

11237
2ej
88



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios de Postgrado

Centro Hospitalario "20 de Noviembre"

I. S. S. S. T. E.

Profr. Titular: Dr. Enrique Abogado Rodríguez

Aesor de Tesis: Dr. Joel Rodríguez Saldaña

TRANSMISION VERTICAL DE HEPATITIS B

TESIS DE POSTGRADO

Para obtener el título de:

PEDIATRIA MEDICA

P r e s e n t a :

Dra. Lucero Aída Juárez Herrera y Cairo

México, D. F.

1986

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**





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 está 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	1
GENERALIDADES	4
MATERIAL Y METODOS	33
HIPOTESIS	34
RESULTADOS	35
DISCUSION	44
RESUMEN	49
BIBLIOGRAFIA	51

I N T R O D U C C I O N

La hepatitis viral es definida como una infección en la cual la necrosis hepática celular es responsable de los síntomas más frecuentes, prominentes y característicos de la enfermedad; es causada primordialmente por 3 agentes virales diferentes entre sí por sus características inmunológicas y epidemiológicas: Virus A, B y noA-noB.

La hepatitis B se ha estudiado bien por la disponibilidad de marcadores serológicos sensitivos.

Existen diversas formas de transmisión de HB:

- 1) Contacto personal
- 2) Contacto sexual
- 3) Ruta parenteral
- 4) Transmisión horizontal
- 5) Transmisión vertical

Desde 1975 se mencionó en base a los avances obtenidos hasta esa fecha que la infección persistente conHVB adquirida desde el nacimiento podía jugar un papel importante en todas

las formas crónicas de la hepatitis.

En la población infantil, la transmisión puede ocurrir de la madre al hijo (aún no está bien dilucidado este mecanismo) ó, hipotéticamente in útero, aunque se considera que el HVB no es susceptible de transmisión transplacentaria.

Después del nacimiento, el recién nacido está expuesto al HVB por los mismos mecanismos vigentes para el resto de la población.

El fenómeno de transmisión vertical ha sido objeto de interés pues conlleva dos posibilidades:

- 1) Ser tolerado.
- 2) Despertar inmunogenicidad.

La magnitud e la inmunogenicidad traería como riesgos potenciales:

- 1) La presencia de marcadores del HVB.
- 2) El desarrollo de alteraciones bioquímicas (hepatitis subclínica).
- 3) La aparición de manifestaciones clínicas.

a.- Agudas

b.- Crónicas y sus secuelas

En nuestro medio la prevalencia de marcadores en la población general es baja y se desconoce la frecuencia con que ocurre transmisión vertical y la respuesta que la población infantil desarrolla. A largo plazo las consecuencias son interesantes pues el fenómeno de transmisión vertical tiene el potencial de dar lugar a neoplasias en el hígado en los casos con tolerancia o de ocasionar cirrosis en pacientes con variedades crónicas de hepatitis.

GENERALIDADES

Las infecciones por virus de hepatitis tienen un efecto notable en la Salud Pública mundial.

La infección por Hepatitis B (HB) puede adquirir carácter crónico y a largo plazo producir secuelas tales como cirrosis, hepatitis crónica activa y Carcinoma Hepatocelular (CHP), especialmente cuando la infección ocurre en la niñez.

Se calcula que existen 200 millones de portadores de HB en estado persistente.

Se considera que anualmente ocurren 250,000 casos nuevos de cáncer de hígado que se atribuyen principalmente al virus de la hepatitis B (VHB). (1).

El término hepatitis viral se refiere a una infección primaria del hígado causada casi siempre por tres agentes etiológica e inmunológicamente diferentes: el virus de la hepatitis A (HAV), el virus de la hepatitis B (VHB) y los virus noA - noB, este último no bien identificado.

La hepatitis viral de tipo B tuvo el primer brote re-

conocido en 1883, más tarde se observó un aumento de frecuencia de la enfermedad en pacientes inyectados con jeringas mal esterilizadas. El brote más amplio tuvo lugar en 1942. Durante -- las últimas tres décadas el empleo creciente de transfusiones -- de sangre y sus productos desempeñó importante papel en la gran diseminación de la infección.

