálisis y personal de hospital, se demostró una protección de más del 90%. Casi todos los vacunados que posteriormente se infectaron con HBV estuvieron en la pequeña fracción de vacunados que no mostraron seroconversión. Se ha demostrado que la Recombivax-HB reduce en forma significativa la tasa de infección perinatal en niños de madres positivas para HBsAg. En resumen, la Heptavax-B y Recombivax-HB parecen ser vacunas efectivas y seguras para prevenir infección con HBV y debe vacunarse a los individuos susceptibles con un alto riesgo de infección con HBV.

Los individuos con alto riesgo de exposición incluyen a algunos trabajadores de la salud (en particular a aquellos con frecuente contacto con sangre o suero como técnicos de laboratorio, extraccionistas de sangre, personal de unidades de hemodiálisis y laboratorios de hemodinamia, cirujanos dentales y otros cirujanos, personal de salas de guardia y unidades de terapia intensiva en contacto con pacientes), hombres homosexualmente activos y otros con contactos sexuales diferentes y frecuentes, personas que usan drogas ilícitas por vía parenteral, pacientes en hemodiálisis, receptores regulares de ciertos productos de la sangre como factores VIII o IX, pacientes y personal de ciertas instituciones para retrasados mentales y personas encarceladas en algunas prisiones y familiares y contactos sexuales de portadores. Si bien en general estos grupos tienen mayor riesgo de infección con HBV que otros en la población, deben considerarse las circunstancias individuales en la evaluación de la necesidad de vacunación, ya que no todos los miembros de estos grupos tienen igual riesgo. Por ejemplo, el riesgo de infección con HBV de categorías particulares de trabajadores de la salud en hospitales puede ser bastante diferente en distintos hospitales porque la prevalencia de infección activa con HBV en diferentes poblaciones de pacientes varía ampliamente.

Antes de la vacunación, debe analizarse el suero de los individuos de grupos con alto riesgo en busca de anti-HBs o anti-HBc (los marcadores que es más probable que detecten una infección pasada) para evitar la vacunación innecesaria de los que ya son inmunes. Los anti-HBc séricos también pueden ser positivos en portadores de HBsAg, en quienes la vacunación puede no ser beneficiosa. Algunos han aconsejado pruebas para anti-HBc en preferencia a pruebas para anti-HBs porque los anti-HBc pueden ser indicadores más específicos de infección pasada con HBV y parecen correlacionarse con títulos altos de anti-HBs y porque algunos pacientes con bajos títulos de anti-HBs que pueden o no ser inespecíficos parecen continuar siendo susceptibles a infección con HBV. Después de la vacunación de individuos seronegativos, deben hacerse pruebas para anti-HBs para determinar si se ha producido la seroconversión. Es importante que los individuos sepan cuando no se han seroconvertido después de la vacunación, porque continúan siendo susceptibles a infección con HBV y deben recibir para futuras exposiciones a HBV. Esta inmunización pasiva es innecesaria en caso de exposición a HBV de aquellos que se han seroconvertido exitosamente después de la vacunación.

Se ha demostrado que la revacunación (con el mismo esquema de tres dosis) de individuos que no tienen una respuesta

detectable de anti-HBs después de recibir la tercera dosis de la primera inmunización lleva a una respuesta de anti-HBs en más del 50%, pero los títulos tienden a ser más bajos y menos persistentes que en los que responden a la primera serie de vacunas. Diversos estudios han demostrado que dosis de 2 a 5 ug por vía intradérmica pueden dar tasas de seroconversión similares a las logradas con dosis de 20 a 40 ug de la misma vacuna por vía intramuscular. Son necesarios estudios más amplios para confirmar la efectividad de la administración intradérmica antes de poder usarla en forma general.

3.6.6.1.1. Inmunización posexposición. Krugman y Giles en 1973 demostraron que preparados de inmunoglobulina sérica con altos títulos de anti-HBs, administrados 4 horas después de la inoculación experimental de niños con dosis relativamente altas de HBV infeccioso, redujeron la incidencia de infección (si bien no la eliminaron) en comparación con la de los controles tratados con placebo. La ISG con bajos títulos de anti-HBs pareció proporcionar un nivel de protección significativo pero menor.

Desde entonces en muchos estudios controlados prospectivos de profilaxis posexposición en adultos se ha comparado a la HBIG con la ISG en lugar de placebo. Se ha demostrado una protección significativa con HBIG en estudios más

amplios de personal hospitalarios con exposición a sangre con HBsAg (por pinchazos con agujas o exposición de mucosas) y en cónyuges de pacientes con hepatitis B sérica. No se demostró una diferencia significativa de la protección con HBIG o ISG en un segundo estudio similar de pinchazos con agujas. Sin embargo, la tasa de infección con HBV en ambos grupos tratados con ISG y HBIG fue menor que lo previsto para pacientes no tratados en este estudio. La diferencia de los resultados en estas investigaciones parece deberse a una diferencia de la ISG empleada. La ISG usada en los dos primeros estudios no contenía anti-HBs detectables, mientras que la utilizada en el último estudio contenía un título significativo de anti-HBs. Estos estudios sugieren que la HBIG proporciona protección cuando se administra después de exposición a HBV. También parece que la ISG conteniendo cantidades significativas de anti-HBs puede proporcionar una protección similar, a diferencia de la ISG sin anti-HBs que es claramente inferior a la HBIG.

No se ha definido bien el momento óptimo para la administración de las dosis de HBIG necesarias para la profilaxis posexposición más efectiva. En muchos estudios clínicos, se usaron dos dosis con un intervalo de un mes. Por este motivo, el Public Health Service Advisory Committee on Immunization Practices en la

actualidad aconseja este esquema de dos dosis. Sin embargo, no está claro que más de una dosis ofrezca mayor protección que una sola dosis. En algunos estudios que demostraron claramente protección, se usa una sola dosis y, en algunos estudios con dos dosis, no se demostró protección con HBIG en comparación con ISG. En un estudio, una sola dosis de HBIG se comparó directamente con la mitad de la misma dosis administrada en el momento de la exposición y repetida después de un mes; no hubo una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de infección posterior. Así, una sola dosis administrada en el momento de la exposición parece proporcionar una protección significativa y no se ha demostrado claramente que el agregado de una segunda dosis aumente el efecto beneficioso.

Hay escasa información en cuanto al efecto del intervalo después de la exposición cuando se administra por primera vez HBIG sobre su efecto protector. Dado que la HBIG se administró en los 7 días siguientes a la exposición en algunos estudios que demostraron protección, El Public Health Service Advisory Committee on Immunization Practices ha aconsejado la administración de la primera dosis de HBIG dentro de este lapso. Sin embargo, un hallazgo inesperado en un estudio fue una aparente protección incluso cuando la HBIG se administró varias

semanas después del tiempo de exposición postulado. Por otra parte, hay evidencias de que cuando la HBIG o ISG se administra en las 48 horas siguientes as un pinchazo con aguja es más efectiva que cuando se administra 3 a 7 días después de la exposición. Así, una rápida administración de HBIG después de exposición a HBV parece ser importante para una protección máxima.

La dosis de HBIG necesaria para un tratamiento posexposición efectivo no se conoce en forma precisa, pero en dos estudios controlados se demostró que una dosis de 0.07 ml/kg protegió a adultos.

No hay evidencia en los estudios hasta el momento que sugieran que la ISG o HBIG pueden transmitir infección con HBV o aumentar la tasa con la cual posteriores infecciones primarias devienen persistentes.

#### 3.6.6.1.2 Inmunización posexposición de niños y adultos.

Una indicación mayor de HBIG es después de una sola exposición aguda directa a HBV, como ocurre en caso de pinchazo accidental con una aguja, contacto de una mucosa o solución de continuidad cutánea con sangre u otros líquidos corporales que se sabe que contienen HBsAg o relaciones sexuales o intercambio oral de saliva con una persona que se sabe que es positiva para HBsAg. Si no se dispone de HBIG, debe usarse ISG con anti-HBs detectables

después de una exposición de este tipo. Los pacientes que se sabe que tienen anti-HBs o anti-HBc en suero son resistentes a la infección y no requieren profilaxis después de exposición. Asimismo, los sujetos positivos para HBsAg no se benefician. Debido al aparente beneficio de la administración, no se aconseja una demora para efectuar las pruebas para anti-HBs en un individuo expuesto y debe administrarse rápidamente ISG después de una exposición apropiada a HBV. Si más tarde las pruebas revelan que el individuo expuesto era susceptible a HBV (es decir, negativo para anti-HBs), puede considerarse la administración de HBIG, si bien es probable que ofrezca escasos beneficios adicionales si la ISG administrada, originalmente contenía títulos moderados de anti-HBs. Asimismo, no se aconseja demorar la inmunización pasiva después de una exposición significativa a un paciente con evidencias de hepatitis aguda o crónica de tipo desconocido para intentar identificar un agente viral por medio de pruebas serológicas. Nuevamente, debe darse rápidamente ISG al individuo expuesto. Este tratamiento debe proporcionar protección contra HBV así como HAV. Si se espera una exposición continua a largo plazo a HBV, debe comenzarse inmunización activa con vacuna además de la administración de ISG o HBIG.

3.6.6.1.3 Inmunización posexposición de neonatos. Un

contexto importante para inmunización posexposición es aquel de neonatos de madres positivas para HBsAg. Por lo común estos niños están infectados, en especial cuando las madres son positivas para HBeAg y un 90% o más de los niños infectados parece convertirse en portador crónico. Diversos estudios han demostrado que la rápida administración de altas dosis de HBIG después del nacimiento a niños de madres portadoras positivas para HBeAg reduce la tasa de infección en un 70 a 80%. Cuando se administran dosis bajas y la administración de la primera dosis se demora más de 48 horas, se observa poca o ninguna protección. Una fracción significativa de niños protegidos con HBIG en el período neonatal se infecta más tarde cuando desaparecen los anticuerpos pasivos. Se ha demostrado que el uso de vacuna sola poco después del nacimiento proporciona un nivel de protección similar. Casi un 100% de los neonatos tiene respuestas de anti-HBs a la vacuna.

Cuando se usó HBIG y vacuna juntas en el período neonatal, se logró una protección del 94%. La mitad de los pocos niños que se convirtieron en portadores crónicos en ese estudio tenía títulos moderados de HBsAg en sangre del cordón, sugiriendo una infección intrauterina, una condición que no es probable que revierta con inmunización después del nacimiento. En la actualidad se aconseja la

administración de 0.5 ml de HBIG por vía intramuscular a los niños en la sala de partos cuando la madre es positiva para HBsAg y la administración de 0.5 ml de Heptavax-B o Recombivax-HB por vía intramuscular en el mismo momento o en la semana siguiente al nacimiento. La segunda y tercera dosis de vacuna deben darse al mes y a los 6 meses respectivamente. Si bien el riesgo de infección es mayor cuando la madre es positiva para HBeAg, los niños de madres portadoras positivas para anti-HBe tienen cierto riesgo y deben ser manejados en la misma forma. Todas las mujeres embarazadas de grupos con alta prevalencia de infección con HBV (p.ej., las nacidas en Asia u otras áreas geográficas con alta prevalencia) deben ser estudiadas para HBsAg de modo que los neonatos de madres positivas puedan ser apropiadamente inmunizados al nacer.

