

11219.
2ej.
1



INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

ISSSTE
UNAM

Vobis

[Signature]

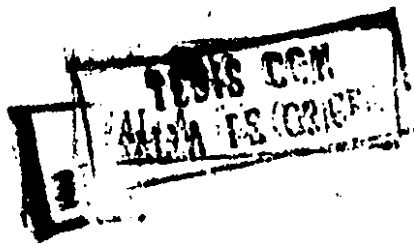
D. Baltazar Santolalla

HEPATITIS NO A Y NO B

Unidad Académica

Dr. Ignacio Chávez, ISSSTE.

DR. ARTURO VILLAFUERTE RAMIREZ





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

INTRODUCCION

- I.- ANTECEDENTES HISTORICOS
- II.- EPIDEMIOLOGIA
- III.- MANIFESTACIONES CLINICAS
- IV.- DIAGNOSTICO
- V.- DESARROLLO Y ENSAYOS SEROLOGICOS
- VI.- PREVENCION
- VII.- TRATAMIENTO
- VIII.- COMENTARIO
- IX.- BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

Sin duda alguna, en la actualidad la hepatitis viral continúa siendo un tópico del día. La identificación y caracterización del virus (HBV), agente etiológico de la hepatitis sérica tipo B y la identificación del virus A (HAV) productor de la hepatitis infecciosa. La sospecha creciente de la posible existencia de una hepatitis causada por el virus C, la nueva información, muy importante, sobre la epidemiología de la hepatitis. La demostración de varias especies de primates adecuadas para estudios experimentales de la enfermedad y la promesa del advenimiento próximo de una vacuna han sucedido con gran rapidez a la descripción del antígeno Australia (HBsAg), y el anticuerpo de la hepatitis tipo A. El empleo de estos instrumentos serológicos han permitido esclarecer cambios y modos en la transmisión, o adquirir nuevos conocimientos respecto a la epidemiología de la hepatitis, han proporcionado también medios para la identificación de portadores, propiciando la consideración de nuevos puntos de vista en la hepatitis crónica, proyectando luz a las manifestaciones extrahepáticas de la infección. Estos y otros aspectos de la hepatitis viral han saturado la literatura hasta el punto de requerir un gran esfuerzo por parte del médico no especialista para mantenerse al día en este amplísimo campo.

La aplicación del radioinmunoensayo sensible para la detección del virus de la hepatitis A y B ha demostrado ser superior al 25% para los casos esporádicos de la hepatitis aguda y superior al 90% en los casos de la hepatitis postransfusional que no pueden ser clasificados por su agente etiológico y que justifican la designación como hepatitis no A y no B.

Existen estudios epidemiológicos que han identificado un patrón de transmisión similar al del virus de la hepatitis B, con una predominancia en la ruta parenteral de transmisión. La resolución espontánea de la hepatitis aguda ocurre en más del 60% de los pacientes y se han reconocido la forma crónica asintomática y el estado de portador. Aunque, la hepatitis crónica es moderada se ha descrito su potencial para la progresión a la cirrosis.

Estudios en chimpancés acerca de la transmisión han sugerido la existencia de al menos dos agentes, no A y no B, los cuales producen cambios ultraestructurales específicos en el hepatocito e inmunidad homóloga. Se han desarrollado múltiples ensayos tendientes a detectar antígenos virales, pero específicamente no han sido confirmados.

Esta situación plantea la necesidad de realizar el presente trabajo para conocer más a fondo los tipos de hepatitis, haciendo énfasis, en la más reciente de las hepatitis, la no A y la no B ó tipo "C"; ya que las primeras publicaciones que hablan de este problema como tal, datan desde 1972, cuando

Alter (12), reporta hepatitis postransfusional después de la eliminación de donadores positivos para el antígeno de superficie del virus B. Además, destaca el hecho de que varios autores, como Berman (11), Knodell (12), Purcell (12) y Tabor (13), consideran que entre un 20 a 25% o incluso entre un 60-90% de las formas crónicas de la hepatitis es causada por él ó los virus de la hepatitis no A y no B. Investigar si han sido reportadas para esta forma de hepatitis características -- propias, tanto en su forma de transmisión, como en su cuadro clínico, sus alteraciones sobre el hepatocito, y lo más importante, si es que tiene uno o varios agentes causales, de tal forma, que lo puedan diferenciar de las otras causas de hepatitis: virales, bacterianas y tóxicas.

La hepatitis no A y no B, ¿tiene características propias que la diferencian de las otras formas?. ¿Cuáles son sus manifestaciones e implicaciones en las enfermedades agudas y crónicas?. ¿Tiene agente causal propio?.

Solamente en el D.F., en el año de 1983 fueron reportadas a la Dirección General de Salud Pública de la SSA, 3015 casos de hepatitis, hay que tener en cuenta que faltan por registrar los casos observados en la consulta privada, que no son informados a la SSA. Hay que destacar el hecho, de que esta información se obtiene del conocimiento clínico del médico -- que hace el reporte. No hay un informe que esclarezca la forma en que se fundamenta el diagnóstico y si hay un seguimiento de estos casos.

ANTECEDENTES HISTORICOS

La hepatitis viral fué una plaga de la humanidad desde los tiempos de Hipócrates, y en todos los siglos las epidemias habían devastado a la comunidad militar y civil de todo el mundo (1-2). La transmisión fué inicialmente descrita por contacto de persona a persona, o a exposición de alimentos y -- aguas contaminadas y fue enfatizada la vía no parenteral de -- propagación.

En Bremen, en 1885, algunos sugirieron una variación en la forma de adquirir la hepatitis que no estaba descrito (2). Los trabajos de Shipyard en ictericos graves, meses después -- de haber sido vacunados contra la viruela utilizando suero hu-- mano, y Lürman's, posteriormente describió algunos casos de -- enfermos que tenian una hepatitis de incubación larga transmi-- tida por contaminación del suero inoculado con sangre (2). En el siguiente siglo, la hepatitis viral fue separada en dos categorías diagnósticas: la hepatitis epidémica y la transmi-- tida por sangre, y esta última ha sido reconocida con frecuen-- cia creciente. Durante los inicios de los 1900's, la hepatis-- tis epidémica postransfusional fué descrita en pacientes aten-- didos por enfermedades venéreas, diabetes, artritis reumatoi-- de que eran vistos en clínicas, y en niños que recibían inocu-- laciones de suero de pacientes convalecientes para la protec--

ción contra el sarampión y en el personal militar que fué vacunado contra la fiebre amarilla.

Investigaciones epidemiológicas responsabilizaron a la contaminación de las agujas y jeringas, así, como a la sangre y -- sus productos empleados para las vacunas como las fuentes de la infección (3).

Los recientes progresos en la comprensión de la hepatitis viral no fueron hechos sino hasta las epidemias militares durante la segunda guerra mundial, que reafirmaron la importante -- morbilidad por esta enfermedad y justificaron los experimentos en la transmisión en humanos.

Las investigaciones realizadas en humanos en la Willowbrook -- State School para retardados mentales aprovecharon el alto -- riesgo de la hepatitis espontánea en la población institucional, confirmando y ampliando los conocimientos previos acerca de la historia natural, epidemiología y prevención de la hepatitis viral aguda. Inmunológicamente hay dos distintos tipos de hepatitis, que fueron llamados hepatitis tipo A y hepatitis tipo B, y se recomendó el uso de la gammaglobulina en la prevención de la infección (3).

El descubrimiento del antígeno Australia por Blumberg y asociados en 1965, y que posteriormente se asoció con el virus -- de la hepatitis tipo B, marcó una nueva era en la investigación de la hepatitis. El virus de la hepatitis B fué aislado por técnicas inmunológicas y visualizado por microscopía elec

trónica y se definieron tres sistemas distintos de antígeno-- anticuerpo; se valoró con facilidad la interacción virus-huésped y se delineó el modo de la transmisión (2).

Los estudios de transmisión, tanto en primates como en humanos permitieron detallar con precisión las manifestaciones -- clínicas e histológicas y fueron gradualmente marcadas las diferencias entre la hepatitis epidémica (infecciosa) y la -- transmitida por sangre (suero).

La aplicación de los estudios serológicos para el virus de la hepatitis tipo B indican que una proporción significativa de la hepatitis asociada a las transfusiones no puede ser relacionada con este virus (4).

Recientes reportes describen esta discrepancia entre los dos diagnósticos de hepatitis: la tipo A y la tipo B.