Los datos conocidos sobre la causa de la hepatitis viral proviene de estudios efectuados en voluntarios humanos durante la década de los 40; en la década de los 50 se lograron nuevos métodos al realizarse cultivos virales en tejidos; la identificación de los virus se logró a fines de los 60 y principios de los 70. (2).

El cuadro clínico muestra gran variación. La enfermedad suele ser benigna y de curso más breve en niños que en -- adultos.

Los factores que pueden afectar el curso de la infección son: Edad, estado de salud y tipo de virus. La mayor parte de los pacientes con la enfermedad aguda se recuperan completamente.

En un porcentaje de personas infectadas se mantiene - el estado persistente de portador; la adquisición de esta condi ción está en relación inversa a la edad en que se contrae la in fección y varía entre alrededor de 90% en los recién nacidos - y el 10% o menos en los adultos. (2).

La hepatitis B es un importante problema de Salud Pública en casi todo el mundo. En muchos países la notificación de casos son inadecuados para indicar la epidemiología de la en fermedad en términos globales; los principales obstáculos son - son las deficiencias en el acopio de información básica y la -- falta de apoyo de servicio de laboratorio apropiado.

En México, en el Centro de Sangre de la Cruz Roja Mexicana, se analizó el suero de individuos sanos, sin hepatopa-- tía previa, determinándose una frecuencia para el antígeno de - superficie de la hepatitis B (HBsAg) de 0.33%. Los reportes pre vios mencionaban 0.66% por Sepúlveda y cols. en 1971, y 0.46% por Domínguez y cols. Mientras que Martín reportó una frecuen-- cia de 1.64% para donadores profesionales. (3).

En una investigación realizada en forma multidisciplinaria -

para trece países latinoamericanos, incluyendo México, se encontró un promedio de 1.6% de positividad para el HBsAg. (4).

Se observan variaciones extremas de infección persistente por VHB. En la mayoría de los países anglosajones la tasa de portadores es inferior al 1 por 1000. Además de la edad las personas que tienen ciertos problemas de salud como trastornos linfoproliferativos, lepra y Síndrome de Down, o los pacientes con tratamientos inmunosupresores tienen más probabilidades de convertirse en portadores, ésta probabilidad es también más alta en hombres que en mujeres. En general la prevalencia es más baja mientras más alto sea el nivel de vida.

Los patrones mundiales de infección por VHB se pueden clasificar fácilmente en tres categorías: En las zonas de baja endemicidad como América del Norte, Europa Occidental y Australia, la prevalencia del HBsAg en los portadores asintomáticos es de 0.2 - 0.5%. En Europa Oriental, la región del Mediterráneo, el Sudoeste asiático y algunas partes de América del Sur la prevalencia es intermedia (2 - 7). En las zonas de alta prevalencia como China, el Sudeste asiático y África tropical, la

tasa de HBsAg puede alcanzar el 20%.

En algunas regiones, la transmisión perinatal de VHB de las madres portadoras a sus hijos parece ser el factor principal en la alta prevalencia de la infección.

La transmisión vertical de hepatitis de tipo B de madre a hijo, en el curso del embarazo o al tiempo del parto, fue señalada primero por Stokes y cols., en 1954. Posteriormente se investigó sobre esta posibilidad en la década de los 70 al avanzar las técnicas para descubrir el HBsAg. No suele haber signos de infección neonatal de HB, pero pueden descubrirse entre las dos semanas y los cinco meses de edad. Se piensa que probablemente la infección se produzca in útero, al tiempo de nacer o en algún momento en el período posnatal.

La transmisión vertical depende del tipo de HBsAg y que haya HBeAg; aumentando la posibilidad de infección si los títulos de HBsAg son altos y el HBeAg es positivo.

Las posibles vías de transmisión incluyen:

- 1).- Paso del virus a través de la placenta al final del embarazo ó durante el trabajo de parto.

- 2).- Ingestión de líquido amniótico o de sangre materna.
- 3).- Lactancia natural, especialmente si la madre tiene grietas en el pezón.