3.6.6.1.4. Medidas de control ambiental y otras medidas de control. Entre los enfoques más importantes y efectivos para el control de HBV está el uso de barreras ambientales e higiene personal, lo cual previene en forma efectiva la transmisión del virus. Como se describe en la sección sobre epidemiología, las principales formas de transmisión que deben interrumpirse en los Estados Unidos parecen ser: 1) inoculación percutánea directa de sangre o suero infecciosos (p.ej., por administración de sangre o hemoderivados contaminados, tatuaje, perforación de las

orejeas, acupuntura, abuso de drogas, pinchazoas accidentales con agujas); 2) contaminación de mucosas por sangre o suero infecciosos (p.ej., boca a boca, pipeteo, aerosolización ocular o transferencia de las manos a los ojos o boca) o por otras secreciones infecciosas (p. ej., por actividad sexual u otras actividades que involucran al semen o saliva) ; y 3) transferencia de material infeccioso a través de vectores o fomites a soluciones de continuidad cutáneas o mucosas (p. ej., por objetos contaminados como cepillos de dientes, juguetes, mamaderas, tazas o vasos, guantes de goma, afeitadoras, toallas o equipo hospitalario). Las heces y orina no son fuentes importantes de HBV en ausencia de hemorragia digestiva. La capacidad para identificar apacientes infectados e individuos susceptibles por medio de pruebas serológicas permite la aplicación de medidas de contención en situaciones en las cuales se reconoce el riesgo de transmisión. La educación de sujetos positivos para HBsAg y sus contactos y de poblaciones con alto riesgo como personal relacionado con la atención de la salud en cuanto a fuentes comunes de HBV, vías de transmisión y métodos de prevención de la transmisión es esencial para la prevención más efectiva de infecciones a través de medidas de control ambientales y de la higiene personal. La vigilancia de enfermedades y el consistente informe de casos también son importantes para permitir el

reconocimiento de cambios de las tendencias epidemiológicas de modo que las medidas de control en la comunidad pueden aplicarse en forma racional.

Se han aconsejado diversos métodos para la desinfección o esterilización de material contaminado. El calor es el tratamiento de elección de materiales que toleran las condiciones requeridas. A ebullición en agua (100°C durante 10 minutos), autoclave a 121°C y 15 psi durante 15 minutos o calor seco (160°C) durante 2 horas exceden las condiciones que se sabe que inactivan al HBV. Métodos alternativos que se presume que son efectivos porque se ha demostrado que destruyen la antigenicidad del HBsAg o son letales para endosporas bacterianas (si bien no se ha demostrado que inactiven al HBV) incluyen soluciones de hipoclorito de sodio, 0.5 a 1% (5.000 a 10.000 ppm de cloro) durante 32 minutos, formalina acuosa al 40% (formaldehído acuoso al 16%) durante 12 horas o esterilización gaseosa con óxido de etileno. Detergentes muy activos como el sulfato de dodecil sódico (SDS al 1%), que alteran totalmente a las partículas de Dane y son letales para muchos virus, indudablemente son letales para HBV. También es importante la total limpieza mecánica de superficies para eliminar material adherente que podría interferir con la desinfección química.

El Committee on Viral Hepatitis, Division of Medical Sciences, National Academy of Sciences, National Research Council y Public Health Service Advisory Committee on Immunization Practices han hecho recomendaciones para minimizar la transmisión en contextos específicos.

**Contactos íntimos.** Los cónyuges y otros contactos íntimos de pacientes positivos para HBSAg con infección aguda o persistente parecen tener un mayor riesgo de infección. Todos los miembros de la familia deben ser informados acerca de las fuentes de HBV, vías de transmisión y métodos de higiene personal para prevenir la diseminación de la infección. Debe enfatizarse la necesidad de un frecuente lavado de las manos, la eliminación o descontaminación apropiadas de objetos contaminados con sangre, orina, heces, saliva, esputo, secreciones nasales, etc. de pacientes infectados. La importancia de no compartir cepillos de dientes, termómetros, afeitadoras, utensilios para comer toallas, esponja, alimentos del mismo plato u otros items personales y el riesgo del contacto directo con sangre, saliva, semen y otros líquidos corporales del paciente positivo para HBsAg. Los contactos cercanos (p. ej., sexuales), incluyendo a todos los niños, que son negativos para anti-HBs deben recibir vacuna para HBV.

3.6.6.1.5 Areas hospitalarias de atención general de pacientes. No es necesario aislar o confinar a pacientes positivos para HBsAg infectados en forma aguda o persistente con HBV. Sin embargo, la sangre y otros líquidos corporales que es probable que sean infecciosos así como el instrumental, ropas de cama y otros objetos contaminados con material potencialmente infeccioso deben manipularse de forma tal de prevenir la transmisión y descontaminarse en la forma apropiada. El personal debe usar guantes cuando extrae sangre a pacientes positivos para HBsAg o cuando manipula objetos potencialmente contaminados. Deben usarse otras vestimentas protectoras como camisolines, bargijos y gaffas para procedimientos que podrían dar como resultado la aerosolización de material potencialmente infeccioso. Se usen o no guantes, debe hacerse un cuidadoso lavado de las manos después de cualquier contacto con pacientes positivos para HBsAg u objetos contaminados antes del contacto con otros pacientes. Los pacientes positivos para HBsAg y negativos para HBsAg no deben compartir objetos personales. Elementos como torniquetes, manguitos para presión arterial, lápices demográficos, antisépticos, lociones para el cuidado de la piel, etc. no deben usarse en pacientes positivos para HBsAg a menos que se descontaminen primero. Las muestras potencialmente infecciosas como sangre de pacientes positivos para HBsAg

deben rotularse apropiadamente para alertar a quienes las manipulan en cuanto a su naturaleza infecciosa. Las ropas de cama, toallas y superficies ambientales en las habitaciones de los pacientes, como la superficie de la mesa para comer, deben descontaminarse antes de ser usadas por pacientes negativos para HBsAg. Cualquier derrame de sangre u otro material potencialmente infeccioso debe limpiarse de inmediato de forma tal que se contenga e inactive al virus. El personal del hospital u otras personas susceptibles (p. ej., negativas para anti-HBs) deben recibir HBIG sólo después de un episodio reconocido de exposición mucosa o percutánea directa, como se ha descrito. Las medidas preventivas mencionadas deben suspenderse sólo después que los pacientes devienen negativos para HBsAg, cuando pueden considerarse no infeccioso. Deben usarse los mismos enfoques generales con aquellos pacientes positivos para HBsAg en cualquier tipo de institución.

3.6.7.1.6 Areas de cuidado de pacientes especiales con alto riesgo en el hospital. Las áreas de cuidado de pacientes especiales donde el riesgo de infección con HBV es alto para pacientes y personal, como unidades de hemodiálisis, pueden requerir otros procedimientos además de los ya delineados para áreas de atención generala de pacientes para controlar la diseminación de la infección.

Debe vacunarse al personal asignado a estas áreas así como a aquel asignado al cuidado de pacientes positivos para HBsAg en cualquier área hospitalaria, incluso si es positivo para anti-HBs en virtud de una infección pasada o positivo para HBsAg y no tiene riesgo de infección con HBV. La educación de pacientes y personal acerca de fuentes de HBV, vías de transmisión y métodos de prevención de la diseminación es particularmente importante en unidades hospitalarias con alto riesgo. La separación geográfica de pacientes positivos para HBsAg y negativos para HBsAg ha sido bastante exitosa para prevenir la diseminación de HBV al personal y pacientes susceptibles en muchas unidades de hemodiálisis. Puede ser necesario el uso de salas generales y salas de diálisis separadas, equipos de hemodiálisis separados y otros equipos separados, descontaminación apropiada de elementos no descartables del equipo, uso de equipo o material descartable cuando sea posible, disponibilidad de personal de enfermería separado para pacientes negativos o positivos para HBsAg y vacunación de pacientes susceptibles con alto riesgo de infección para eliminar la posibilidad de diseminación en ciertas áreas con alto riesgo.

#### 3.6.6.1.7 Procesamiento de laboratorio de material

infeccioso. Los laboratorios de patología, hematología, química y serología clínicas y los laboratorios de investigación que manipulan material infeccioso deben emplear procedimientos que reduzcan el riesgo de infección con HBV del personal. Debe prohibirse el pipeteo oral, fumar y comer en laboratorios donde se manipula material positivo para HBsAg. Deben usarse guantes para manipular material potencialmente infeccioso. Además, deben usarse camisolines y barbijos durante cualquier procedimiento con el cual podría producirse una aerosolización (p. ej., durante la realización de una autopsia). Las muestras positivas para HBsAg deben envolverse y rotularse en forma apropiada y confinarse a áreas específicas del laboratorio (p.ej., bancos de trabajo, refrigeradores, congeladores) designadas para material infeccioso y estas áreas deben limpiarse y desinfectarse totalmente en forma regular. Sin embargo, ninguno de los procedimientos mencionados para contener al HBV en el laboratorio puede sustituir a una técnica cuidadosa y hábitos apropiados del personal (p.ej., lavado de las manos) para evitar la diseminación del virus. El personal que trabaja con material potencialmente infeccioso en un laboratorio debe ser vacunado contra HBV.

3.6.6.1.8 Manejo de personas infectadas en forma persistente con riesgo especial de transmisión a otros.

Personas positivas para HBsAg en ciertas ocupaciones (p.ej., personal vinculado con la atención de la salud) y otras circunstancias pueden representar un riesgo especial de transmisión de HBV a contactos. Para prevenir la transmisión a partir de estos individuos con hepatitis B aguda, es deseable limitar su actividad y contacto con otros hasta que sean negativos para HBsAg. Por otra parte, una infección persistente con HBV no es necesariamente un motivo para limitar las actividades de un individuo, si bien claramente deben tomarse precauciones personales.

3.6.6.1.9 Personal vinculado para la atención de la salud. El personal vinculado con la atención de la salud infectado en forma persistente con contacto directo con pacientes, como odontólogos, personal de enfermería, médicos y algunos técnicos, pueden continuar en contacto con pacientes a menos que se documente transmisión a los pacientes. Como se comentad en la sección sobre epidemiología, muchos trabajadores de la salud parecen representar un bajo riesgo para los contactos, si bien algunos parecen haber trasmitido la infección a sus pacientes. La presencia de altas concentraciones sanguíneas de partículas de Dane y HBeAg parece correlacionarse con el riesgo de transmisión. Sin embargo, debe reconocerse el potencial de transmisión de

cualquier portador. Es importante que estas personas comprendan las fuentes de HBV y las vías de transmisión y deben usarse procedimientos y prácticas personales para reducir las posibilidades de transmisión. Deben emplearse técnicas asépticas escrupulosas, evitarse lesiones en las manos y usarse guantes para cirugía menor, extracción de sangre, procedimientos odontológicos, vendaje de heridas y otros procedimientos. Deben efectuarse pruebas para HBsAg cada 6 meses a los individuos con una infección persistente ya que pueden convertirse en negativos para HBsAg (y así ya no ser infecciosos para otros) en cualquier momento. Es deseable cierta vigilancia de sus contactos para determinar si se ha producido transmisión viral. Si están implicados en la transmisión, pueden ser necesarias ciertas medidas restrictivas (p.ej., limitación o eliminación de ciertos tipos de procedimientos o contactos con pacientes).

#### 4. PATOGENIA DE ENFERMEDADES ASOCIADAS CON INFECCION CON HBV

##### 4.1 HEPATITIS B AGUDA Y CRONICA

Las hepatitis B aguda y crónica representan síndromes de necrosis hepatocelular y respuestas inflamatorias asociadas con infección con HBV. La infección primaria con HBV puede asociarse con escaso o nulo compromiso hepático o con una hepatitis aguda que varía de leve a fulminante. Una infección persistente con HBV en ocasiones se asocia con un hígado histológicamente normal o casi normal y una función hepática normal y algunas veces con síndromes denominados hepatitis crónica persistente (HCP) o hepatitis crónica activa (HCA). La HCP no se considera progresiva y la HCA puede ser más severa y progresar a cirrosis. El mecanismo de lesión de células hepáticas en la hepatitis B no se ha determinado, pero ha habido muchas conjeturas en cuanto al papel de la respuesta inmune (revisado en las referencias 200 y 20). Se ha identificado diversos factores que parecen correlacionarse con la severidad de la hepatitis B aguda

o crónica y que pueden proporcionar indicios en cuanto a la patogenia. Entre éstos está la dosis: altas concentraciones de HBV usualmente dan como resultado períodos de incubación más breves y una hepatitis aguda más severa que concentraciones menores. Un segundo factor parece ser la edad. La infección con HBV a una edad muy temprana por lo común se asocia con una hepatitis inicial muy leve. Casos anecdóticos sugieren que la infección con HBV se vincula con una enfermedad inicial más leve en huéspedes con compromiso inmunológico que en personas inmunológicamente competentes. Estas observaciones plantean la posibilidad de que la respuesta inmune pueda influir en la severidad de la hepatitis B aguda.