Los períodos de incubación, sin embargo, no fueron bimodales, como podría esperarse en los dos virus implicados: tipo A y -- tipo B; sólo la forma unimodal tiene un máximo de 45 a 49 -- días, esto es, el período medio de incubación para el tipo A (2 a 6 semanas) y el tipo B de 6 a 24 semanas (4). El período bimodal está en relación con el comportamiento de las -- transaminasas en sangre, ya que se observa un aumento al inicio de la enfermedad que dura varios días disminuyendo sin -- llegar a valores normales para posteriormente volver a incrementarse retornando a la normalidad al final de la enfermedad. Cuando la eliminación de portadores del antígeno de superficie

para el virus de la hepatitis B (HBsAg) de los donadores de sangre reduce el número de casos de hepatitis postransfusional debido a este virus, pero no altera significativamente el número total de casos de hepatitis postransfusional, la búsqueda de antígenos virales no A y no B fué estimulada (3). Algunas evidencias de la existencia de estos agentes fueron derivadas de reportes de pacientes que se habían recobrado de varios episodios de hepatitis aguda, pero, en algunos presumiblemente debidos a diferentes virus. Más recientemente, el radiounmunoanálisis sensible para la detección del virus de la hepatitis A y el virus de la hepatitis B han sido aprovechados, ya que no tiene una aplicación en otros virus causantes de hepatitis aguda en una gran proporción de pacientes. Así, la entidad de hepatitis aguda No A y No B fué teniendo como diagnóstico la exclusión serológica de los virus que se saben causan hepatitis aguda en el hombre.

La ausencia de identidad serológica y la posibilidad de que multiples agentes virales puedan estar implicados, justifican el uso del término genérico de Hepatitis no A y no B; hasta que diagnósticos más definitivos puedan ser desarrollados y sean reconocidos los agentes específicos (6).

DATOS HISTORICOS DE INVESTIGACION DE LA HEPATITIS NO A Y NO B

- 1972.- Hepatitis postransfusional después de la eliminación -
de donadores positivos para el HBsAg (Alter)
- 1975.- Período de incubación unimodal, no bimodal en la hepa-
titis postransfusional (Mosley)
Hepatitis esporádica no debida a virus A, B, Citomega-
lovirus, Eostein-Barr.
- 1977.- Múltiples episodios de hepatitis en individuos (Mos-
ley)
- 1978.- Identificación de un nuevo antígeno (Shirachi.Prince)
- 1979.- Demostración de inmunidad homóloga adquirida (Tabor)
Descripción de cambios ultraestructurales específicos
(Shimtzu)
- 1980.- Diferencias histológicas (Popper)
- 1981.- Demostración de dos agentes diferentes (Yoshizawa)

II

EPIDEMIOLOGIA

Clinicamente, la hepatitis viral se define como una infección en la cual la necrosis de la célula hepática es la responsable de los síntomas que caracterizan a la enfermedad. Es causada, al menos, por tres agentes virales con diferencias inmunológicas y características epidemiológicas. Para su estudio se separa en tres tipos diferentes: Hepatitis tipo A, Hepatitis tipo B y Hepatitis no A y no B.

La hepatitis no A y no B parece ser causada por uno o más agentes. Por las características de la enfermedad se sugiere que también son virus. Aunque la información es aún incompleta el o los virus probablemente puedan ser adquiridos por contacto, así como, por vía percutánea. Tiene un período de incubación tan corto como 10 días, en algunos casos, y tan largo como 150 días en otros. No depende de una propagación en serie a causa de reservorios humanos, y ha sido reconocido hasta hoy solo en casos esporádicos, en gran parte entre personas que tienen como fuente de origen de la infección la vía percutánea.

La hepatitis no A y no B tiene una distribución mundial y se presenta en más del 25% de los casos esporádicos de la hepatitis viral aguda en el adulto. Los casos esporádicos son debidos a la cercanía o contacto íntimo con portadores asintomáticos.

cos o personas que tienen la enfermedad, y uno de los primeros reportes de esta enfermedad, indicaron la probabilidad de una propagación intrafamiliar. Los brotes atribuibles a contacto de persona a persona, sin embargo, son extraordinarios, a menos que la población susceptible sean drogadictos y que el vehículo de transmisión, esto es, la participación de agujas, puedan ser identificados (6).

Los datos epidemiológicos de la hepatitis no A y no B son similares a los de la hepatitis tipo B, por la evidencia de la asociación con la exposición a la sangre o a sus productos; con relativa frecuencia ocurre en hemodiálisis y pacientes con trasplante renal, y raramente como fuente de origen del brote se atribuye a la contaminación fecal-oral. Aunque la frecuencia de la infección es baja, la hepatitis no A y no B ha sido reportada en homosexuales y heterosexuales, en miembros de una misma familia, en trabajadores de la salud e investigadores, pacientes hospitalizados y en donadores de plasma que participan en programas de plasmaféresis. La transmisión perinatal ha sido descrita en 6 ó 9 recién nacidos cuyas madres tuvieron hepatitis aguda no A y no B en el tercer trimestre del embarazo, resultando un solo fallecimiento.

Los recipientes para transfusiones de sangre son de alto riesgo para el desarrollo de la hepatitis no A y no B y múltiples estudios han demostrado que la enfermedad no A y no B se presenta en más del 90% de los casos de hepatitis postransfusional.

El aumento de la incidencia de la hepatitis postransfusional para algunos investigadores casi no existe en más del 20% y - esta cifra se incrementa proporcionalmente con la cantidad de sangre transfundida. Por lo tanto, los pacientes que son sometidos a cirugía cardíaca o que son multitransfundidos por hemofilia tienen un alto riesgo de padecer la enfermedad no A y no B (7).

Las preparaciones comerciales de concentrado de factor VIII y IX han sido implicados en la transmisión de la enfermedad, incluyendo los casos de hepatitis fulminante que pueden estar - asociados con un agente viral diferente. La contaminación en las preparaciones de fibrinógeno y del crioprecipitado también han sido involucrados (14).

Se han asociado múltiples factores con el incremento en la posibilidad de la transmisión de la hepatitis no A y no B después de una transfusión, incluyendo el número de unidades -- transfundidas, la presencia del antígeno carcinoembrionario o los anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B en la sangre de los donadores, así, como en la actividad de la aminotransferasa de los donadores. Sin embargo, la validez de cada uno de estos factores ha sido estimulada para la investigación, y solo el número de unidades transfundidas ha sido consistentemente identificada como un riesgo determinado (14). Las unidades de sangre obtenidas de los bancos co

merciales han sido asociadas con una incidencia significativamente mayor de hepatitis postransfusional, que en las unidades de sangre obtenidas de donadores voluntarios apropiadamente seleccionados para una sola institución. En una serie de 1307 pacientes transfundidos, la proporción de ataques de hepatitis postransfusional fué de solo el 7.5% en el grupo que recibió sangre de donadores voluntarios, pero se incrementó al 42.3% en el grupo que recibió sangre procedente de los bancos comerciales. En este último grupo, el porcentaje de ataques fué proporcional al número de unidades transfundidas, -- pero en el grupo que recibió sangre de voluntarios, el porcentaje de ataques sólo se incrementó después de haber sido -- transfundidas más de seis unidades. La experiencia en la población de veteranos ha confirmado esta observación, la incidencia de hepatitis postransfusional sólo se incrementó después de haber recibido más de 11 unidades (9).

En el Hospital de Infectología del Centro Médico la Raza del IMSS, en el año de 1983 se estudiaron a 300 pacientes entre los meses de enero a octubre. Todos los pacientes tienen el diagnóstico de hepatitis. El presente estudio se realizó para ver cual es la frecuencia de los tres tipos de hepatitis en los diferentes grupos de edades y su distribución por sexo. -- A los pacientes se le realizaron los siguientes estudios: BH, PFH, anticuerpo para la hepatitis tipo A, antígeno de superficie para la hepatitis tipo B y su anticuerpo, antígeno y anti

cuerpo contra el núcleo del virus tipo B. El diagnóstico de la hepatitis no A y no B se realizó por exclusión y los datos obtenidos hasta el momento muestran una frecuencia similar a los reportes mundiales. Este trabajo está siendo continuado y se llevan estudiados 700 pacientes, con muy pocas diferencias estadísticas en relación a los datos obtenidos con los 300 pacientes (28).

En el cuadro No 1, se observa que la hepatitis tipo A continúa siendo más frecuente que la tipo B, debido a su forma de transmisión; mientras que la hepatitis no A y no B tiene una frecuencia del 23% y en los reportes revisados se habla de una frecuencia del 25%.

En el cuadro No 2, se presenta la distribución por sexo de la hepatitis, en donde 177 pacientes corresponden al sexo masculino y 123 al femenino.

Cuadro No 1: Distribución de los pacientes de acuerdo al tipo de hepatitis.

TIPO	PACIENTES	%
A	120	40
B	111	37
No A-No B	69	23
TOTAL	300	100%

Fuente: Hospital de Infectología CM La Raza, IMSS

Cuadro No 2: Distribución por sexo

TIPO	Mas. %	Fem. %	TOTAL
A	78.3	21.7	100%
B	66.6	33.4	100%
No A-No B	31.8	68.2	100%

Fuente: Hospital Infectología CM La Raza, IMSS

Cuadro No 3: Frecuencia en niños y adultos

TIPO	NIÑOS %	ADULTOS %	TOTAL
A	65.9	34.1	100%
B	3.6	96.4	100%
No A-No B	13.2	86.8	100%

Fuente: Hospital Ingectología CM La Raza, IMSS

En el cuadro No 3, se observa que la hepatitis tipo A continúa afectando principalmente a niños y adultos jóvenes, mientras que la tipo B y la no A y noB afecta principalmente a la población adulta.