Cuando los análisis para determinar la presencia de HBsAg y HBeAg son positivas, alrededor del 95% de los recién nacidos contraen la infección, generalmente en el período perinatal. Es rara la transmisión durante la gestación. En algunos lugares de Asia, entre el 30 y el 50% de las mujeres en edad fértil portadoras de HBsAg presentan HBeAg, y las infecciones perinatales dan origen a alrededor del 50% de los portadores existentes en la población. Los hijos de madres no portadoras pueden contraer la infección mediante el contacto con otros niños infectados por sus madres portadoras. En consecuencia, la transmisión perinatal puede ser la fuerza que mantiene el alto porcentaje de portadores de HBsAg en lugar es como Asia Oriental. Por el contrario, la transmisión perinatal no es común en las poblaciones caucásicas, y es de frecuencia intermedia entre las madres de Asia Occidental y de origen afrocaribeño.

Este modo de transmisión guarda vital importancia dado que se ha planteado que puede ser fundamental para que el virus de la hepatitis B pueda dar origen al Carcinoma hepatocelular.

El hombre, como integrante del reino animal, presenta fisiopatología similar en ciertas enfermedades a las que presentan otros animales, esto ha permitido correlacionar estudios en diversos animales de experimentación con lo que podría suceder en el ser humano.

Me refiero particularmente a los estudios de Biología molecular sobre la relación entre virus y neoplasias.

Por un lado, se han demostrado segmentos de DNA viral integrado al DNA de células tumorales. Sin embargo, la integración viral por sí sola puede ser necesaria pero no suficiente - en el desarrollo de las neoplasias humanas, por lo que el sistema inmune debe jugar un papel permisivo ó no permisivo en la génesis de las neoplasias asociadas a virus.

Un modelo quizá simplista del desarrollo de neopla- -

sias humanas en conjunción con infección por virus DNA puede estar relacionada con la presencia de oncógenos celulares en que la integración de la secuencia de DNA viral puede llevar a desórdenes de la transcripción del oncógeno celular y subsecuente a transformación maligna.

Las evidencias epidemiológicas sugerentes de que el virus de la hepatitis B es un agente etiológico para el Carcinoma hepatocelular son muy fuertes. Consisten básicamente en:

- 1).- Una fuerte correlación geográfica entre la prevalencia de HBsAg y la incidencia de CHP.
- 2).- Múltiples estudios de casos controles muestran excesiva positividad de HBsAg en las madres comparadas con los padres de los pacientes con CHP.
- 3).- Un riesgo relativamente alto de desarrollar CHP entre los portadores de HBsAg en un gran estudio prospectivo de la población general, realizado en Taiwán. El riesgo de infección por HVB da como resultado un estado de portador que se relaciona inversamente con la edad. Hasta hoy, la mayoría

de los casos en Taiwán provienen de infecciones HVB que ocurren en la lactancia o infancia (10).

El carcinoma hepatocelular es una de las neoplasias - más comunes en el mundo, pero hay marcada variación en su frecuencia geográfica. Se ha informado una correlación entre países con alta incidencia de CHP y la incidencia de HBsAg (a - - excepción de los esquimales de Groenlandia).

También se ha observado una correlación geográfica en tre alta incidencia de CHP y la cantidad de aflatoxinas en la - dieta. Se ha establecido que estos agentes son potencialmente carcinógenos hepáticos en una amplia variedad de especies animales, pero no está bien establecido en el hombre. Así la distri bución de los portadores de HBsAg entre pacientes con CHP o las aflatoxinas son dos alternativas razonables para explicar la va riación en la incidencia geográfica de CHP, lo que sugiere que ambas podrían estar interactuando.

La positividad de HBsAg en algunos estudios establece un promedio de 40 a 80%, como lo reporta Beasley y cols., (10). En Taiwán este promedio fue de 75 a 80% comparado con 9 a 15% -

de los controles. En los Estados Unidos, la relación fue de 40%. El porcentaje de HBsAg en los controles es más bajo cuanto éste es más bajo entre los pacientes con CHP y a la inversa.

Una observación de suma importancia fue la frecuencia más alta de HBsAg entre las madres que entre los padres de pacientes con CHP.

Cuando la madre es portadora de HBsAg, una gran proporción de lactantes están infectados en el período perinatal y la mayoría se convertirán en portadores.

Se estima que la "transmisión vertical" acontece aproximadamente en 40% de los portadores en la población general de Taiwán que fueron infectados en el período perinatal, una estimación similar fue hecha en Japón. (11).