Durante infección aguda o crónica con HBV, casi siempre hay una respuesta humoral a HBcAg y consecuencia a HBsAg y durante infección crónica a HBcAg. También hay evidencias de que se produce respuesta humoral a antígenos hepáticos (del huésped) en una hepatitis B crónica. Sin embargo, el papel de la respuesta humoral en la lesión hepática parecen estar excluido por la observación de que puede producirse una hepatitis viral aguda o crónica severa en ausencia de una respuesta humoral intacta, como en pacientes con agammaglobulinemia.

Numerosos investigadores también han detectado respuestas inmunes celulares dirigidas contra HBsAg y/o antígenos de células hepáticas en infecciones agudas o crónicas con HBV. Se ha detectado reactividad inmunocelular específica a HBsAg por inhibición de la migración de leucocitos y transformación de linfocitos durante hepatitis B aguda en forma variable durante la recuperación y convalecencia temprana. La sensibilización contra HBsAg por medio de estos estudios con frecuencia es detectable o débil en portadores de HBsAg sin daño hepático. No se han informado evidencias convincentes de citotoxicidad linfocítica que expresan HBsAg, si bien pueden no haberse efectuado las pruebas óptimas para esta actividad citotóxica de células efectoras.

La sensibilización celular a antígenos del huésped en caso de hepatitis viral también ha sido demostrada por diversos investigadores. Se ha detectado sensibilización a lipoproteína de membrana superficial de hepatocito específica de hígado (protina específica de hígado o PEH) en casi la mitad de los pacientes con hepatitis B aguda, pero es transitoria y no se ha demostrado después de recuperación. También es detectable reactividad al mismo antígeno en muchos pacientes con hepatitis crónica activa (positiva o no para HBsAg). La actividad de células T

supresoras también está disminuida en la sangre de pacientes con hepatitis B aguda o crónica y se normaliza con la recuperación.

Ciertos marcadores virales en suero e hígado de pacientes infectados en forma persistente parecen estar presentes más a menudo en presencia que en ausencia de hepatitis crónica significativa. A menudo se halla HBeAg y actividad de DNA polimerasa en suero y HBeAg así como HBsAg en hígado detectados por tinción inmunofluorescente en pacientes con HCP o HCA. Hay escasa diferencia entre la prevalencia de estos marcadores en HCA y HCP. En contraste, portadores sanos, incluyendo aquellos con poca o ninguna anormalidad documentada por biopsia hepática, más a menudo parecen ser negativos para HBeAg y DNA polimerasa viral y con frecuencia positivos para un más, biopsias hepáticas revelan sólo HBsAg no HBeAg por inmunofluorescencia. Estos hallazgos sugieren que hay replicación de virus completos más a menudo en los hepatocitos de pacientes con hepatitis B crónica que en aquellos portadores con poca o ninguna hepatitis, en quienes en forma más frecuente sólo puede detectarse la expresión del producto genético viral de HBsAg. Estos hallazgos plantean la posibilidad de que la respuesta inmune celular dirigida contra HBeAg o HBeAg más que

contra HBsAg sea responsable de la lesión hepática durante infección con HBV. Evidencias de citotoxicidad de células sanguíneas periféricas para hepatocitos autólogos en una hepatitis B crónica que es bloqueada por anti-HBc sugieren que el HBcAg puede ser el antígeno blanco de células T citotóxicas.

#### 4.2 VIRUS DE HEPATITIS DELTA

Un mecanismo final de lesión hepatocelular en algunos casos durante infección con HBV parece ser la coinfección con un segundo virus citopático, el virus de hepatitis delta (HDV). El antígeno delta (HDAg) se descubrió por medio de inmunofluorescencia como un antígeno nuclear diferente de HBsAg, HBcAg y HBeAg en hepatocitos de algunos portadores de HBsAg en Italia, el área geográfica con la mayor prevalencia de HDAg. Muchos pacientes con HDAg en el hígado tienen anticuerpos para este antígeno (anti-δ) en su suero. Los estudios muestran una alta prevalencia de anti-δ en italianos que residen en el sur de Italia y en otras poblaciones mediterráneas y una prevalencia particularmente alta de los que viven en el norte de Africa. Se han informado epidemias en partes de América del Sur. En los Estados Unidos, la prevalencia es baja en la población general pero alta en algunos grupos, como drogadictos intravenosos, y en portadores de

HBsAg politransfundidos. Si bien no se ha hallado HDAg en pacientes negativos para HBsAg, se halla & con una baja prevalencia en pacientes negativos para HBsAg politransfundidos, pero sólo en aquellos con anti-HBs.

El HDAg está contenido en una proteína de 68.000 daltons codificada por el genoma del HDV, el cual es un pequeño RNA circular monocatenario con aspectos de viroides. Los viriones de HDV consisten en un core de HDAg y RNA contenido en una envoltura con HBsAg. La inoculación de suero con HDV a chimpancés portadores de HBsAg sin HDAg hepático dió como resultado la aparición en los núcleos de los hepatocitos de estos animales. La desaparición de HBcAg detectado por inmunofluorescencia en el hígado y un aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) sérica. Así, el HDV parece ser un virus defectivo; su replicación requiere la coinfección con HBV; la mezcla fenotípica da como resultado partículas que contienen HDAg con envolturas que contienen HBsAg; y la infección con el agente da como resultado lesión hepática y supresión de la replicación de HBV.

Hay una mayor incidencia de infección con HDV en pacientes positivos para HBsAg con hepatitis aguda y crónica en comparación con portadores asintomáticos. La infección simultánea con HBV y HDV puede llevar a una

hepatitis severa o fulminante más a menudo que la infección con HBV solo y se han observado casos de hepatitis B fulminante positivos para HDAg en poblaciones con alta prevalencia del agente  $\delta$ . En países con una baja prevalencia de infección con HDV, como los Estados Unidos e Irlanda, el HDAg parece estar presente sólo en una pequeña fracción de los casos de hepatitis B fulminante; así es probable que el agente  $\delta$  no desempeñe ningún papel en muchos casos. El HDV puede desempeñar un papel más importante en hepatopatías crónicas, en especial en áreas geográficas donde se común, como Italia, donde se halló que un 32% de portadores de HBsAg con HCA y 52% de aquellos con cirrosis eran positivos para HDAg en comparación con portadores de HBsAg sin hepatopatía, ninguno de los cuales tuvo HDAg detectable. Pueden producirse exacerbaciones de hepatitis en portadores de HBsAg cuando adquieren posteriormente una infección con HDV, pero queda por determinar con cuánta frecuencia este mecanismo es responsable de estas exacerbaciones y el impacto preciso del HDV sobre la severidad de la hepatitis B aguda y crónica en los Estados Unidos. No se ha estudiado el mecanismo de la lesión de las células hepáticas asociada con infección con HDV.

#### 4.3 CARCINOMA HEPATOCELULAR

Una segunda enfermedad asociada con infección crónica con HBV es el carcinoma hepatocelular (CHC) y hay cada vez más evidencias que avalan un papel etiológico del HBV. El CHC tiene una distribución mundial y, numéricamente, es una de las neoplasias más frecuentes en el mundo hoy en día. Si bien el CHC es infrecuente en muchas partes del mundo, ocurre comúnmente en la región al sur del Sahara en Africa, sudeste de Asia, Japón, Oceanía, Grecia e Italia. En ciertas partes de Asia y Africa es la neoplasia más común. Las áreas geográficas con la mayor incidencia de CHC son también las áreas donde es común la infección con HBV y donde ocurren infecciones persistentes con HBV con las mayores frecuencias conocidas. Dentro de los límites de los datos disponibles, parece haber una buena correlación entre la distribución geográfica mundial de CHC e infección activa con HBV, ocurriendo la mayor frecuencia de ambas condiciones en la región al sur del Sahara en Africa y en el sudeste asiático. Además, se produce infección activa con HBV en forma significativamente más frecuente en pacientes con CHC que en controles de áreas geográficas con alta y baja incidencia de CHC. Un reciente estudio prospectivo de hombres de edad media negativos y positivos para HBsAg en Taiwan reveló una

incidencia de CHC más de 300 veces más alta en el grupo positivo para HBsAg que en el grupo negativo para HBsAg. Se han obtenido resultados similares en Japón.

La alta incidencia de infección persistente con HBV en madres de pacientes con CHC, en contraste con aquella en los padres, sugiere que la transmisión vertical de madres a neonatos o lactantes puede ser una forma y momento frecuentes de infección con HBV en pacientes con CHC. El hallazgo de bajos títulos séricos de HBsAg y ausencia de HbeAg, junto con la rara ocurrencia de HBeAg hepático en muchos pacientes con CHC, también sugiere que las infecciones persistentes en personas con esa enfermedad son de larga duración. Si la infección y prevenir los abscesos hepáticos subsecuentes.

#### 4.4. ABSCESO HEPATICO

En los países desarrollados, con raras excepciones, los abscesos hepáticos son el resultado de la siembra del parénquima hepático por organismo piogénicos (abscesos hepáticos piogénicos). En las regiones menos desarrolladas, donde las infecciones parasitarias son todavía muy frecuentes, las infestaciones amebianas, equinocócicas y (menos frecuentemente las de otros helmintos y protozoos son responsables de un mayor

porcentaje. Estas infecciones parasitarias ya han sido tratadas en otro capítulo. Los siguientes comentarios se limitan a los abscesos piogénicos. Prácticamente, en una u otra ocasión se han implicado todos los gérmenes piógenos conocidos. Con mayor frecuencia existe una flora mixta. En las series publicadas, los cuatro patógenos más frecuentes son *E. coli*, *Klebsiella*, especies de estreptococos (*S. fecalis*, *S. Viridans*, anaerobios, microaerófilos) y especies de *aestafilococos*, seguidos por bacteroides, *Pseudomonas* especies, *Proteus* especies y hongos. La flora de los abscesos hepáticos piogénicos parece estar cambiando, y en la actualidad se implican cada vez más a menudo los organismos anerobios y microaerófilos, particularmente bacteroides y hongos (sobre todo *Candida*). Entre los muchos otros patógenos posibles, deben mencionarse los actinomyces, ya que su resistencia al tratamiento antibiótico marca la necesidad de drenaje quirúrgico cuando es posible. No es raro que no pueda identificarse el agente causal, la mayoría de las veces debido a antibioterapia previa, pero en ocasiones porque la infección "se funde" o el organismo (por ejemplo, un anaerobio o un hongo) es difícil de aislar.