Frecuencia de los diferentes tipo de hepatitis viral de acuerdo a los grupos de edades

AÑOS	TIPO A %	TIPO B %	TIPO NO A NO B %
- 1	0.9	1.8	4.4
1 a 4	15.0	0	4.4
5 a 14	50.0	1.8	4.4
15 a 24	25.0	26.1	21.8
25 a 44	8.3	53.2	46.3
45 a 64	0.8	13.6	15.9
65	0	3.6	2.8
TOTAL	100%	100%	100%

Fuente: Hospital Infectología CM La Raza, IMSS

DIRECCION GENERAL DE SALUD PUBLICA EN EL DISTRITO FEDERAL

UNIDAD DE PROGRAMACION Y CONTROL

DEPARTAMENTO DE INFORMACION Y ARCHIVO CLINICO

MORTALIDAD POR HEPATITIS INFECCIOSA

DISTRITO FEDERAL

1960 a 1979

AÑOS	DEFUNCIONES	TASA
1960	214	4.27
1961	143	2.76
1962	163	3.04
1963	153	2.76
1964	163	2.85
1965	135	2.29
1966	158	2.59
1967	159	2.52
1968	170	2.61
1969	172	2.56
1970	194	2.79
1971	173	2.41
1972	153	2.06
1973	103	1.34
1974	87	1.10
1975	69	0.84
1976	94	1.11
1977	106	1.15
1978	71	0.74
1979	91	0.92

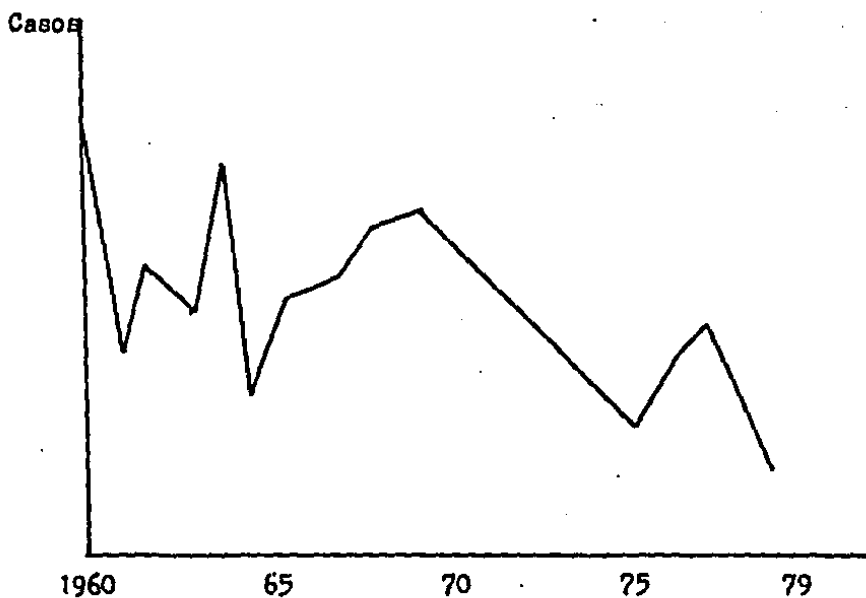
Tasa por 100,000 habitantes

Fuente: Dirección General de Estadística, S.P.P.

MORTALIDAD POR HEPATITIS INFECCIOSA

D.F.

1960-1979



TASA DE MORTALIDAD

D.F.

1960-1979



MORBILIDAD POR HEPATITIS INFECCIOSA

DISTRITO FEDERAL

1960 a 1982

NAOS	CASOS	TASA
1960	238	4.87
1961	228	4.40
1962	410	7.65
1963	305	5.51
1964	724	12.66
1965	355	6.01
1966	542	8.88
1967	490	7.77
1968	666	10.22
1969	726	10.70
1970	714	10.28
1971	797	11.10
1972	665	8.96
1973	678	8.82
1974	859	10.80
1975	803	9.81
1976	738	8.72
1977	855	9.78
1978	456	4.76
1979	867	8.74
1980	501	5.34
1981	342	3.51
1982	501	5.0

Hasta agosto de 1982

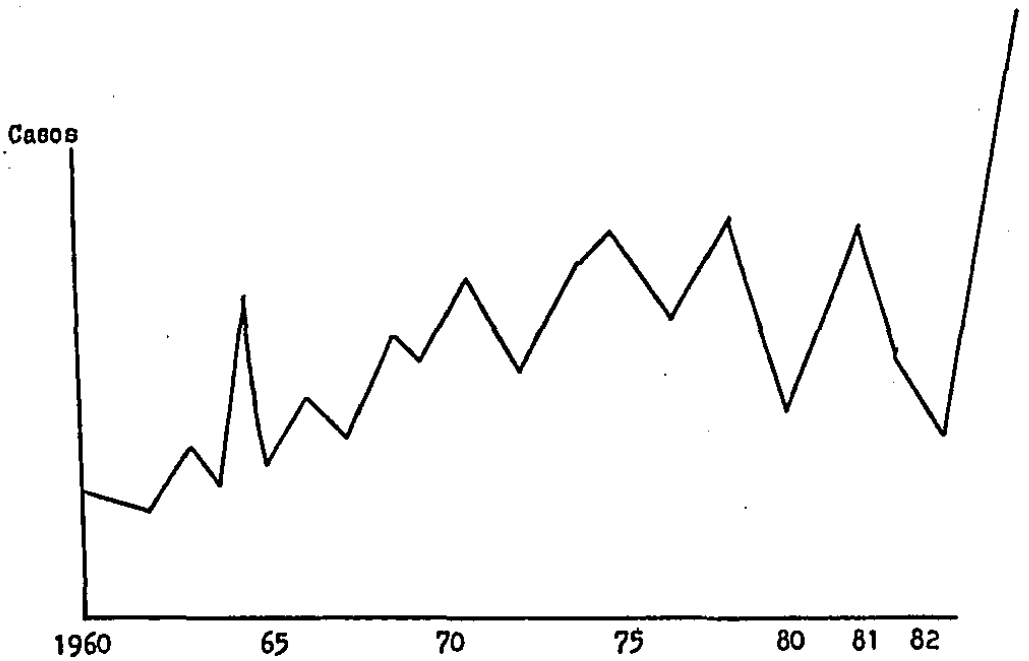
Tasa por 100,000 habitantes

Fuente: Departamento de información y archivo
clínico, S.P.P.

MORBILIDAD DE HEPATITIS INFECCIOSA

D.F.

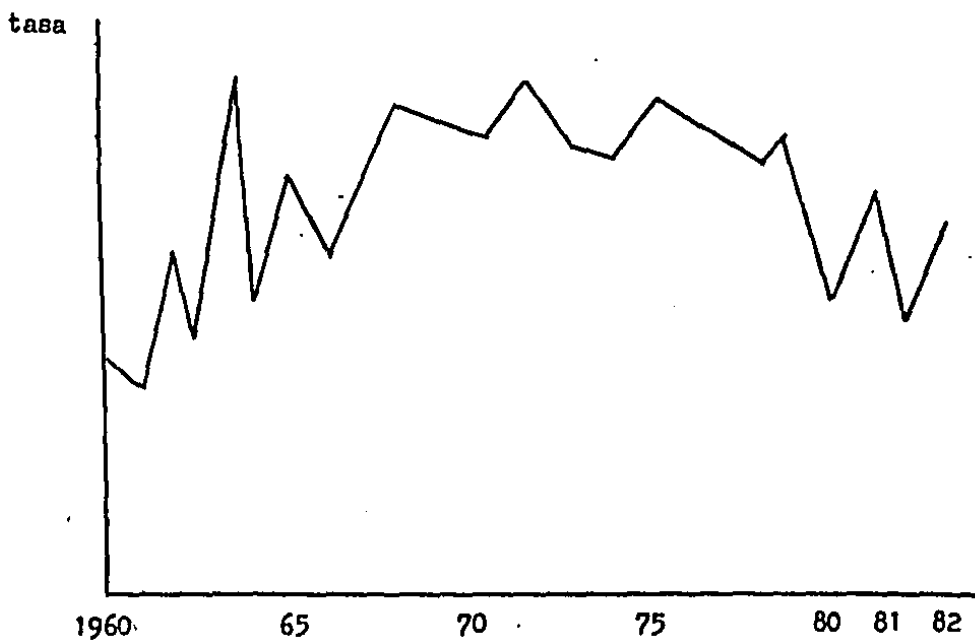
1960-1982



TASA DE MORBILIDAD

D.F.