Hasta aquí, la observación de una alta frecuencia de madres con HBsAg positivo entre pacientes con CHP fue incitante porque sugería que la transmisión vertical podría ser una parte importante, si no es que el mecanismo que impulsa tras la infección temprana el desarrollo de CHP, creandose el concepto de --

que probablemente las madres infectan a sus bebés al nacimiento éstos a su vez se convertirán en portadores y crecerán hasta -- desarrollar en el futuro la neoplasia mencionada.

En un estudio realizado en Teiwán, se estableció que es especialmente notable que la incidencia de CHP está relacionada con portadores de HBsAg en comparación con otros marcadores de la hepatitis. El riesgo muy bajo entre los pacientes -- con Anti-HBs es especialmente interesante, aunque faltó establecer si existía correlación con otros factores como la aflatoxina. Se estimó que el riesgo de muerte para CHP y/o cirrosis para un hombre chino portador de HBsAg es de 40 a 50%.

Los modelos animales a menudo proveen muy importantes conocimientos sobre la etiología y patogénesis de la enfermedad humana. Un gran avance para el tema que nos ocupa fue el descubrimiento de que las marmotas desarrollan cáncer hepático espontáneo con semejanza patológica al CHP humano. Estos tumores se asocian con virus designados como virus de la hepatitis de la marmota que es muy similar al HVB desde el punto de vista epidemiológico y virológico. Una alta proporción de estos primates

son portadores del virus lo que aparentemente ocurre por transmisión perinatal materna. Los virus de la hepatitis de la mar mota y los HVB son virus DNA circulares y participan de las ca racterísticas únicas de tener secciones dobles y sencillas en la cadena del DNA. Estas similitudes, incluyendo la asociación con el cáncer hepático provee fuertes evidencias adicionales de que pueden ser causantes de la neoplasia.

Hay un período largo "de incubación" entre infección HVB e inducción del CHP. De este modo, la mortalidad por otras causas implica que es imposible que todos los portadores del -- HBSAg mueran de CHP. El incremento lineal de la incidencia de CHP en la edad avanzada sugiere que simplemente prolongando el promedio de vida se incrementaría la probabilidad de morir even tualmente CHP.

Hay una incidencia considerablemente más alta de CHP en hombres que en mujeres; esto puede atribuirse a diferente - información genética, se sabe que la mayoría de las malignida-- des que no son de órganos sexuales, tienen mayor mortalidad en mortalidad en hombres. En estudios experimentales en ratas, el

promedio sexual de incidencia de cáncer hepático puede ser subtancialmente alterado por manipulación de las hormonas sexuales.

En suma, la respuesta de la mujer a las infecciones -- HVB es biológicamente diferente en varios aspectos, lo más notable es una duración más corta del estado de portador del HBsAg -- lo que puede ser la razón de la incidencia más baja de CHP en mu jeres.

Uno de los aspectos más intrigantes de la etiología y patogénesis de CHP es la relación con la cirrosis. Los portadores del HBsAg a menudo desarrollan cirrosis macronodular presu miblemente después de un largo período de hepatitis crónica, y los portadores de HBsAg con cirrosisreconocida tienen un riesgo considerablemente más alto de desarrollar CHP que los portadores de HBsAg sin cirrosis reconocida. El riesgo de CHP en la cirrosis micronodular (alcohólica) es mucho más bajo. La cirrosis macro nodular está presente en cerca del 85% de casos de CHP, en la ma yoría de los informes publicados.

En los hígados sin tumor de pacientes HBsAg positivos con CHP, el HBsAg puede demostrarse en el citoplasma, y menos --

frecuentemente, HBcAg en el núcleo de los hepatocitos.

Sólo pocas células carcinomatosas contienen HBsAg, y en otros hepatocitos, pueden visualizarse por métodos inmunquímicos, la alfa -fetoproteína y la alfa-1 antitripsina.

Estas observaciones sugieren una selección de algunos hepatocitos con características carcinogénicas químicas. En el carcinoma hepatocelular primario, antígenos no virales similares, como el antígeno carcinoembrionario pueden ser detectados, incluyendo expresiones combinadas de dos antígenos en algunas células tumorales.

Algunas líneas celulares de CHP humano secretan antígeno de superficie en grandes cantidades dentro de los cultivos, pero no de otros antígenos HVB. La inyección de células tumorales en ratones vírgenes es (congénitamente anticos) produce nodulos de CHP que contiene y secreta dentro de la sangre alfa fetoproteína y HBsAg pero no otros marcadores HVB (12).