Los agentes casuales pueden alcanzar el hígado a través de numerosas vías. La más común es la colagitis

ascendente, con extensión de la infección al parénquimas extracanalicular. La obstrucción o estasis en el interior de los conductos extrahepáticos generalmente es la base de esta secuencia de acontecimientos. El siguiente mecanismo más frecuente es la invasión del hígado por vía sanguínea, generalmente secundaria a endocarditis bacteriana aguda, pudiendo estar implicadas otras localizaciones extrahepáticas de la infección. En la época anterior a la antibioterapia eficaz, la sepsis intraabdominal y la piflebitis fueron antecedentes importantes de los abscesos hepáticos, pero actualmente son más raros. Orígenes infrecuentes de los abscesos hepáticos piogénicos son la penetración directa a partir de una infección vecina (empiema de la vesícula biliar o abscesos subfrénico, subhepático y perinéfrico); traumatismo resultante de lesiones cerradas o penetrantes con infección secundaria y lesiones preexistentes que predisponen a la infección bacteriana (cánceres parcialmente necróticos, quistes equinocócicos, congénitos o neoplásicos y abscesos amebianos).

Poco hace falta decir acerca de la morfología de los abscesos hepáticos, ya que no difiere de los de otras localizaciones. Solamente es necesario señalar que en la mitad de los casos aproximadamente existe un absceso solitario, y en la otra mitad existen abscesos múltiples,

con frecuencia pequeños y salpicados por todo el hígado. Algunas veces, con la colangitis ascendente se afecta solamente uno de los lóbulos hepáticos y, quizás debido a su mayor masa, el derecho más a menudo que el izquierdo. La diseminación bacteriémica, la pyleflebitis y la patología del árbol biliar tienden a producir pequeños abscesos múltiples, mientras que el traumatismo y la penetración directa ocasionan lesiones solitarias, o poco numerosas, que en ocasiones son muy grandes (de más de 5 cm de diámetro).

Los abscesos hepáticos son problemas clínicos graves que, además de ocasionar síntomas y signos de infección sistémica y algunas veces ictericia, llevan directamente a la muerte aproximadamente en el 40% de los casos. Constituyen a la mortalidad la naturaleza de la enfermedad subyacente, la edad del paciente (superior a cuarenta), la infección concomitante en otra localización y el menoscabo de la inmunidad (por tratamiento inmunosupresor para un trasplante o fármacos antineoplásicos para una leucemia o un cáncer). Sin embargo, los abscesos hepáticos pueden aparecer a cualquier edad y en unas circunstancias muy variables. Pueden ser susceptibles de control antibiótico, pero, en sus confortables moradas, los organismos con a menudo difíciles de erradicar y debe recurrirse al drenaje

cuando las lesiones son suficientemente grandes y no demasiado numerosas. Entre los muchos procedimientos diagnósticos posibles, la ecografía la angiografía y la TAC han demostrado ser notablemente efectivas en la localización de lesiones, algunas veces inferiores a 2 cm de diámetro.

#### 4.5. LESION RELACIONADA CON FARMACOS

Las reacciones adversas a fármacos, tienen consecuencias muy amplias, una de las cuales es la lesión hepática. Se dice que las reacciones a fármacos son responsables del 2% aproximadamente de todos los casos de ictericia en la población hospitalaria general y de muchos más en la población geriátrica hospitalizada.

La hepatotoxicidad de los agentes terapéuticos rara vez es un efecto directo del propio fármaco sobre la célula hepática. Están implicados dos mecanismos independientes, pero quizás en ocasiones cooperadores: 1) La biotransformación del fármaco tiene lugar en el hígado con la formación de metabolitos tóxicos, o 2) El fármaco o, más probablemente, uno de sus metabolitos sirve como hapteno para convertir una proteína intracelular en una molécula inmunogénica. El primer mecanismo se denomina hepatotoxicidad "directa" y, por lo tanto, el último

constituye la hepatotoxicidad "indirecta". La hepatotoxicidad de ciertos agentes terapéuticos puede relacionarse directamente con uno u otro de estos mecanismos, pero con frecuencia no es tan fácil.

## 5. ESTADO DE PORTADOR 'SANO'

Hay personas que albergan y transmiten el VBH o el VNANB (rara vez ambos) durante años, posiblemente a lo largo de toda la vida. Los portadores del VBH suelen descubrirse por los análisis de rutina en los donantes de sangre, pero a veces sólo se reconocen después de haber transmitido la infección a otras personas. Los portadores del VNANB sólo pueden identificarse como transmisores HBsAg negativos de hepatitis aguda, habitualmente postransfusionales. Independientemente del virus, los portadores pertenecen a una de las dos formas clínicas. Algunos no tienen historia de hepatitis aguda y no tienen manifestaciones clínicas ni bioquímicas, como elevación de las transaminasas, sugerentes de enfermedad hepática. Estas personas se denominan portadores asintomáticos o "sanos". El segundo grupo tiene hepatitis crónica, ya sea persistente o activa, y son los portadores con lesión hepática. Pueden tener o no historia de un antecedente de hepatitis aguda y pueden ser o no asintomáticos, pero hay evidencia

cierta de lesión hepatocelular, que se manifiesta por elevación de las transaminasas y por otros posibles signos de hepatopatía crónica que se detallarán posteriormente. Obviamente, todos los enfermos con hepatitis por VBH tienen marcadores serológicos.

No se tienen datos sobre la prevalencia de los portadores del VNANB. Alrededor del 0,1% de los norteamericanos son portadores del VBH; la prevalencia es significativamente más elevada en otros lugares, especialmente en Africa y en Asia. Es más probable que el estado de portador se instaure en pacientes con inmunodeficiencia o inmunosuprimidos, como los hemodializados y politransfundidos, drogadictos y efectos del síndrome de Down.

#### 5.1. MORFOLOGIA

Con la connotación que empleamos en este sitio, "portador" significa morfología hepática fundamentalmente normal. Sin embargo, en sujetos con VHB pueden advertirse cambios notables en los hepatocitos. El citoplasma de los hepatocitos presenta aspecto de "vidrio despulido". Desde el punto de vista ultraestructural, ello consiste en proliferación intensa del retículo endoplásmico, que está lleno difusamente de partículas tubulares y

esféricas que valiéndose de técnicas de inmunofluorescencia, resultan ser AgsHB. Estas partículas se demuestran fácilmente en tejidos fijados con formalina valiéndose de colorantes de orceína y de fuscina aldehídica. Las técnicas de inmunofluorescencia también pueden descubrir AgcHB en algunos núcleos y a veces en el citoplasma.



## 6. EL VIRUS DE LA HEPATITIS

El virus de la hepatitis B humana (HBV) pertenece a la familia de los Hepadnaviridae, la cual reúne una serie de agentes virales que a la fecha infectan aves y mamíferos y que tienen un tropismo expuesto por el hígado.

### 6.1 DESCUBRIMIENTO DEL HBV

El primer miembro de los hepadnaviridae fue el HBV, descubierto por el doctor Baru Blumberg en 1963.

Este hallazgo fue consecuencia del interés que tenía el doctor Blumberg en estudiar la variabilidad genética del género humano.

Desde algún tiempo atrás, existía la hipótesis que, siendo las proteínas séricas humanas heredadas genéticamente, debía existir una población bien heterogénea de las mismas, situación que ya había sido confirmada con el descubrimiento de los sistemas de

grupo sanguíneo (A, B, D), del sistema Rh y con los sistemas de antígenos de histocompatibilidad (HLA).

Un individuo que recibe gran número de transfusiones recibe de hecho un cierto número de proteínas extrañas propias de los donantes genéticamente diferentes.

En consecuencia, estos pacientes politransfundidos debían generar anticuerpos contra las mismas y el estudio de tales anticuerpos podría revelar diferencias antigénicas heredadas que darían alguna luz a sus inquietudes sobre la genética humana.

Los mecanismos de transmisión de VHB en una población endémica, no siempre se pueden determinar claramente.

## 6.2 PROPIEDADES DEL VIRUS

- Sobrevive al calentamiento a 56°C durante 30 minutos.
- Se aglutinan en presencia del suero de pacientes convalecientes y globulina inmune que contiene anticuerpos contra la hepatitis.
- Cuando se presenta en el hombre es única en su aspecto morfológico, es típico de diversas partículas de tipo

viral. Las más numerosas son partículas de 22 nanómetros de forma esférica, filamentosas o tubular.

- La partícula del centro es (HBcAg)
- El anticuerpo del contra es (ANTI-HBc)
- El virus del DNA está presente en el suero y en el citoplasma de los hepatocitos.
- Las manifestaciones clínicas de la hepatitis B aguda son determinadas por las respuestas inmunológicas del huésped.
- Su período de incubación 45-160 días
- Alteración en las fosfatasas alcalinas - bilirrubinas y transferasas.
- Dimensión aproximadamente mide 42 n.m. con un diámetro de 27 nm.
- El antígeno superficial, corresponde a la envoltura externa del virus.

## 7. REVISION BIBLIOGRAFICA

ULTIMO ESTUDIO REALIZADO POR EL INS SOBRE HVB

Dirigido por:

\* Hugo A. Fajardo Rodríguez, Médico Internista, Jefe de Servicios Ambulatorios, Hospital San Juan de Dios, Docente Ocasional, Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia.

\* Alonso Gómez Duque, Director Científico, Hospital San Juan de Dios, Profesor Asistente, Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia.

HEPATITIS B EN TRABAJADORES DE LA SALUD, DEL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS E INSTITUTO MATERNO INFANTIL, SANTAFE DE BOGOTA, 1992-1993

La hepatitis B es un problema de salud,, en el mundo doscientos millones de personas son portadores crónicos ; es causa de gran morbi-mortalidad y lleva a enfermedad

hepática aguda o crónica. Los trabajadores de la salud tienen un riesgo diez veces mayor que la población general de adquirirla y su prevalencia oscila entre 10-35%, según el área estudiada. Colombia muestra una endemicidad intermedia. Determinamos la prevalencia en el Hospital San Juan de Dios (HSJD) y en el Instituto Materno Infantil (IMI) encontrándola en 13.1% para cualquier marcador (2.306 personas,  $P < 0.05$ ). En el HSJD 1.671, 1.051 mujeres (65%) y 566 hombres (35%) con un promedio de edad de 33.79 años y un rango de 20-72 años. En el IMI 689, 546 mujeres (79.25%) y 143 hombres (20.75%) con un promedio de edad 34.57 años y un rango de 19-68, diferencia no significativa entre los hospitales.

La mayor prevalencia se encontró entre los 30-39 años, nueve fueron portadores crónicos (0.55%), 59 vacunados en ambos hospitales. Por sitios de trabajo o servicios se encontró mayor prevalencia en el siguiente orden: unidad renal, neurocirugía, pabellón de infecciosas, servicio de cirugía general y salas de cirugía. Por profesiones en primera estancia los médicos de servicios quirúrgicos, el personal del laboratorio clínico, enfermería y administrativos. Este último sin factores de riesgo diferentes a la población general. En el IMI auxiliares de dietas, enfermeras y personal administrativo; por servicios neonatología y partos ( $P < 0.05$ ). Los factores

de riesgo fueron los descritos universalmente, contacto con sangre (74.9%), percutánea con agujas (54.2%) y saliva (47.9%). ( $P < 0.05$ ) 8.4% tenían antecedentes de transfusión sanguínea. Se debe conferir protección específica a los grupos de trabajadores de alto riesgo mediante la vacunación cuyos costos son mucho menores que las secuelas o incapacidades de la enfermedad.

## INTRODUCCION

La hepatitis B es un problema de salud en el mundo. 200 millones de personas son portadoras crónicas, la incidencia y la prevalencia han aumentado en los últimos años y es causa de gran morbimortalidad llevando a enfermedad hepática aguda, crónica activa, crónica persistente, cirrosis, carcinoma hepatocelular, glomerulonefritis crónica, crioglobulinemia mixta esencial y vasculitis necrotizante (1-5).

En Estados Unidos la incidencia es de 11.5/100.000 habitantes por año, aunque se sabe que hasta 50% de las hepatitis no se informa y que solamente una tercera parte se acompañan de ictericia. La prevalencia de marcadores oscila entre 3.2% en blancos y 13.9% en negros. Es la enfermedad notificable más común en Norteamérica y 75% de los casos ocurre entre los 15-39 años. El porcentaje de

pacientes crónicos oscila entre 6-10% en adultos, 25% de los niños entre uno y cinco años y 70-90% de los neonatos infectados (1,3,6-7).