1960-1982



<u>DATOS</u>	<u>HEPATITIS A</u>	<u>HEPATITIS B</u>	<u>HEPATITIS NO A NO B</u>
INCUBACION	15-45 dias (media 30)	40-160 dias (media 60-90)	15-60 dias (media 50 dias.)
FORMA DE INICIO	AGUDO.....	GENERALMENTE INCIDIOSO	INCIDIOSO.....
EPOCA DEL AÑO	Todo el invierno.....	Todo el año.....	Todo el año.....
EDADES QUE AFECTA	Niños y adultos jóvenes	Cualquier edad.....	Cualquier edad.....
FORMA DE TRANSMISION:			
Fecal-Oral	xxx	x/-	No se sabe.....
Otras rutas no parenterales..... (sexual, materno-fetal)	x/-	xx	xx
Parenteral.....	xxxxx/-	xxx	xxx
SEVERIDAD	Mínima.....	Con frecuencia severa...	Moderada.....
PRONOSTICO	General, entre bueno..	Entre mayor edad peor pronóstico.....	Moderado.....
PROGRESION A LA CRONICIDAD.....	No.....	Ocasional.....	Ocasional.....
PROFILAXIS CON GAMMA - GLOBULINA.....	Bueno.....	Parcial.....	?.....
PRESENCIA DE TITULOS - ANTI-HBs.....	No aparecen.....	100% cuando se toman muestras seriadas en el curso de la enfermedad.	No aplicables.....
ESTADO DE PORTADOR	Raro.....	0.1-1.0%	Existe pero se desconoce la prevalencia
VIRUS EN SANGRE			
incubación.....	x	x	?.....
estado agudo.....	x	x	?.....
convalecencia.....	Raro.....		?.....

VIRUS EN HECES

incubación.....	x	No se demuestra	?.....
estado agudo...	x	No se demuestra.	?.....
convalecencia..	x	No se demuestra.	?.....

INMUNIDAD

homóloga.....	x	Probable.....	?.....
heteróloga.....	x	-.....	-.....

III

MANIFESTACIONES CLINICAS Y COMPLICACIONES

No hay datos clínicos que distingan a la hepatitis no A y no-B de las otras hepatitis causadas por otros virus. El período de incubación puede variar grandemente, desde dos semanas hasta casi seis meses en los casos reportados después de transfusiones. El tiempo medio después de una transfusión y de las primeras alteraciones de las pruebas de función hepática, -- principalmente las transaminasas oxalacética y pirúvica (aminotransferasa) ha sido aproximadamente entre la 7o y 8ava semana en varios estudios; sin embargo, ésto puede ser el período de la hepatitis tipo A y B. Aunque 92% caen dentro de la 5ta a la 10 semana, los casos más tempranos se han observado a la 2da semana y los más tardíos a las 26 semanas. Así mismo se han descrito períodos de incubación de 20 días, principalmente después de la aplicación de concentrados del factor IX. La desviación de la media es tan grande que la confirmación diagnóstica no puede hacerse por la estimación sólo del intervalo del período de incubación (14-19).

Típicamente la hepatitis no A y no B es menos severa que la hepatitis tipo B. Las manifestaciones clínicas y los cambios bioquímicos son generalmente benignos, y más del 50% de los pacientes son anictéricos. Los estudios de transmisión en chimpancés han demostrado un patrón bifásico en las anomalías de la aminotransferasa que parece ser característica de

la aminotransferasa que parece ser característica de la enfermedad aguda no A y no B (16).

La especificidad de este patrón ha sido confirmada en humanos pero desafortunadamente solo ocurrió en 25% de los casos.

Las fluctuaciones en la actividad de la aminotransferasa pueden ser extremas, impredecibles y separadas por semanas, para cuando se hacen estas determinaciones los valores de la enzima son casi normales (13-14).

En la mayoría de los pacientes con enfermedad aguda no A y no B se les ha demostrado un patrón bifásico o episódico de anomalidades bioquímicas, así mismo, una elevación monofásica en la actividad de la aminotransferasa (17).

El patrón monofásico se caracteriza por una rapidez en el aumento de los niveles en el suero de la aminotransferasa, alcanzando su máximo al inicio del síndrome clínico, los cambios de laboratorio, en ese momento, progresan sin fluctuaciones hasta la resolución completa y sostenida de la enfermedad. En 30% de los pacientes la actividad en el suero de la aminotransferasa pirúvica se incrementa lentamente hasta una meseta y persisten niveles anormales por semanas. La asociación de los síntomas son generalmente benignos, pero la duración de la enfermedad es prolongada (10-19).

El tipo monofásico (tipo I, hepatitis no B) los valores de la transaminasa pirúvica, ascienden rápidamente y posteriormente caen en forma brusca; el promedio en el período de incu

bación es de 5.6 semanas y el incremento de la transaminasa -
pirúvica persiste por 5.8 semanas. (16.)

El tipo bifásico (tipo II, hepatitis no B) se caracteriza -
por un rápido incremento y disminución de la transaminasa pi-
rúvica, similar al del tipo monofásico, pero vuelve otra vez
a incrementarse hasta que gradualmente disminuye; el promedio
en el período de incubación es de 7.2 semanas y el incremento
de los valores de la transaminasa pirúvica persiste por más -
de 17.5 semanas (16).

La anorexia, el malestar, las náuseas y el dolor en el cua---
drante superior derecho son los síntomas primarios de la hepa-
titis aguda no A y no B, pero ocurre con similar frecuencia -
en pacientes con hepatitis aguda tipo A, la fiebre, la cefa--
lea y las mialgias son poco frecuentes, y los datos de esple-
nomegalia, linfadenopatías y faringitis están en contra del -
diagnóstico y sugieren infección con virus de Epstein-Barr --
o citomegalovirus. La circulación de complejos inmunes inme--
diatamente coinciden con y durante el período inicial de con-
valescencia han sido identificados en más del 70% de los pacien-
tes con enfermedad aguda y crónica, pero estos complejos son
raramente asociados con manifestaciones extrahepáticas. Una -
situación poco frecuente en la hepatitis tipo B son los datos
de urticaria, púrpura y anemia aplástica (3-4-19).

La resolución espontánea de la enfermedad generalmente ocurre
después de la 12ava semana de inicio. A diferencia de los da-

tos en la hepatitis tipo A, la viremia puede permanecer todo el período de la enfermedad clínica, el riesgo de la infección disminuye sólo cuando las anomalías bioquímicas mejoran (3-8).

La más importante complicación a largo plazo de la hepatitis no A y no B es la propensión hacia la cronicidad. La frecuencia con que se presentan las anomalías bioquímicas e histológicas es en menos de 6 meses después de varios ataques en el 7% de los casos esporádicos, aumentando hasta el 8% en los pacientes inmunodeprimidos que han recibido un trasplante renal. La persistencia de las anomalías bioquímicas pueden complicar la convalecencia hasta en el 60% de los pacientes. (7-8)

La edad y el sexo de los pacientes, la severidad de los síntomas y los cambios iniciales del laboratorio no influyen en la propensión hacia la cronicidad. Berman y colaboradores (11) no encuentran la relación de la presencia de ictericia y la probabilidad de desarrollar subsecuentemente hepatitis crónica, pero se deben reconocer a los pacientes anictéricos, en quienes los niveles de transaminasas pirúvica exceden de las 300 UI, por litro, ya que tienen un mayor riesgo en la progresión hacia la hepatitis crónica. Otros investigadores han enfatizado la tendencia de la enfermedad aguda anictérica para volverse crónica (11)

Aunque la cronicidad es consecuencia frecuente de la hepati--

tis no A y no B, es posible que como algunos epidemiólogos -- con más experiencia indican, generalmente, que la enfermedad tiene un curso benigno. En pacientes con enfermedad crónica, después de una hepatitis aguda postransfusional que fueron seguidos por más de 30 meses, muchos mejoraron espontáneamente, y 33% lograron una mejoría completa. En grandes series de pacientes seguidos por más de 6 años, describen una probabilidad de remisión espontánea en 54% antes de los 3 años; aunque muchos de los pacientes de estos estudios les faltaban muchos de los datos de la enfermedad. La muerte relacionada con insuficiencia hepática es rara, y hasta ahora el carcinoma hepatocelular no ha podido ser demostrado (7-8-9-10).

La benignidad de las anormalidades clínicas y bioquímicas en pacientes con hepatitis crónica no A y no B, generalmente se reflejan en los estudios de biopsia hepática. Estos estudios enfatizan, que muchos pacientes con enfermedad crónica tienen cambios lobulares benignos, consistentes en la lenta resolución de la hepatitis viral, o datos de hepatitis periportal - observados en la hepatitis crónica persistente (19).

La hepatitis crónica activa es una complicación reconocida de la infección aguda, pero los datos histológicos son generalmente los de una hepatitis periportal moderada. Los cambios inflamatorios severos con necrosis confluyente son extremadamente raros, pero han sido observados en pacientes inmunodeprimidos. (10-19)

La progresión hacia la cirrosis ha sido reportada en muchas series hasta la fecha. El fracaso al realizar biopsia hepática en forma sucesiva y la incapacidad en el reconocimiento de la cirrosis al hacer la biopsia percutánea han influido para estimar que la ocurrencia de la cirrosis es rara. Muchas experiencias, sin embargo, indican que el desarrollo de la cirrosis es poco frecuente, pero que puede ocurrir lentamente y en una forma clínica inaparente. El riesgo de la cirrosis puede ser mayor en pacientes inmunodeprimidos, en quienes los datos histológicos más severos, de inflamación y necrosis han sido observados (3-8-9-11).

La hepatitis fulminante ocurre rara vez en la hepatitis aguda no A y no B, tal vez debida a la eliminación de los donadores con hepatitis tipo B. Sin embargo, la hepatitis fulminante y la muerte han ocurrido en pacientes serológicamente negativos después de una enfermedad esporádica. Tanto como 34% de los casos de hepatitis fulminante pueden ser atribuibles a la enfermedad no A y no B, y la mortalidad fluctúa entre el 87 y 100% (21).