El estadio de portador varía en el mundo entre 0.1-0.2% en países desarrollados, al 10-15% en zonas de Africa y Asia (2). En los países desarrollados la infección se adquiere primordialmente en la adultez en contraste con los países subdesarrollados donde se adquiere durante la niñez.

La forma de adquirir la enfermedad es diversa: inoculación percutánea (5-11%); sexual 16-40%, saliva, semen o secreción vaginal. En el contacto con sangre contaminada el riesgo de adquirir la enfermedad es de 1:20 y con aguja resulta en 5% de infección y 20.7% seroconvierten (8,9). Se establecen así grupos de alto riesgo como los trabajadores de la salud en quienes es diez veces mayor. La prevalencia de marcadores serológicos es 22% para el antígeno de superficie y 11.7% para el anticuerpo, de ellos 68% no tenían conocimiento de la enfermedad ni de la forma de transmisión, el contacto ocupacional se documenta solamente en 29.4% de los casos (1,2,7,10,11).

En Estados Unidos la incidencia es del 2-6% con 12.000 casos por año y prevalencia del 10%; frecuencia de ataque

anual del 6% e incidencia de exposición conocida del 0.5% (1,2,9,12,13).

Otros grupos de riesgo son: drogadictos, personal de unidades de diálisis, homosexuales, presos, enfermos mentales, hemofílicos, hijos de madres portadoras, militares, prostitutas y personas con promiscuidad sexual (1,2,7).

En Colombia se han hecho varios estudios en trabajadores de la salud, en áreas de gran prevalencia como Antioquia y Territorios Nacionales, aprovechando brotes epidémicos. Actualmente se realizan en grandes instituciones como hospitales de tercer nivel para determinar la prevalencia y establecer programas de prevención y vacunación. (14).

Hemos decidido realizar dicho estudio en los hospitales universitarios HSJD e IMI, con características similares a otros centros universitarios del país, para determinar: prevalencia, grupos de riesgo, programas de prevención y promoción, seguimiento a los enfermos y vacunación.

#### MATERIALES Y METODOS

Se citó el personal de HSDJ (2.097) y del IMI (742), para un total de 2.833; compuestos por empleados del área

administrativa y docentes de la Universidad Nacional (64), residentes (272), internos (77) y trabajadores de planta (2.420). El total de muestras tomadas fue de 1.617 en el Hospital San Juan de Dios y 689 en el Materno Infantil.

Se realizó una campaña educativa y se asignaron horarios para la toma de muestras en la primera semana de marzo de 1992. Se recolectaron en tubos de ensayo de 10 cc., se centrifugaron inmediatamente y se distribuyeron en tres en tres viales para ser procesadas de la siguiente manera: un vial para marcadores serológicos de hepatitis B, otro para HIV a quienes dieran su autorización por escrito y el tercero para confirmar los resultados según el caso. Se marcaron y se almacenaron a  $-20^{\circ}\text{C}$ . mientras eran procesadas. Las pruebas se realizaron en el laboratorio central: antígeno de superficie y anticore y en el laboratorio de patología infecciosa el anticuerpo contra el antígeno. Se utilizaron los reactivos Ausab R para antígeno de superficie, Corzyme R para anticore. Auzyne R monoclonal para el anticuerpo contra antígeno de superficie y Organo para HIV, todos de laboratorio Abbot. Se excluyeron los resultados de la zona gris o de corte.

Obtenidos los resultados se hizo entrevista personal con aquellos que tuvieran más marcadores serológicos

positivos, haciendo énfasis en sitio de trabajo, profesión, antecedentes de contacto, infección o vacunación, transfusiones, estado civil, hábito sexual, drogadicción, exposición accidental (sangre, mucosas, agujas, etc.) y estado de inmunosupresión. A todos se les tomaron datos generales como edad y profesión.

Se hace la descripción de los resultados correspondientes estableciendo la prevalencia y sitio de trabajo, profesión y demás datos recolectados. Se sentaron las bases para el programa de vacunación y se generalizaron las medidas universales de precaución. Se aplicó el test chi-cuadrado para la significancia estadística siendo  $p$  menor de 0.05 y un intervalo de confianza del 95% son límites 0.625-1.049.

Se presentan gráficas y cuadros que ilustran los hallazgos.

## RESULTADOS

Se tomaron 1.617 muestras en el HSJD y 689 en el IMI, con las siguientes características generales: HSJD 1.051 mujeres (65%) con un promedio de edad de 33.8 años y un rango de 20-72 y 566 hombres (35%) con un promedio de 33

años y rango de 20-71, para un promedio general de 33.79 años y rango de 20-72 años.

En el IMI 546 mujeres (79.25%) con un promedio de edad de 34.66 años y un rango de 19-68 y 143 hombres (20.75%) con un promedio de 34.23 y un rango de 20-61 para un promedio general de 34.57 años y un rango de 19-68. La diferencia no fue significativa entre los dos hospitales.

Se encontraron en el HSJD 262 seropositivos (16.2%), 162 mujeres (61.83%) y 100 hombres (38.16%) para cualquier marcador, incluyendo aquellos vacunados (53). En el IMI encontraron 100 seropositivos (14.5%), 76 mujeres (76%) y 24 hombres (24%), contando diez vacunados.

Entre las personas seropositivas, 11 tenían el antígeno de superficie, diez presentaron anticore, todos ellos del HSJD. Durante el período de seguimiento, dos estaban en fase aguda de la enfermedad, uno desarrolló posteriormente ictericia. En ambos casos se resolvió la hepatitis dejando inmunidad. Ocho personas son portadoras crónicas asintomáticas clínica y bioquímicamente durante el período de observación (18 meses), y una ha seguido curso crónico, aunque durante la toma de muestras era portadora asintomática. 28 tenían anticore positivo como único marcador serológico, 17

correspondían al HSJD, indicando contacto previo con el virus, sin dejar inmunidad o títulos muy bajos e indetectables. En cuanto a quienes poseen inmunidad, definida como la presencia de anticuerpo contra la cápsula del virus; de un total de 234 personas, 59 la habían adquirido a través de vacunación con dosis diferentes, 49 del HSJD, los demás por contacto con el virus y anticore negativo, marcador que desaparece hacia los dos años. Algunos, pese a reportar las tres dosis, no hicieron seroconversión y cuatro fueron vacunados aunque ya eran serológicamente positivos para anticore total y tres de ellos con anticuerpos, uno no hizo seroconversión con el virus ni con la vacuna. Algunas personas tenían anticore total y anticuerpo contra el antígeno de superficie, mostrando previo contacto con el virus y dejando inmunidad (8.9). La prevalencia fue 13.1% (213) para el HSJD y 13% para el IMI. Teniendo significancia estadística con  $p=0.00073$  y un intervalo de confianza del 95% respecto a la población general y otros estudios hechos en personal de salud y para el IMI  $p=0.011$ . Los resultados se muestran en la Figura 1.

Los vacunados eran de distintas profesiones. Sin embargo, la mayoría eran bacteriólogas, auxiliares de laboratorio y enfermeras. Perteneían al laboratorio clínico, banco de sangre y unidad renal; sitios donde se

había hecho una vacunación programada incluyendo al personal administrativo y de aseo.

Realizando la distribución por servicios o áreas de trabajo se determinaron cuáles son de mayor riesgo, como se muestra en la Tabla 1, encontrándose, en primera instancia la unidad renal; luego neurocirugía, gastroenterología y oftalmología. En general, están primero los servicios quirúrgicos y aquellos que tienen que ver con el manejo de pacientes infectados como el pabellón de San Lucas. Se agrupó en otros a personal que no pertenece a un servicio específico o su número no era representativo. Los datos se observan en la Figura 2.

Teniendo en cuenta la distribución por profesión, la mayor parte de seropositivos se encontró entre el personal médico (cirugía), enfermeras, servicios generales y administrativo, excluyendo el laboratorio clínico y banco de sangre en donde estaban vacunados en gran proporción aunque la prevalencia es alta para este grupo, como puede observarse en la Tabla 2. Llama la atención el alto porcentaje alcanzado en el personal administrativo, aparentemente sin riesgos determinados.

TABLA No. 1. Prevalencia según sitio de trabajo (HSID)  
(Se registró un caso cero positivo anterior  
a la vacunación)

SITIO DE TRABAJO	No. MUESTRAS	%	POSITIVOS	VACUNADOS	PREVALENCIA (POS-VAC/TO)
ADMINISTRACION	297	18.4	44	4	13.5
SERVICIOS GENERAL	157	9.7	23	5	11.5
CONSULTA EXTERNA	111	6.9	16	0	14.4
LABORATORIO CLINIC.	69	5.5	33	18	16.9
HOSPIT. MEDICINA INTERNA	69	5.5	14	3	12.4
OTROS	68	5.4	9	2	8.0
NUTRICION Y DIETAS	62	5.1	7	0	8.5
SALAS CIRUGIA	62	5.1	18	3	18.3
CIRUGIA 6 PISO	64	4.0	7	1	9.4
URGENCIAS	64	4.0	7	0	10.9
UNIDAD CUIDADO INT	56	3.5	9	2	12.5
REHABILITACION	51	3.2	7	0	13.7
HOPS 5o. CIR. ES.	48	3.0	7	0	14.6
RADIOLOGIA	15	2.8	3	0	6.7
CIRUGIA GENERAL	39	2.4	9	1	20.5
CENTRAL ESTERILIZA	30	1.9	2	0	6.7
CAMILLEROS	28	1.7	3	0	10.7
ORTOPEDIA	28	1.7	5	0	17.9
UNIDAD SALUD MENTAL	25	1.5	4	0	16.0
S. LUCAS MAS PAT INFET.	19	1.2	5	1	21.1
SERVICIO MED EMPLE.	16	1.0	2	0	12.5
NEUROLOGIA	15	0.9	2	1	6.7
PATOLOGIA-MORGUE	15	0.9	2	0	13.3
OFTALMOLOGIA	14	0.9	7	4	21.4
UNIDAD RENAL	12	0.7	5	1	33.3
CIRUGIA PLASTICA	12	0.7	1	0	8.3
GASTROENTEROLOG	9	0.6	2	0	22.2
OTORINOLARINGOL.	9	0.6	2	1	11.1
NEUROCIRUGIA	9	0.6	4	1	33.3
REUMATOLOGIA	7	0.4	2	1	14.3
UROLOGIA	7	0.4	1	0	14.3
TOTALES	1617	100.0	262	49	13.2

El mayor número lo presentaron secretarías y personal de farmacia. Entre las demás profesiones los datos están de acuerdo a los descrito en otras entidades. en cuanto a

servicios generales los seropositivos pertenecían en gran medida al personal de aseo. En nutrición y dietética casi todos los seropositivos eran auxiliares de dietas.

TABLA 2. Prevalencias según profesión (HSJD)

PROFESION	No. MUESTRAS	%	SEROLOGIA POSITIVOS	VACUNADOS	TOTAL	PREVALENCIA (POS-VAC/TO)
Enfermeros médicos	498	30.8	67	5	62	12.4
Clinicos	229	14.2	33	6	27	11.8
Quirurgicos	146	9.0	36	8	28	19.2
Administrativos	297	18.4	47	4	43	14.5
Laboratoristas	67	4.1	28	18	10	14.9
Trabajadores SER	157	8.7	23	5	18	11.5
Auxiliares dietas	82	6.1	7	0	7	8.5
Instrumentadoras	26	1.6	5	2	3	11.5
Terapistas	30	1.9	3	0	3	10.0
Personal radiolo.	27	1.7	2	0	2	7.4
Sicólogos	2	0.7	2	0	2	100.0
Pensionados	3	0.2	2	0	2	66.7
Microbiólogo	3	0.2	1	0	1	33.3
Químico	8	0.5	1	0	1	12.5
Biólogo	10	0.6	0	0	0	0.0
Odontólogo	2	0.1	1	1	0	0.0
Trabajadores de	2	0.1	1	0	1	5.0
Camilleros	28	1.7	3	0	3	10.2
TOTALES	1617	100.0	262	49	213	13.2

Los resultados en el IMI arrojaron alta prevalencia entre las auxiliares de dietas especialmente, seguidas por las enfermeras y el personal administrativo, donde el mayor porcentaje lo constituyen secretarias. En servicios generales se destaca el personal de aseo. Entre los médicos, la mayoría corresponde a ginecobstetras, dadas las características del IMI. En cuanto a prevalencia en

general, no hubo diferencia con el HSJD (13%). Aquí cabe señalar la baja frecuencia en personal de laboratorio clínico. La distribución correspondiente por profesiones se muestra en la tabla y figura 3.

TABLA 3. Prevalencia según profesión (IMI)

PROFESION	No. MUESTRAS	%	SEROLOGIA POSITIVOS	VACUNADOS	TOTAL	PREVALENCIA (POS-VAC/T0)
Enfermeras	325	47.2	56	3	53	16.3
Médicos	102	14.8	16	6	10	9.8
Administrativos	97	14.1	13	0	13	13.4
Trabajadores Serv. GE	65	9.4	6	0	6	9.2
Auxiliares de dietas	35	5.1	6	0	6	17.1
Esuela de auxiliares E.	24	3.5	2	0	2	8.3
Instrumentadoras	7	1.0	1	1	0	0.0
Otros	34	4.9	0	0	0	0.0
TOTALES	689	100.0	100	10	90	13.1

Los primeros servicios comprometidos en el IMI son: neonatología, partos, sépticas, toxemias y puerperas, luego cirugía. Distribución sorprendente dadas las características de cada una de ellas. La distribución por servicios se muestra en la tabla 4.

TABLA No. 4. Prevalencia según sitio de trabajo (IMI)

SITIO DE TRABAJO	No. MUESTRAS	%	POSITIVOS	VACUNADOS	PREVALENCIA (POS-VAC/TO)
Neonatología	35	5.1	15	0	42.9
Partos	28	4.1	9	0	32.1
Sépticas	17	2.5	5	1	23.5
Toxemias	18	2.6	5	1	22.2
Puerperas	15	2.2	3	0	20.0
Cirugía	17	2.5	3	0	17.6
Nutrición y dietas	35	5.1	6	0	17.1
Administración	97	14.1	15	0	15.5
Aislamiento	28	4.1	4	0	14.3
Unidad cuidados inte	38	5.5	5	0	13.2
Gineco-obstetricia	51	7.4	10	3	13.7
Anestesia	10	1.5	2	1	10.0
Ginecología	11	1.6	1	0	9.1
Servicios Generales	65	9.4	6	0	9.2
Escuela auxiliares	24	3.5	2	0	8.3
Consulta externa	13	1.9	2	1	7.7
Esterilización	16	2.3	1	0	6.3
Cesáreas	18	2.6	1	0	5.6
Pediatría	22	3.2	2	1	4.5
Esperas	13	1.9	0	0	0.0
Alto riesgo	15	2.2	0	0	0.0
Quirúrgicas	6	0.9	0	0	0.0
Laboratorio - clínico	24	3.5	0	0	0.0
Patología y ayu.	8	1.2	0	0	0.0
Psicología	1	0.1	0	0	0.0
Cardiología pediatri.	6	0.9	0	0	0.0
Legrados	4	0.6	0	0	0.0
Admisiones	10	1.5	0	0	0.0
Monitoría fetal	1	0.1	0	0	0.0
Ecografía	1	0.1	0	0	0.0
Rotatorios	1	0.1	0	0	0.0
Supervisoras	3	0.4	0	0	0.0
Urología pediatria	1	0.1	0	0	50.0
Cirugía pediátrica	2	0.3	2	1	0.0
Internado	13	1.9	0	0	0.0
Radiología	4	0.6	0	0	0.0
Instrumentación	7	1.0	1	1	0.0
Sin información	11	1.6	0	0	0.0
TOTALES	689	100.0	100	10	13.1

Las entrevistas personales encaminadas a determinar factores de riesgo por exposición ocupacional, personales o antecedentes de contacto, se hicieron en 192 (73%) personas de HSJD y en (79%) del Materno Infantil. La mayor proporción de las personas son casadas (57.9%) y predominantemente monógamas (88.1%). Solamente 15 aceptaron tener más de una pareja sexual (3.5%). En trabajadores de la salud se describen otros factores de riesgo como sangre (74.9%), pinchazos con agujas contaminadas (54.2%), contacto con saliva (47.9%) y secreción genital, siendo ésta última mayor en el IMI dadas sus características (10.3%), factores significativos estadísticamente con  $p < 0.05$ .

El 8.4% tenían antecedentes de transfusión sanguínea y el 8.8% recordaban haber tenido hepatitis o ictericia, siete no precisaron el tipo de enfermedad (2.5%), 13 personas decían haber tenido hepatitis A (1.1%) y cuatro hepatitis B, entre ellos bacteriólogas, auxiliares de unidad renal y cuidado intensivo (4.1%), sitios de alto riesgo.

Se tomaron 67 muestras para HIV encontrándose uno positivo confirmado por WLeister-biot, no se da prevalencia ya que el tamaño de la muestra no es representativo.

## DISCUSION

La hepatitis B representa un riesgo mayor para los trabajadores de la salud. En Estados Unidos 15 personas mueren anualmente por hepatitis fulminante, 1.000 hacen hepatitis crónica, 200 mueren por cirrosis y 40 por carcinoma hepatocelular (15).

La incidencia es 2.6% y la morbilidad en hospitales fluctúa entre 288-321 infecciones por 100.000 empleados por año. La prevalencia de marcadores serológicos para el antígeno de superficie puede ser hasta 22% y del anticuerpo 11.7%, aumentando con la edad (1,16, 17). Tiene además correlación con la profesión, sitio de trabajo, edad y años de antigüedad. Así lo demostró un estudio realizado en Bari-Italia en 2.462 trabajadores de la salud, con una prevalencia para el antígeno de superficie de 4.5% y el anticuerpo 42.2% (18). En nuestro estudio se encuentra diferencia estadísticamente significativa entre servicio, profesión y antigüedad, siendo marcada entre el grupo 30-39 años personas que llevan laborando entre 15 y 20 años en los hospitales y se pensionan prematuramente, muchos de ellos a los 40 años, por tal razón decae la prevalencia en grupos de edad avanzada. El mayor número de seropositivos en mujeres se explica por la presencia notable de población

femenina en ambos hospitales, 65% y 79.2% para el HSJD y el IMI respectivamente, es decir 1.8:1 y 3.8:1; entre los resultados se encuentra una razón similar 1.51 y 3.2.

En Estados Unidos es la primera enfermedad ocupacional, siendo al principal vía de contagio la percutánea a través de agujas contaminadas y sangre en abrasiones y mucosas (10). en nuestro países, al parecer, la principal enfermedad ocupacional es la tuberculosis seguida de la hepatitis, aunque no hay estudios al respecto. En la entrevista realizada con los seropositivos encontramos que 74.9% referían contactos accidental con sangre, 54.2% accidentes con agujas contaminadas y 47.9% con secreciones como saliva, constituyendo las principales vías de contagio semejante a los descritos en la literatura. En Alemania del 78% de infecciones reconocidas en personal de salud, 70% corresponden a hepatitis B y 14% a tuberculosis y otros virus (16).

El estado del portador entre trabajadores de la salud se considera del 0.6% (10.16), nosotros encontramos el 0.55% en el HSJD, como se esperaba para un países de endemicidad intermedia.

En los estudios consultados respecto a la prevalencia de marcadores serológicos para hepatitis B encontramos

oscilaciones , pero en general muestran que los trabajadores de salud tiene muy alto riesgo. En Osaka (Japon) se encontró una prevalencia para el antígeno de superficie de 2.48%, siendo mayor en técnicos, médicos y enfermeras respectivamente, el tamaño de la muestra fue de 1.020 (19). Otros estudios en Asia muestran una prevalencia de 35% y en algunos no hay diferencia entre el personal de salud y la población general, llegando hasta 40-50% e incluso al 67% en mayores de 40 años, 10% en donadores y una transmisión perinatal de 2.1% (25.26).

Un estudio hecho en el Hospital de Berlín sobre 2.818 trabajadores de salud encontró 21% para cualquier marcador, siendo mayor en los servicios de enfermedades crónicas, neurología y medicina interna (10.16). En Estados Unidos se demostró una prevalencia de 18.5% en 1.192 personas siendo más frecuente en cirugía, patología y pediatría (2). En Hannover-Alemania se encontró 14.1% en 3.770 muestras, siendo los servicios más afectados: nefrología, anestesia y cirugía (21). En nuestro estudio se encontró una prevalencia de 13% para ambos hospitales con características diferentes y un total de 2.306 muestras; los servicios más afectados proporcionalmente fueron: nefrología, neurología, gastroenterología, patología infecciosa y cirugía; mientras que en el IMI fueron: neonatología, partos,

sépticas, toxemias, puerperas y cirugía en su orden (Tabla 5).

TABLA No. 5. Estudios comparativos según servicio y profesión. Prevalencia por servicio o especialidad (prevalencia).

SERVICIO/PROFESION	ALEMANIA 1978	E.U.A. 1978	HANNOVER ALE 1978	SAN JUAN DE DI BTA. COLOMBIA	I.M.I. BTA. COLOM BTA 1992
MEDICINA INTERNA	22.9	18	13.3	12.3	-
PATOLOGIA	25.0	27.0	-	13.3	-
NEUROLOGIA	33.3	-	-	6.6	-
CIRUGIA	21.7	28.0	24.4	20.5	-
ENFERMEDADES CRO.	46.2	-	-	-	13.7
GIENCOLOGIA	15.4	16.0	-	-	-
RADIOLOGIA	5.6	-	-	6.6	-
UROLOGIA	20.0	-	-	14.2	-
ANESTESIOLOGIA	8.3	17.0	31.0	10.0	-
PEDIATRIA	-	21.0	-	14.2	-
FAMILIAR	-	16.0	-	-	-
NEFROLOGIA	-	-	31.3	33.3	-
PREV. MARCADORES	21.0	18.5	14.1	13.1	13.0
MEDICOS	-	-	18.2	14.6	9.8
ENFERMERAS	-	-	20.5	12.4	16.3
SERVICIOS GENERALES	-	-	26.3	11.5	9.2
ADMINISTRACION	-	-	7.5	13.4	13.4
OFTALMOLOGIA	-	-	29.4	21.4	-
NEUROCIRUGIA	-	-	28.0	33.3	-
TECNICOS LABORATORIO	-	-	-	14.9	-
NUTRICIONISTAS	-	-	-	8.5	17.1
MUESTRA	2818	1192	3770	1617	689

En todos los estudios la mayor proporción de personas expuestas está en el grupo de médicos, enfermeras y servicios generales, especialmente en los servicios quirúrgicos, nefrología, laboratorio clínico y aseo (10, 16, 20, 21, 27). En nuestro estudio se encontró una

distribución similar, sin embargo llama la atención el alto porcentaje de personas seropositivas en el área administrativa, especialmente secretarías y mecanógrafas, personas en las cuales no hay factores de riesgo diferentes a los de la población general.