Una incidencia y severidad de la hepatitis viral no A y no B durante el embarazo fue estudiada en 208 mujeres que desarrollaron la enfermedad. La incidencia fué mayor al final del embarazo con 19.4%, 8 mujeres desarrollaron hepatitis fulminante, lo que indica un mayor grado de severidad de la enfermedad durante el embarazo y principalmente al final del mismo.

La hepatitis no fulminante no influye en el curso del embarazo ni en el desarrollo del producto (18).

En los estudios histológicos de biopsias hepáticas en pacientes con hepatitis no A y no B, no se han descrito datos histológicos distintivos, se han reportado cambios típicos de la hepatitis viral aguda y en algunos casos las reacciones no específicas, caracterizadas por reactividad de las células de Kupffer, las células mononucleares intralobulares y alrededor de los espacios porta con células inflamatorias y franca necrosis y colestasis también han sido descritas. Otras descripciones histológicas hechas en chimpancés han indicado similitudes morfológicas a los de la típica hepatitis. La proliferación y activación de las células sinusoidales con disminución de la reacción linfática en el parénquima pueden ser los datos característicos de la infección aguda no A y no B, pero la especificidad de estos datos no ha sido confirmada aún. En la hepatitis crónica la necrosis es rara y la existencia de cambios morfológicos característicos es aún dudosa (6-19).

La existencia de agentes transmisibles responsables de la producción de la hepatitis aguda no A y no B fué demostrada primero por análisis de muestras de sueros recolectados durante la inoculación a personas voluntarias en los 1950's. El suero de seis donadores responsables en la transmisión de la hepatitis postransfusional fueron inyectadas a voluntarios y, 31% de los pacientes inoculados desarrollaron hepatitis. Tres de

los donadores transmitían la enfermedad no A y no B y 35 voluntarios recibieron la muestra de estos tres; 9 (26%) presentaron hepatitis aguda, la cual no pudo ser atribuible a virus tipo A, tipo B, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus o herpes simple (8-26-27).

Algunos experimentos demuestran el desarrollo de inmunidad homogénea y estudios de inoculación confirman la especificidad del agente no A y no B (20).

Las observaciones de estos estudios en humanos fueron posteriormente confirmadas y ampliadas por la transmisión experimental en chimpancés. En 1978, la transmisión de la hepatitis no A y no B en cuatro grupos de chimpancés fué realizado por inoculación intravenosa de suero humano obtenido de pacientes con diagnóstico clínico y serológico de hepatitis crónica no A y no B que habían sido donadores, y en quienes el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B era negativo, la sangre fué responsable de la transmisión de la hepatitis. Los niveles altos de aminotransferasa ocurrieron en estos animales entre la 6ta y la 15ava semana después de la inoculación sin haber una enfermedad clínica y el retorno a la normalidad o cerca de la normalidad fue en 22 semanas. Los datos histológicos de alteración lobular, hiperplasia de las células de Kupffer, degeneración celular acidofílica, necrosis focal, infiltración linfocítica de los sinusoides y hepatocitos multinucleados estaban presentes en todos los animales, pero sólo

durante el período de alteración enzimática. Estos estudios - confirman un estado infeccioso crónico en el hombre. La transmisión a chimpancés, mostró la posibilidad de la existencia - de donadores asintomáticos con niveles de aminotransferasa -- normales, lo cual sugiere la existencia de portadores sanos - de la infección por virus no A y no B (13-16-25). El período prolongado de viremia ocurre casi siempre a la 4ta semana después de la inoculación y persiste por más de 9 semanas según han demostrado algunos estudios. Estos resultados sugieren que sólo un agente causa la hepatitis no A y no B ó que - un grupo de agentes con un antígeno común o similar son los responsables (20). Estudios subsecuentes usando suero, plasma y concentrado del factor IX infectado indujeron hepatitis no A y no B en chimpancés, demostrando dos episodios de la enfermedad en cada animal dependiendo del inóculo usado. Esto - indica, que la convalecencia para la infección causada por un inóculo no protege contra la infección causada por el otro, - además del desarrollo de un estado inmunológico específico, - que implica la existencia de dos agentes diferentes. Esto último, al ser experimentado en chimpancés, en quienes se analizaron las alteraciones hepáticas por medio de la ultraestructura, mostraron dos diferentes tipos de reacciones celulares, que aparentemente fueron específicas para el tipo de inóculo inyectado. Quienes habían recibido un solo tipo de inóculo se encontraron alteraciones en el citoplasma tubular (dilataci

nes en el retículo endoplásmico rugoso), estas alteraciones estaban presentes solo cuando la aminotransferasa estaba alterada, y no se encontraron en quienes habían recibido otro tipo de inóculo para la infección del tipo B o del tipo A. Esta alteración en el citoplasma se le designó como razgo "F". Un segundo inóculo, que fue responsable de la producción de los cambios en el citoplasma tubular también originaron cambios nucleares, al mismo tiempo que los niveles enzimáticos estaban alterados, y se les designó como razgo "H". Estos cambios consisten, principalmente, en la agregación intranuclear de partículas parecidas al virus, de aproximadamente 27 nm de diámetro (19). Fueron descritos posteriormente cambios citoplasmáticos similares a los que se producen por infección con el razgo "F" en animales a quienes se les inocularon preparaciones de fibrinógeno responsables de la transmisión de la hepatitis en humanos. Se identificaron partículas parecidas a virus por inmunoelectromicroscopía en las preparaciones utilizadas, así como en la circulación de donadores de sangre aparentemente sanos, que fueron capaces de inducir las alteraciones citoplasmáticas características al ser inyectadas a los chimpancés, lo que enfatiza la probable etiología por un virus específico para las alteraciones celulares. (19-20-21). Se puede concluir lo siguiente: primero, aunque puede ser clínicamente severa, la hepatitis aguda no A y no B después de la transfusión es generalmente anictérica, sintomáticamente -

moderada y probablemente no detectable en muchos pacientes -- que no son estudiados prospectivamente. Una cantidad mayor de la que se cree puede ocurrir cada año, pero una valoración -- exacta de esta incidencia no es posible hasta que se desarrollen test o marcadores serológicos más específicos. Segundo, muchos casos de hepatitis no A y no B son asociados con elevación de las transaminasas, Berman reporta 46% de sus pacientes, Knodell reporta 23%. Tercero, la lesión histológica predominante en la hepatitis crónica no A y no B parece ser la hepatitis crónica activa. En el estudio de Berman, 6 de 8 pacientes mostraron esta lesión, mientras que Knodell reporta 8 de sus 10 pacientes. Estos tres puntos indican que el o los agentes de la hepatitis no A y no B resultan en una enfermedad frecuentemente no reconocida en su estadio inicial, pero que después desarrolla enfermedad crónica del hígado, más comúnmente, hepatitis crónica activa. En la actualidad no contamos con marcadores serológicos para la hepatitis no A y no B, y es imposible de acertar ahora, el número de casos de hepatitis crónica activa etiológicamente relacionados con estos agentes. La implicación es, sin embargo, que la hepatitis no A y no B puede aumentar más la proporción de hepatitis crónica activa que no puedan ser atribuibles a drogas tóxicas o fenómenos de autoinmunidad. Cuarto, algunos pacientes con hepatitis aguda no A y no B anictérica, la tendencia a desarrollar hepatitis crónica activa se puede predecir por la elevación --

de las transaminasas: pacientes anictéricos con más de 300 UI de transaminasas son los que tienen mayor riesgo de desarrollar hepatitis crónica activa. Estas observaciones no son asociadas estadísticamente a los pacientes con hepatitis no A y no B icterica.

La progresión a la enfermedad hepática crónica fué independiente de la edad, número de transfusiones o la magnitud de los síntomas clínicos.

IV

DIAGNOSTICO

Múltiples virus, bacterias, parásitos y agentes tóxicos son capaces de producir un síndrome clínico similar al de la hepatitis aguda no A y no B. El diagnóstico de la enfermedad no A y no B, por lo tanto, requiere de la exclusión de los virus conocidos (Epstein-Barr, citomegalovirus, herpes simple, hepatitis tipo A y tipo B) y las causas no virales (bacterias parásitos y tóxicos) por medio de una cuidadosa historia clínica y de la aplicación de los estudios inmunológicos y de las técnicas de cultivo (3-4).

La ausencia del antígeno de superficie para el virus B, y en la fase aguda, del anticuerpo (IgM) del virus de la hepatitis A, elimina a las dos más importantes causas de la hepatitis. Ya que el virus de la hepatitis A no tiene un estado de portador, es poco probable que cause una hepatitis postransfusional y no es reconocido como causante de hepatitis crónica. Por lo tanto, la hepatitis por infección del virus A es excluida del diagnóstico diferencial de la hepatitis crónica activa en quienes el antígeno de superficie para el virus B es negativo. Actualmente no se dispone de estudios que permitan confirmar el valor de la duración del antígeno de superficie para el virus B, de tal forma, que si un portador asintomático con antígeno de superficie positivo y que posteriormente -

desarrolla una hepatitis no A y no B, puede ser mal diagnosticado como si tuviera una hepatitis tipo B, si los antecedentes de estudios serológicos se desconocen (3-6).