En estudios hechos en Colombia se encontró una prevalencia entre 5.2 y 35%, la mayoría eran hospitales generales de tercer nivel y centros de referencia; algunos datos pertenecen a zonas donde la prevalencia de hepatitis B y delta es alta y endémica. Encontramos una prevalencia similar a un estudio realizado por el Instituto Nacional de Salud 12.8% y en el HSJD 13.1%, quizás sea el valor de endemidad (14). Por profesiones los hallazgos están en concordancia con la literatura, primero médicos especialmente del área quirúrgica, personal de enfermería, laboratorio clínico y administrativo, en este último sector habría que ahondar e las causas para encontrar determinantes de riesgo. Entre el personal de aseo y dietas se explica la alta prevalencia por el manejo de desechos biológicos contaminantes (Tabla 6).

TABLA No. 6. Hepatitis B en Colombia, Trabajadores de la salud (varios períodos).

PERIODO	LUGAR	No. MUESTRAS	PREVALENCIA %
1983	MEDELLIN	762	24.0
1986	SAN JUAN DE DIOS DE BOGOTA	188	31.0
1987	CHINTADO	376	31.0
1988	VALLE HOSP. UNIVERSITARIO	209	
1989	VAUPES	72	35.0
1991	CAJANAL BOGOTA	194	11.0
1991	CLINICA PALERMO BOGOTA	192	5.2
1991 - 1992	INS. MINISTERIO DE SALUD	335	12.8
1992	XII CONGRESO M.I	497	7.6
1992 - 1993	HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS	1617	13.1
1992 - 1993	INSTITUTO MATERNO INFANTIL	689	13.0

En un estudio previo realizado en el HSJD (1986) se encontró prevalencia alta en los servicios quirúrgicos, de diálisis, patología, medicina interna y cuidado intensivo con valores entre 56-100%, sin embargo numerosos hallazgos difieren ya que encontramos valores entre 11 y 25% para esos mismos servicios en un grupo de población mayor.

Respecto a los marcadores serológicos durante el seguimiento hecho a quienes tuvieron antígeno de superficie positivo se encontraron dos con infección aguda que dejó inmunidad y nueve portadores crónicos debido a la persistencia por más de seis meses del antígeno de superficie. Se le realizaron pruebas de fusión hepática periódicamente y durante el lapso de

observación (18 meses) uno mostró actividad necroinflamatoria confirmada por biopsia hepática con hepatitis crónica activa.

Al analizar los factores de riesgo se encuentran el contacto directo con sangre, el pinchazo con agujas contaminadas y la saliva, similar a lo descrito en estudios previos, por lo cual se deben extremar las medidas de precaución universal. Debido a las pocas muestras no se hace inferencia respecto a la prevalencia del HIV en los hospitales y se expresa como resultado casual. Se considera que 1.2% de los pacientes hospitalizados son portadores asintomáticos del virus estableciendo un gran riesgo ocupacional (1). En el banco de sangre del HSJD de 14.822 donaciones de sangre recibidas entre febrero de 1993 y enero de 1994, se encontró una prevalencia de 0.74% para el antígeno de superficie y 4.17% para el anticore y en el IMI en un estudio realizado previamente se encontró una prevalencia en mujeres embarazadas del 9.5% y 0% en neonatos; esto establece grupos de riesgo entre las poblaciones hospitalarias.

La protección específica a los grupos de alto riesgo debe hacerse mediante la vacunación que reduce la incidencia, los costos del tratamiento, baja de morbilidad, mejora la

calidad de vía y la capacidad laboral. Diversos estudios señalan tajantemente que los costos de vacunación son bajos si se compara con los recursos gastados en personas enfermas (22-24). En los pacientes que hacen enfermedad crónica el costo del tratamiento es altísimo y las alternativas escasas o nulas, el uso de interferón alfa induce remisión en 20-25% y el trasplante hepático está asociado con una sobrevivencia pobre y las muertes son debidas a recurrencias de la enfermedad (25). se deben establecer programas de vacunación en todos los centros hospitalarios así como en centros educativos con estudiantes del área de la salud, además divulgar y aplicar las normas de precaución universal. Un posterior estudio mostrará la incidencia, seguimiento de los portadores crónicos y un análisis de enfermedades ocupacionales. Esto es válido para toda institución de salud.

AgHBS(+)

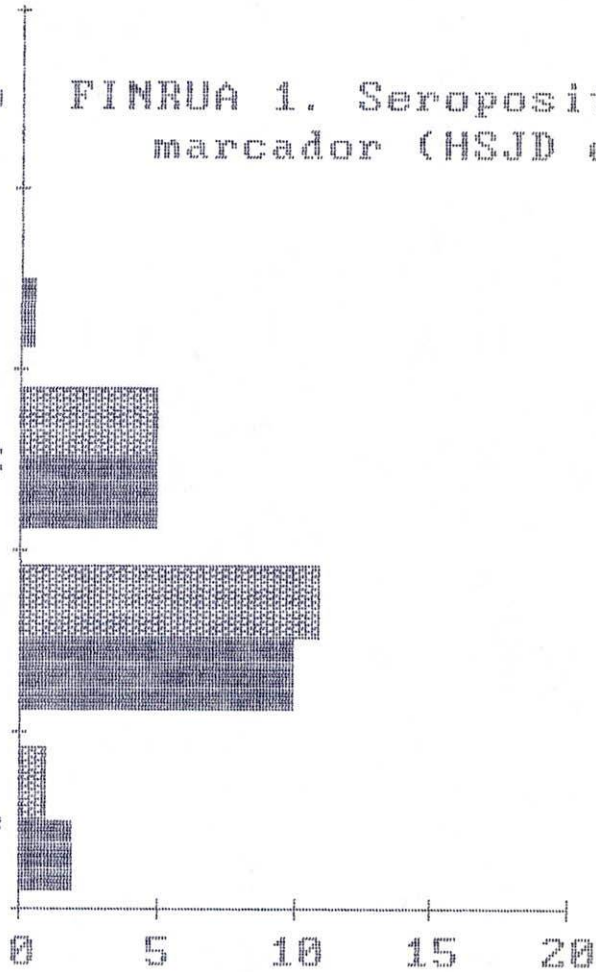
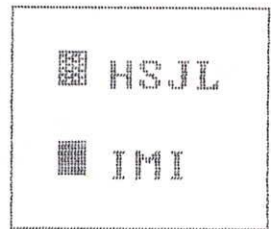
FINRUA 1. Seropositivos según  
marcador (HSJD eIMI)

AGHBS(+)+Antic.

Anti.+Anti.-S

Antic.sup.

Anticore



Porcentaje del total muestra

FIGURA 2. Servicios con mayor prevalencia relativa (HSJD)

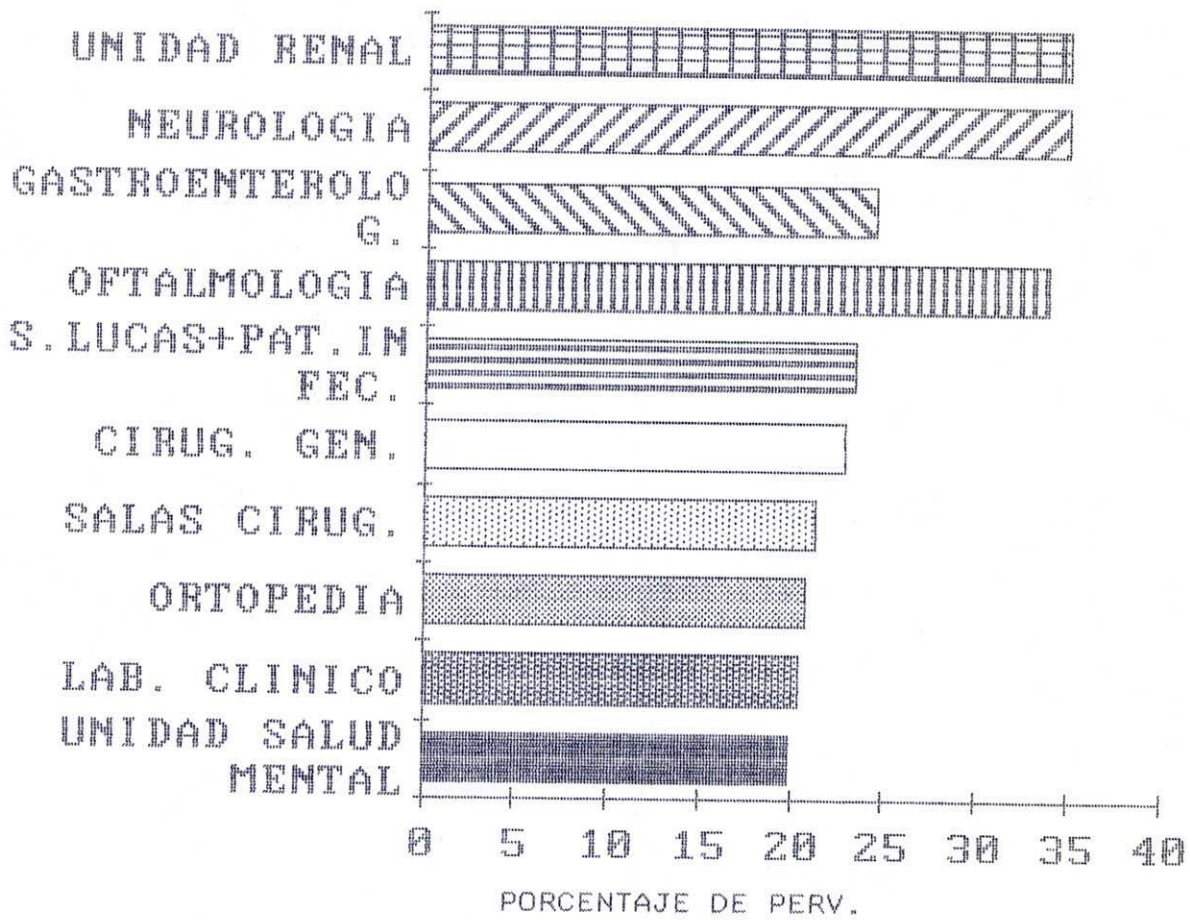
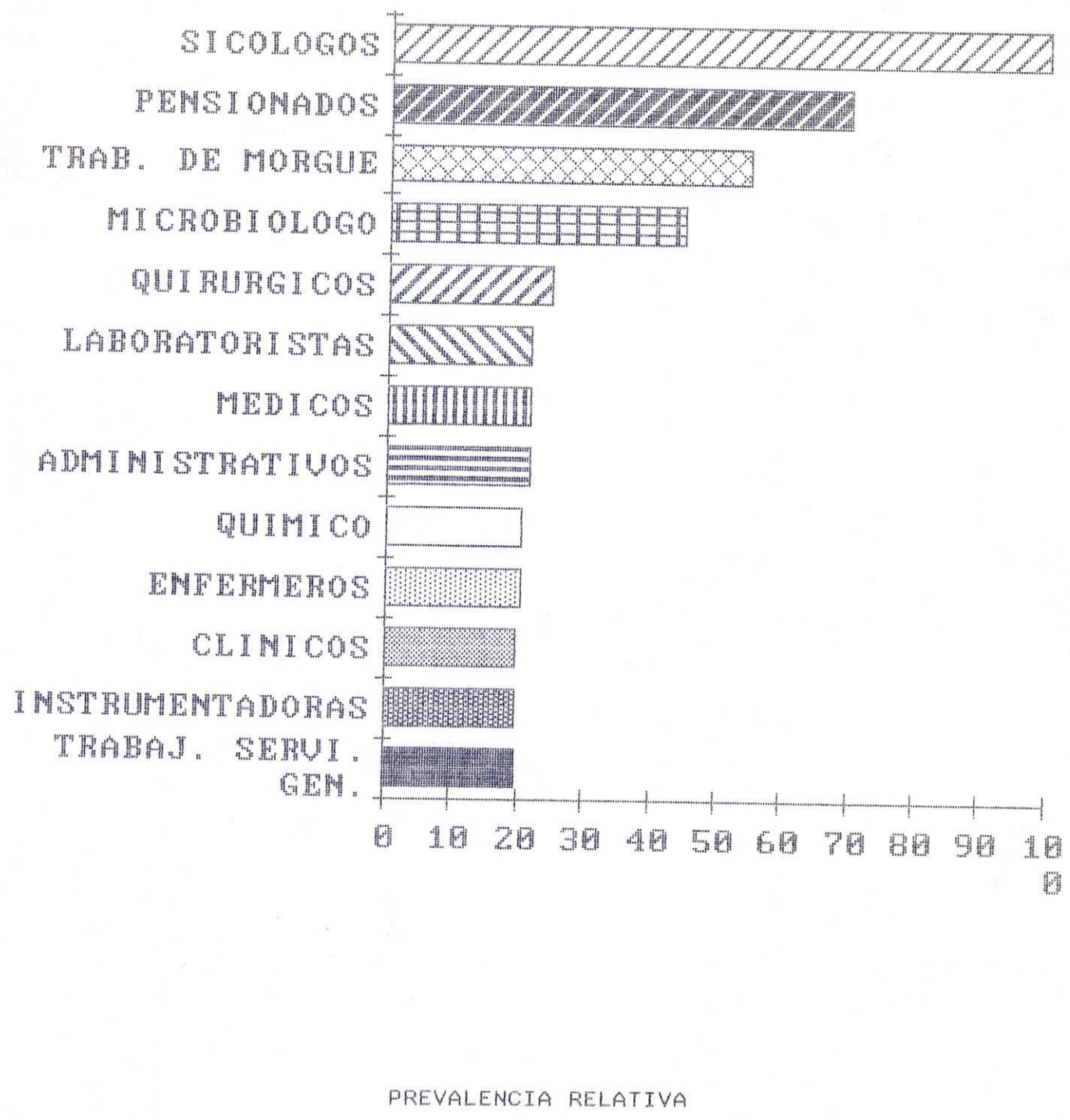


FIGURA 2. Profesiones con mayor prevalencia relativa  
(HSJD)



## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo contó con la colaboración de las Dras. Adelaida Rojas y Gloria Pardo, bacteriólogas; Dra. Aida Ruth Villagran, estadística; Dr. Carlos Jiménez, Internista, y todo el personal del hospital especialmente el Departamento de Enfermería. También en la preparación de manuscritos a Stella Peña, secretaria, y al Dr. Enrique Ardila por su consejo.

## CONCLUSIONES

10. Parece que la única fuente o reservorio importante de virus para infecciones humanas es la propia humanidad. No se conoce ningún reservorio animal importante.
  
20. Si primates no humanos se infectaran en la naturaleza, es improbable que infectaran al hombre porque la transmisión a partir de individuos infectados requiere patrones específicos de contacto íntimo como los ya descritos.
  
30. Es probable que estos aspectos del HBV y los tipos particulares de contacto estrecho necesarios para la transmisión expliquen el infrecuente patrón epidémico de diseminación, en contraste con muchos agentes que se diseminan por vías entérica (p.ej., virus de hepatitis A) o respiratoria.

40. La infección persistente en la cual puede haber HBV infeccioso en forma continua en la sangre y ciertos otros líquidos corporales durante muchos años o de por vida representa un reservorio humano estable del virus, de modo que el HBV puede ser mantenido en forma indefinida en poblaciones aisladas incluso pequeñas (p. ej., aquellas de algunas islas).
  
50. Si bien la sangre y sus productos son las fuentes mejor documentadas de virus infeccioso, también se ha hallado HBsAg en materia fecal, orina, bilis, sudor, lágrimas, saliva, semen, leche materna, secreciones vaginales, líquido cefalorraquídeo, líquido sinovial y sangre del cordón umbilical. Sólo se ha demostrado que el uero, saliva y semen contienen HBV infeccioso en estudios de transmisión experimental.
  
50. El informe de transmisión por la mordedura de un paciente infectado es compatible con la presencia de HBV en la saliva.
  
60. Durante la década de 1940 más de 50 intentos de transmitir hepatitis sérica a voluntarios humanos usando materia fecal de personas después de infecciones experimentales no tuvieron éxito, sugiriendo que es probable que el HBV infeccioso

llegue a las heces en forma poco frecuente en ausencia de una hemorragia digestiva y así las heces no deben ser una fuente común de virus para infecciones con HBV adquiridas en la comunidad. No se han estudiado otros líquidos corporales para virus infeccioso. A menudo la concentración de HBsAg en otros líquidos que no sean suero de pacientes infectados es más baja o indetectable. Cuando está presente, algunas veces el antígeno puede demostrarse sólo después de concentración del líquido en cuestión. Cuando también hay virus infeccioso en estos líquidos, su concentración indudablemente es menor que aquélla en suero. También se ha demostrado la presencia de HBV infeccioso en sangre sin HBsAg detectable, de modo que la falta de detección del antígeno no excluye la presencia de virus infeccioso.

80. Parecen haberse establecido muy bien diversas vías específicas de transmisión. Las más importantes son por transferencias percutánea y probablemente por contacto de mucosas con sangre y quizás otros líquidos corporales (p. ej., saliva) y por contactos heterosexuales y homosexuales. La inoculación percutánea directa del virus por medio de agujas puede ocurrir con sangre o sus productos contaminados, hemodiálisis, tatuajes, perforación de

orejas, acupuntura, compartir agujas durante uso de drogas ilícitas o pinchazos accidentales con agujas en personal hospitalario. Claramente, el HBV por lo común se transmite por otras vías además de las vías parenterales manifiestas. También puede esperarse que el contacto de soluciones de continuidad en la piel o mucosas como la ocular con material infeccioso dé como resultado una infección. Dado que el HBV es bastante estable, puede esperarse la transmisión por medio de fomites que pueden entrar en contacto con mucosas o soluciones de continuidad en la piel como cepillos de dientes, mamaderas, juguetes, utensilios para comer, afeitadoras o equipo hospitalario como respiradores, endoscopios o instrumental de laboratorio. En el hogar, la transmisión es más común de personas infectadas con HBV a parejas sexuales que otros contactos.

90. Se ha demostrado que el personal relacionado con la atención de la salud tiene mayor riesgo de infección con HBV que el público en general, indudablemente debido a su exposición más frecuente a pacientes infectados. Las vías específicas de transmisión de pacientes a personal médico y odontológico no se conocen, si bien parece que cuanto mayor es la exposición directa a sangre y suero (p. ej., en

cirujanos y personas que trabajan en unidades de hemodiálisis), mayor es la frecuencia de infección con HBV.

10o. Si bien el HBV puede infectar por vía oral, no está claro que tan importante es esta vía de entrada en infecciones adquiridas en la comunidad. No hay evidencias de que la vía fecal oral desempeñe un papel significativo en la transmisión de HBV.

11o. Una viremia persistente parecería ser una condición favorable para la transmisión por hematófagos como los mosquitos. Si bien se ha demostrado que algunas poblaciones de mosquitos y chinches salvajes atrapados en Africa y en los Estados Unidos contienen HBsAg, no ha habido una demostración directa de transmisión a humanos por vectores insectos. A diferencia de los arbovirus, es probable que el HBV no infecte a insectos, de modo que sería necesaria una transferencia pasiva.

12o. La hepatitis B (HB) es un peligro ocupacional para el cirujano dentista, enfermeras, asistentes y laboratoristas dentales, al igual que otros profesionales de la salud. El riesgo de contacto con el virus aumenta con los años de exposición a los

pacientes y su sangre.

De los adultos que se infectan aproximadamente 1% mueren de hepatitis fulminante y hasta 10% quedan como portadores crónicos que, además de ser infecciosos, pueden padecer de cirrosis o de cáncer hepático. Los infantes son más susceptibles que los adultos a la infección crónica.

130. Se evidenció que las especialidades odontológicas presentan diversos niveles de riesgo, el cual es particularmente alto para quienes hacen cirugía bucal. Además, la exposición se acumula con el tiempo de ejercicio profesional.

## BIBLIOGRAFIA

- BUITRAGO GARCIA, BERNARDO. Patología geográfica historia natural de la Hepatitis B en Colombia. Biométrica. 1991; 11:1, 2, 3, 4.
- RIZAETO N, CANESSI MG, ARICOS. CRIVELLIO.. TREPO C, BININO F, YERMA G. Immunofluorescence detection of a new antigen-antibody system (delta-antidelta) associated to heptattitis B virus in liver and serum of HBsAg camers gut. 1977; 18: 997.
- FELDMAN E. RONADL. MD EUGENE. R. SCHIFF MD. Hepatitis in dental professionals, JAMA. junio 23, 1975. vol 232 No. 12.
- M. BURGUERA CORTADA, JM BORDOS ALSINA, J. RODUS TEIXIDOR. Técnicas de exploración y diagnóstico de Hepatología. Edit. Salvat 1990 Barcelona España.
- ROBBINSON, WILLIAM S. Enfermedades infecciosas y sus agentes infecciosos capt. 125; 1269 - 1291.
- SANKEY V. WILLIAMS, MD; CHARLS P. PATTISON, MD; KENNETH R. Dental infection with hepatitis B, JAMA, Junio 23, 1975 Vol. 232 No. 12.
- SHIKATA T. KARASAWA T. ABEK. et al Hepatitis B e intigens

and infectivity of hepatitis B. virus J. Infect Dis. 1977; 136: 571.

GABOR D. KELEN, MD. BARY B. GREEN, MD. ROBERT H. PURCELL, MD. DANIEL W. CHAN, PhD., BAHJAT F. QAQSHI, MD. PhD, KEITH T. SIVERTSON. MD. AND THOMAS C. QUINN, MD. Hepatitis B and hepatitis C. in emergensy Departamente Patients. Jawa Vol. 236 No. 21.

BOSHELL SAMPER JORGE. El virus de la Hepatitis B. Biomédica, Vol. 11; No. 1, 2, 3 y 4, 1991.

ZUCKERMAN, A.J. 1978. The tree types of viral hepatitis buil. with Hith org. 56 (1): 1.

COMITE DE EXPERTOS EN OMS EN HEPATITIS VIRICA. 1997. Progresos en el estudio de la hepatitis vírica. inf. técnico NO. 602. Ginebra 69 p.

POPPER H. AND F. SCHAFFNER. Chronic hepatis: Taxonomic, etiologic and therapeutic problems. Prog. liv. dis. vol. V. N. York, Grunne adn shatton. 1976 p.p. 531 and 55.

CZAJA, A.J. AND W. J. SUMIRSKILL. Chronic hepatis: to treat or not to treat?. 1978. Med. clin of north am 62 (1): 71

TIOLLAIS. P. BUENDIA M-A. Hepatitis B virus. Scientific American (abril) 46-54. 1991.

DENES A.E. y COLS: Hepatitis B. Infection in physians. JAMA 239(3) 210-212. 1978.

H. SMITH J.L. Y COLLS. Comparative risk of hepatitis B.

among physicians and dentist. J. infecto dis. 133(6).  
705-706. 1976.

ALLEN A.L. ORGAN R.J.. Occult blood. accumulation under  
the fingeranils, a mechanism for the fingernails, a  
mechanism for the spread of blood-borne infection.  
JADA. 105. 1988. 455-459.

COTTONE. J.A. Hepatitits B virus infection in the dental  
profession. JADA. 110. 1985 617-621.

ROWE NH. HEINE C.S. KOWALSKI C.J. HERPETCI WHITHLOW ON  
OCCUPATIONAL DISEASE OF PRACTICIN DENTIST- JADA 105,  
192. 471-473.