El antígeno de superficie para el virus B puede identificarse uno o dos meses antes de la fase icterica ó uno o dos meses después. Puede estar presente unos cuantos días o semanas durante el curso de la hepatitis; si persiste en el suero por más de 13 semanas, se convertirá el paciente en un portador crónico, casi siempre con hepatitis crónica. 5% de los pacientes con hepatitis se convierten en portadores crónicos. (2) Por lo tanto, la presencia del antígeno de superficie significa: que se va a tener hepatitis, que padece hepatitis crónica o que es un portador asintomático.

La definición de los anticuerpos en la fase aguda (IgM) y en la fase convaleciente (IgG), así como el antígeno contra el centro del virus, pueden mejorar la precisión en el diagnóstico y en el futuro permitir el reconocimiento de los datos serológicos fortuitos (3-10).

El virus de Epstein-Barr, es un virus herpes que es responsable en la producción de la hepatitis esporádica aguda y ha sido implicado en las hepatitis postransfusionales y en los brotes de hepatitis en las unidades de hemodialisis (2-3).

Aunque la mononucleosis infecciosa puede generalmente ser distinguida clínicamente de la enfermedad no A y no B por la presencia de la faringitis, el rash, las linfadenopatías y la --

leucocitosis con linfocitosis atípica. La forma con moderada ictericia y la forma fulminante de la enfermedad puede dificultar la diferenciación con las otras causas de hepatitis. - Los datos histológicos, generalmente sugieren el diagnóstico de mononucleosis infecciosa, pero la biopsia de hígado para el diagnóstico es injustificable en muchas situaciones clínicas. La demostración de estudios negativos para heterófilos - excluye el diagnóstico de mononucleosis infecciosa en el 90% de los adultos, y la ausencia de anticuerpos por inmunoelectroforesis con testigos de antígenos capsulares virales (tipo IgM) y el antígeno nuclear de Epstein-Barr descarta el diagnóstico en los candidatos. Aunque la mayoría de los pacientes transfundidos tienen anticuerpos protectores contra el virus de Epstein-Barr, después de la transfusión y la incidencia de la hepatitis postransfusional relacionada con este virus es baja, la posibilidad diagnóstica con otra infección por el mismo virus debe ser dada por la evolución de la enfermedad (2-3-4-6).

La presentación clínica de la infección por citomegalovirus - puede ser similar al de la mononucleosis infecciosa o a la de la hepatitis no A y no B. Los casos de hepatitis esporádica y postransfusional relacionadas con el citomegalovirus son poco frecuentes en el adulto, sin embargo, a menos que se asocie con inmunosupresión aumenta su frecuencia. Aunque la transferencia de los leucocitos cargados de virus es un requisito pa

ra la transmisión, la exposición accidental a sueros u otros líquidos corporales (saliva, semen) es poco probable que la infección por citomegalovirus se propague.

La interpretación de los datos serológicos, por lo tanto, puede ser difícil, y un diagnóstico confiable ante la ausencia - de seroconversión positiva, linfocitosis atípica y linfadenopatías puede ser imposible. La detección del anticuerpo (IgM) para citomegalovirus por inmunofluorescencia ó estudio "ELISA o recuperación del virus por cultivos apropiados facilitan el diagnóstico (2-19-22).

Hasta que la identidad serológica de la hepatitis no A y no B sea establecida, los requisitos mínimos para el diagnóstico - en el adulto son: ausencia de antígeno de superficie para el virus B y del anticuerpo IgM del virus de la hepatitis tipo A demostración de una reacción heterófila negativa y, en las situaciones postransfusionales, incapacidad para detectar títulos crecientes de antígeno para citomegalovirus por fijación del complemento o ausencia de anticuerpos IgM por inmunofluorescencia o estudio "ELISA" (22-24).

DESARROLLO DE ENSAYOS SEROLOGICOS

Las técnicas inmunológicas que han sido usadas para confirmar la hepatitis por virus A y B se han empleado en la búsqueda de marcadores virales en la enfermedad no A y no B, y algunos investigadores han reportado el descubrimiento de un nuevo sistema antígeno y anticuerpo en el hombre y en el chimpancé (20-21).

En 1978, Shirachi y colaboradores en Sandai, Japón, identificaron un nuevo antígeno específico en la hepatitis, en pacientes que se habían recuperado de una hepatitis postransfusional. Durante 1970 a 1977, 116 de 1082 pacientes que se habían recuperado de una hepatitis postransfusional, 10.7% aparentemente tenían hepatitis no B. Fué detectado por una técnica de doble inmunodifusión un antígeno contra la hepatitis "C" en 178 de 268 muestras de suero obtenidas durante el período de incubación y durante la fase clínica en 13 pacientes con hepatitis postransfusional tipo 2.

Durante el período positivo, los estudios de inmunodifusión cualitativos no mostraron diferencia notable en la concentración del antígeno; el período de acmé del antígeno fué difícil de definir. Sin embargo, la detección constante de las muestras obtenidas subsecuentemente durante la fase crítica de la enfermedad sugieren una estrecha correlación del antígeno

no de la hepatitis "C", con la hepatitis postransfusional tipo 2.

En 11 de los 13 casos el antígeno fué detectado una o dos semanas antes o coincidió con el aumento de la transaminasa pirúvica. Durante la fase de recuperación solo se detectó en -- cuatro de los 13 pacientes (17).

El antígeno de la hepatitis "C", también se observó en cuatro de los 10 pacientes con hepatitis tipo 1. Sin embargo, el antígeno primero se observó tres a cuatro semanas después de la transfusión, desapareciendo en una semana. Estos datos transi torios pueden ser un dato diferencial entre la hepatitis tipo 1 y la hepatitis tipo 2. Quizá ambos tipos tengan la misma base etiológica, esto no explica completamente la etiología de la hepatitis tipo 1 (16).

El antígeno de la hepatitis "C", migra en la región de las beta globulinas en la inmunolectroforesis, pero puede ser fácilmente distinguido del antígeno de la hepatitis A y del antígeno de la hepatitis B, debido a que su peso molecular es -- pequeño. Además, no reacciona con el anticuerpo contra el antígeno de superficie ó contra el anticuerpo "e" en la inmunodifusión (17).

Prince y colaboradores, han desarrollado un estudio de radioinmunoensayo con fase microsólida para el antígeno asociado -- con el virus y su correspondiente anticuerpo, sus estudios -- han sido en chimpancés (3).

En 1979, Kabiri y colaboradores, detectaron un anticuerpo en el suero de chimpancés convalecientes de una hepatitis no A y no B con estudios de inmunofluorescencia indirectos (3).

VI

PREVENCION

En 1945, Grosman y colaboradores (1), administraron gamma globulina a soldados que habían recibido transfusiones sanguíneas y demostraron una reducción de la hepatitis postransfusional. Dos años después, Duncan y colaboradores, repitieron un estudio similar y establecieron que la administración temprana de gamma globulina no prevenía la hepatitis postransfusional (2-3).

Múltiples métodos para la prevención de la hepatitis postransfusional no A y no B han sido descritos. Las unidades de donadores con riesgo para la transmisión de la infección pueden ser identificados y descartados por estudios que determinen los niveles de aminotransferasa, la presencia del antígeno carcinoembrionario ó el anticuerpo y el antígeno de la hepatitis tipo B. Otra alternativa puede ser la protección pasiva llevada a cabo en los recipientes para la administración de gamma globulina antes o inmediatamente después de la transfusión (25).

No debe menospreciarse el valor de la gamma globulina administrada en la prevención de la enfermedad esporádica no A y no B (4). Debido a que la epidemiología de la hepatitis no A y no B es similar a la hepatitis tipo B, la administración de gamma globulina a los contactos sexuales durante la enferme--

dad aguda, a los accidentados de piquetes de agujas y a los recién nacidos de madres con hepatitis aguda o crónica no A y no B debe de considerarse; aunque en la actualidad no esté aceptado (9-13-23).

VII

TRATAMIENTO

El manejo de la hepatitis aguda no A y no B es idéntico a las otras formas de hepatitis viral y consiste en los cuidados -- sintomáticos hasta que la enfermedad se resuelva espontánea-- mente. La mayoría de los pacientes pueden ser tratados satisfactoriamente en su casa.

La determinación del tiempo de protrombina dos veces por semana proporciona excelente información en cuanto al pronóstico. El caso no complicado, la ictericia y el malestar desaparecen al finalizar la 2da o la 3era semana. Las siguientes valoraciones clínicas, con las transaminasas oxalacética y pirúvica a intervalos mensuales es lo recomendado, hay que tener presente, que estas transaminasas pueden estar elevadas por un periodo variable, retornando posteriormente a lo normal (4) . El reposo absoluto no es necesario en los pacientes que no se sientan tan enfermos y pueden tener deambulacion en su casa, o estar en un sitio cómodo que les permita estar relajados. - Una vez que los niveles de bilirrubina empiezan a retornar a valores normales, se incrementa la actividad. Si las bilirrubinas permanecen en una meseta, después de 14 a 21 días sin que disminuyan, debe ser considerada la posibilidad de una -- complicación.

En el pasado, a los pacientes que se quejaban de anorexia y -

náuseas, tenían preferencia por una dieta rica en carbohidratos y baja en grasas, que en una dieta general, lo cual propició que muchos médicos dieran a sus pacientes dietas de este tipo prohibiéndole las grasas. Esto es innecesario y lo que actualmente se recomienda, es una dieta balanceada en carbohidratos, grasas y proteínas. Las dietas hiperproteicas o hiper calóricas no proporcionan ningún beneficio. Cuando la dieta es balanceada, no es necesario administrar ningún suplemento de vitaminas. La alimentación parenteral y las vitaminas son necesarias cuando las náuseas y el vómito son severos (4-24); Los antieméticos o antihistamínicos tomados antes de las comidas ayudan a prevenir las náuseas, el uso de otras drogas, debe evitarse en lo posible, ya que su metabolismo se encuentra alterado por la presencia de la disfunción hepática.

El tratamiento inmunosupresivo, con corticosteroides o azathioprine no debe ser usado en la hepatitis aguda no complicada. Cuando el tiempo de protrombina se encuentra alterado, debido al componente colestático y que puede interferir con la absorción de la vitamina K en el tracto gastrointestinal, se pueden administrar 10 mg intramuscular de vitamina K al día (4). La hepatitis crónica puede ser reconocida en un pequeño porcentaje de pacientes, después de un ataque de hepatitis B, ó no A y no B, por la presencia de la elevación de las transaminasas después de tres a seis meses.

Los pacientes manifiestan síntomas inespecíficos, incluyendo

lasitud, fatiga y anorexia. Es necesario hacer la diferenciación entre hepatitis crónica progresiva y hepatitis persistente, la cual se establece a través de la biopsia hepática. Los datos principales son: infiltración de la zona portal con células mononucleares, fibrosis y erosión de las células hepáticas con pocos datos de necrosis. Se recomienda el tratamiento con corticosteroides, 10 mg de prednisona cuatro veces al día durante cinco días, después 10 mg tres veces al día durante cuatro semanas con determinaciones semanales de las transaminasas y del tiempo de protrombina. Si ocurre mejoría la prednisona se reduce a 10 mg dos veces al día durante cuatro semanas, si la mejoría es progresiva, la dosis puede irse reduciendo 10 a 15 por ciento al día. Las siguientes valoraciones clínicas y de laboratorio se recomiendan dos a cuatro meses después de iniciada la remisión. La biopsia hepática se debe repetir, y si se observa remisión morfológica puede discontinuarse el tratamiento (4).

Los corticosteroides, la ACTH o ambos fueron utilizados por primera vez en 1952 por Héctor Ducci en la hepatitis fulminante. Aunque ensayos controlados demostraron que con esta terapéutica desaparecían más rápidamente la ictericia y era espectacular la mejoría del apetito y la sensación de bienestar. Se registraron resultados contradictorios respecto a su efecto sobre otras pruebas de funcionamiento hepático, la histología del hígado y la duración global de la enfermedad. Debido

a la elevada frecuencia de efectos colaterales indeseables y de recaídas clínicas se decidió abandonar el uso de los esteroides en caso de hepatitis no complicada.

Varias publicaciones sugirieron más tarde, que los corticosteroides brindan beneficios a los pacientes con insuficiencia hepática fulminante. Por desgracia, estos estudios, además de incontrolados incluían un número muy pequeño de pacientes. Según otros investigadores los corticosteroides no presentan beneficio alguno, ó producen complicaciones potenciales, como infección, hemorragia y elevación del nitrógeno de la urea sanguínea. Hasta la fecha no ha sido definido el papel de los esteroides en el tratamiento de la hepatitis fulminante mediante pruebas y estudios cuidadosamente controlados.

Hoy en día, sin embargo, se siguen utilizando los esteroides en los pacientes con hepatitis fulminante y en la hepatitis activa del tipo colestático.

Cuando los pacientes no responden a este tratamiento, se pueden dar 50 mg de azathioprine al día, los cuales pueden ser incrementados hasta 100 mg al día para inducir la remisión.

(3-4)

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

VIII

COMENTARIO

El presente trabajo nació como una necesidad de conocer más a fondo lo que es la hepatitis y sus diferentes tipos, haciendo énfasis, principalmente en el tipo de más reciente descubrimiento, la no A y la no B ó tipo "C".

Siendo éste un problema relativamente frecuente y que se ve principalmente a nivel del primer contacto, se cuenta aún con un conocimiento muy limitado de la enfermedad a nivel del Médico General, aunado a la insuficiencia de equipo, lo que conocí durante la rotación por la CLINICA IGNACIO CHAVEZ, donde el diagnóstico de la hepatitis se hacía exclusivamente con la presencia de ictericia y transaminasas elevadas, quedando por resolver de qué tipo de hepatitis se trataba ó si éstos cuadros obedecían a otras causas (por otros virus, bacterias, - parásitos o medicamentos). Además, no se tenía un seguimiento de los pacientes, ni de las posibles fuentes de contacto. La hepatitis ocupa en la Clínica un lugar importante dentro de la frecuencia de las enfermedades infectocontagiosas. El número de casos reportado por el Departamento de Medicina Preventiva en 1982, fué de 12 casos y en 1983 de 20 casos. Hay que hacer notar que los casos reportados a la Dirección de Salud Pública de la SSA en 1983, fué de 3015 solo en el D.F. Durante la rotación por el Servicio de Gastroenterología del

HOSPITAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS, se pudo observar que las complicaciones de la hepatitis no son tan infrecuentes, casi el 3% de los pacientes que tenían afección hepática, sólo algunos de estos pacientes presentaba antígeno de superficie para la hepatitis tipo B positivo, mientras que en otros este antígeno era negativo. Algunos de estos pacientes negaba haber padecido la enfermedad en alguna otra ocasión. Por lo que considero, que siendo Médicos de primer nivel y que los padecimientos infecciosos ocupan un lugar importante dentro de la consulta general, debemos de conocer un poco más a fondo este tipo de problemas, para tratar de prevenir las complicaciones que con relativa frecuencia se llegan a observar.

Por lo tanto, todo paciente que acude a la consulta con cuadro de ictericia debe ser estudiado a fondo, y no etiquetarlo inmediatamente como hepatitis.

Debemos en primer lugar enfocar bien a nuestro paciente a través de una buena historia clínica y una exploración física -- completa, utilizando las pruebas de laboratorio necesarias para confirmar o descartar nuestra impresión diagnóstica, como son: Pruebas de Funcionamiento Hepático (transaminasas, bilirrubinas totales, directa e indirecta; fosfatasa alcalina; -- tiempo de protrombina; proteínas totales, con relación albúmina/globulina; colesterol total y deshidrogenasa láctica). -- Biometría Hemática (linfocitosis con neutropenia y linfopenia) que se observa en la primera fase de la enfermedad. Exá

men General de Orina (bilirrubinuria).

Así mismo, debemos conocer y saber interpretar los diferentes antígenos y anticuerpos que se presentan durante la hepatitis. El virus de la hepatitis A tiene un diámetro de 27 nm. el cual contiene ácido ribonucleico y tiene características biofísicas a los enterovirus y al subgrupo de los picornavirus. La identificación del virus es inmunológicamente indistinguible y corresponde a un serotipo. El virus se encuentra presente en el hígado, bilis, heces y sangre durante el período de incubación y en la fase preictérica de la enfermedad; el virus es expulsado a través de las heces y la viremia disminuye rápidamente en cuanto aparece la ictericia.

El anticuerpo de la hepatitis tipo A puede ser detectado durante la fase aguda de la enfermedad, cuando las transaminasa en el suero están elevadas y la expulsión del virus ocurre a través de las heces. Este anticuerpo está constituido principalmente por IgM y persiste por varias semanas a meses. Sin embargo, durante la convalecencia, el anticuerpo para el virus A es de la clase IgG. De tal forma, que el diagnóstico puede hacerse durante la fase aguda de la enfermedad al demostrar títulos altos de anticuerpos contra el virus A del tipo IgM. Otra alternativa del diagnóstico se puede basar en el incremento de los anticuerpos entre la fase aguda y la de convalecencia. Los pacientes con anticuerpos para el virus de la hepatitis A son inmunes a la reinfección.

Por microscopía electrónica se ha demostrado la morfología -- del virus de la hepatitis B, el cual está constituido por -- tres partículas. Las más numerosas en forma de espiral y filamentos largos teniendo un diámetro de 22 nm. estas son antigénicamente idénticas a la superficie externa o cubierta del virus B, y se cree que representan el exceso de proteína viral. También se observan partículas de 42 nm. en forma de espiral llamadas "Dane" y se cree que representan el virus B intacto. Estas partículas tienen otra cubierta externa con un núcleo icosaédrico de un diámetro de 27 nm. Estudios previos han demostrado que el antisero obtenido de hemofílicos que repetidamente han sido expuestos al virus de la hepatitis a través de múltiples transfusiones, se encontraba presente un antígeno, que originalmente se le designó como antígeno Australia y que en la actualidad se identifica como antígeno de superficie para el virus de la hepatitis B (HBsAg).

Estas observaciones proporcionan el primer estudio serológico que distingue a la hepatitis B de la hepatitis no B.

El aislamiento en el suero de varias partículas relacionadas con el virus de la hepatitis B y la detección de los anticuerpos asociados a los antígenos de estas partículas, han permitido un mejor entendimiento de la composición antigénica de la hepatitis B.

Las partículas filamentosas y las espirales (22 nm.) poseen al HBsAg, el cual también está presente en la superficie de -

las partículas DANE de 42 nm. El antígeno de superficie es específico para el virus B. Este antígeno tiene un subgrupo denominado "a" con cuatro variantes: "d ó y" y "w ó r". El virión intacto de 42 nm. puede ser separado por detergentes suaves y aislar el núcleo de 27 nm.; el cual no circula en sangre. Su antígeno, es referido como antígeno contra el centro- (HBcAg) y su correspondiente anticuerpo (anti-HBc).

El HBcAg no reacciona en forma cruzada con el HBsAg. Dentro de la partícula del núcleo se encuentran dos tiras de DNA, éstas, presumiblemente es la replicación directa o composición del virus DNA. Así, el virus de la hepatitis B puede ser clasificado como un virus DNA.

Existe un tercer antígeno asociado con el virus B, el antígeno "e" (HBeAg), es soluble, no tiene partícula antigénica y el cual sólo se observa cuando el HBsAg es positivo; es inmunológica y bioquímicamente distinto al HBsAg. HBeAg y a la polimerasa del DNA, además, contiene su anticuerpo. Cuando el HBsAg es positivo y además se detecta el HBeAg es más probable que el suero sea altamente infeccioso, que cuando se asocia con la presencia de la partícula DANE y la polimerasa del DNA. Por ejemplo, madre asintomática portadora del HBsAg que tiene positivo el HBeAg, casi invariablemente transmite la infección por virus B al producto. Todo individuo con hepatitis B desarrolla HBeAg transitoriamente, en el curso temprano de la enfermedad, pero si persiste positivo este --

antígeno se correlaciona con la reduplicación viral y puede ser asociado con la hepatitis crónica. Solo en caso de que es tos antígenos y anticuerpos sean negativos se podrá hablar de hepatitis no A y no B, y en esta forma podemos saber que tan frecuente puede ser la misma.

Este conocimiento es importante para saber en un momento dado cual va a ser la evolución de nuestro paciente y así poder de tectar a tiempo a los portadores asintomáticos y aquellos que van a evolucionar hacia la cronicidad (cirrosis).

IX

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Bockus; Gastroenterología, tomo III; 2da edición 1974 --
253-285
- 2.- J.W. Mosley, E.R. Schiff, L.B. Seeff, P.V. Holland, A.I.
Ginsberg, A.G. Redeker, P.H. Plotz; Enfermedades del Hí-
gado; Clínicas Médicas de Norteamérica; Julio, 1975; --
833-878
- 3.- Mendell-Douglas-Benett; Principles and Practice of Infec-
tous Diseases; 1979; vol I, 1043-1059; vol II, 1424-1428
- 4.- Harrison's; Principles of Internal Medicine; Ninth edi-
tion; 1979; 1459-1469
- 5.- J. Spalding Schroder M.D.; Current Therapy; 1981; 396- -
398
- 6.- H.J. Zimmerman, R.D. Anch, J.A. Bryan, T.C. Chalmers, -
B. Combes; The Hepatitis Knowledge Base (short form);
Ann. Internal Medicine, July, 1980; vol 93, No 1; 183 --
222
- 7.- R.L. Koretz, O. Stone y G.L. Gitnick; The Long-term Cours
of non A-non B Post-transfusion Hepatitis; Gastroentero-
logy, vol. 79, No 5, 1980; 893-898
- 8.- L.R. Mathiesen, F. Hardt, O. Diftrichson, R.H. Purcell,
D. Wong; The Role of Acute Hepatitis Type A,B, and non A
non B in the Development of Chronic Active Liver Disease
Scand. J. Gastroenterology, 180, 15; 49-54

- 9.- R.G. Knodell, M.E. Conrd, Kamal Ishak; Development of -
Chronic Liver Disease After non A-non B Post-transfusion
Hepatitis; Gastroenterology, vol 72, No 5, May, 1977; --
902-909
- 10.- Richard D. Aach y Richard A. Kahn; Post-transfusion Hepa
titis; Current Perspectives. Ann Internal Medicine, 1980
92; 539-546
- 11.- M. Berman, H.J. Alter, K.G. Ishak, R.H. Purcell; The --
Chronic Secuelas of non A-non B Hepatitis. Ann. Inter--
nal Medicine, July, 1979, vol 91, No 1; 1-6
- 12.- Harvey Alter, Paul Holland, R.H. Purcell, Hans Popper.
Trasmissible agent in non A-non B Hepatitis; The Lancet
Saturday 4, March, 1978; 459-463
- 13.- Edward Tabor, J.A. Drucker, J.H. Hoofnagle. Transmission
of non A-non B Hepatitis from Man to Chimpanzes. The --
Lancet, Saturday 4, March, 1978; 463-465
- 14.- Hiroshi Yoshisawa et. al. Viruslike Particles in Plasma
Fraction (fibrinogeno) and in the Circulation of Appg
rently Healthy Blood Donors Capable of Inducing non A -
non B Hrpatitis in Humans and Chimpanzees. Gastroentero
logy, vol 79, No 3, 1980; 512-520
- 15.- Hugh Kim, P. Saidi, A.M. Ackley. Prevalence of Type B -
an non A-non B Hepatitis in Hemophilia: Relationship to
Chronic Liver Disease. Gastroenterology, vol 79, No 6,
1980; 1159-1163

- 16.- Hiroshi Yoshizawa, Yukio Itoh, et. al. Demonstration of two Different Types of non A non B Hepatitis by Reinjection and Cross-Challenge Studies in Chimpanzees. Gastroenterology, vol 81, No 1, 1981; 107-113
- 17.- Ryoichi Shirachi, Akira Tateda, Hiroyuki Shiraishi, Hepatitis "C" Antigen in non A non B Post-transfusion Hepatitis, The Lancet, Saturday 21, October, 1978; 853 -- 856
- 18.- Kuroo. M.R. Teli, S. Skidmore. Incidence and Severity - of Viral Hepatitis in Pregnancy. Am. J. Med. Feb. 1981, vol 79, No 2; 252-255
- 19.- P. Kryger, J. Aldershivile, P. Christoffersen. Acute -- non A non B Hepatitis, Clinical, Epidemiological and -- Histological Characteristics. Scand. J. Infection Disease 1980, vol 12. No 3; 165-169
- 20.- M.S. Khuroo, et. al. Study of an Epidemic of non A non B Hepatitis. Possibility of another Human Hepatitis Virus distinct from Post-transfusion non A non B Types. - Am. J. Med. 1980. Junio 69 '6); 818-824
- 21.- L.R. Mathiessen, P. Skinoj, J.O. Nielsen, R.H. Purcell. Hepatitis Type A, B, an non A non B in Fulminat Hepatitis. Gastroenterology, 1980, 21 (1); 72-77
- 22.- P. Kryger, L.R. Mathiessen, J.O. Nielsen. Hepatitis -- Actu Program Presence and Meaning of anti-HBc IgM as Determined by ELISA in Patient with acute Type B Hepati--

tis and Healthy HBs carriers. Hepatology, 1981, 1; 233-237

- 23.- R.S. Koff, C.S. Pannut, M.L. Pereira. Hepatitis A, non A non B viral Hepatitis in Sao Paulo Brazil, Epidemiological, Clinical and Laboratory comparisons in Hospitalized Patients. Hepatology, 1982, Jul-Aug, 2 (4); 445-448
- 24.- J. Mavromichalis, S. Skidmore. Virological and Serological study in Children Hospitalized for acute Hepatitis (detection of HBsAg, HAAg, anti-HAV, and specific IGM anti-HAV). Pediatric Acta, 1981, Nov. 36 (5); 429-433
- 25.- J.M. Mishier, L. Barbosa, L.J. Mihalko, H. Mc Carter. Serum bile acids and alanine aminotransferase concentration. Comparison of efficacy as indirect means of identifying carriers of non A non B hepatitis agents and of onset, severity and duration of post transfusion non A non B hepatitis in recipients. JAMA, 1981, Nov 20; 246 (20); 2340-2344
- 26.- S.J. Skidmore, T.E. Jones, E.H. Boxal. Non A non B hepatitis in patients receiving blood products. J. Med. Virology, 1980; 6 (1); 85-89
- 27.- R.D. Aach, W Szmunes, J.W. Mosley. Serum alanine aminotransferase of donors in relation to the risk of non A non B in recipients. The transfusion-transmitted viruses study. N. Eng. J. Med., 1981. Apr, 23; 304 (17); 989-994
- 28.- Datos obtenidos del Hospital de Infectología del CMR -

del IMSS. Dr. Gustavo Barriga Angeles, Jefe del Laboratorio Clínico.

29.- Datos de la Dirección General de Salud Pública en el --
D.F., Unidad de Información y Control, Departamento de
Información y Archivos Clínicos de la S.S.A.