En relación a los agentes químicos como las aflatoxinas y el CHP, puede comentarse que su asociación fue sugerida -

por reportes de exposición a dichos productos en algunas áreas con altos promedios de HVB y la similitud de los hallazgos histológicos en carcinogénesis química. Esta similitud sugiere un estado de precursor relacionado con HVB, la selección de una población celular con marcadores específicos. En carcinogénesis química, esta selección se ha explicado por la emergencia de hepatocitos "transformados" resistentes a dosis subletales de agentes tóxicos a los que otros hepatocitos son sensibles y de este modo son incapaces de proliferar bajo estimulación de impulsos promotores.

Las células seleccionadas pueden eventualmente desarrollarse dentro de células cancerosas, particularmente si otros agentes tóxicos se han agregado para inhibir las células no transformadas.

Evaluando la oncogenicidad de HVB, la pregunta que surge es: ¿En qué momento en la evolución de la infección ocurre el evento crítico, es decir: la transformación neoplásica?. Esto puede suceder durante la integración de la secuencia del DNA viral dentro de los cromosomas de los hepatocitos huésped.

neralmente baja, por lo tanto tienen riesgo de desarrollar CHP.

Quando en los países orientales se detecta el CHP muchos pacientes tienen cirrosis de progreso incidioso. La presencia de células displásicas incrementa el riesgo de transformación maligna, que puede estar indicada por la presencia de alfa-fetoproteína, otro estado presumiblemente precursor del CHP está circunscrito a hiperplasia de hepatocitos en forma de nódulos adenomatosos.

La hepatitis viral B aguda y crónica se caracteriza -- por un balance entre daño, proliferación y protección de los hepatocitos. Si la respuesta inmune es adecuada se produce lesión de hepatocitos lo que puede favorecer la integración viral DNA, probablemente con transformación; el daño puede progresar a necrosis y eliminación así de las células infectadas, lo que conlleva a proliferación y ésto a su vez también favorece la integración.

La protección de los hepatocitos infectados de la eliminación puede ser el resultado de un bloqueo parcial o total - de la respuesta inmune. Los hepatocitos con el DNA viral in--

tegrado pueden expresar HBsAg, y el virus puede o no replicarse, aún en un mismo hígado.

Diversas evidencias sugieren que la carcinogénesis viral relacionada con HB tiene en común con la carcinogénesis química el daño celular que sigue con necrosis y posteriormente proliferación de hepatocitos transformados que están protegidos contra efectos dañinos.

En la carcinogénesis química, la tolerancia a los agentes tóxicos permite la proliferación de células transformadas. En la carcinogénesis viral HB, la eliminación de los hepatocitos por ataque inmunológico puede prevenirse por dos hechos: uno puede ser ausencia de la expresión sobre la superficie celular de marcadores HVB susceptibles a un ataque inmunológico; el otro puede ser un defecto inmunológico postulado en la hepatitis crónica y en portadores HVB. En ambos ejemplos, el proceso básico es una selección de hepatocitos específicos. En la carcinogénesis viral BH, la necrosis hepatocelular y la transformación o la cirrosis pueden representar los factores que promueven la progresión a carcinoma.

El Dr. London y cols., realizaron un modelo celular - tratando de explicar el papel de HVB en el CHP. Este estudio - es muy interesante y básicamente consistió en dos poblaciones celulares:

- a). Células que son susceptibles de producir infección HVB llamadas células S.
- b). Células que son resistentes (ó relativamente resistentes) a producir infección, llamadas células R.

La integración del genoma HVB puede ocurrir en las líneas celulares. La célula S infectada tiene una sobrevivencia más corta, esto puede ser por alteración en su metabolismo por tóxicos, todo lo que lleva a muerte celular, las células R no son susceptibles de ser productoras de infección y pueden así incrementarse en número.

La integración de DNA viral dentro de la célula puede tener significación tumorigénica. Si la clona celular se expande, puede, por el proceso de evolución clonal, desarrollar las características fenotípicas de una neoplasia, adquiriendo más -

tarde autonomía para su crecimiento.

La integración del DNA viral y la transformación maligna de una célula S no resultaría en un tumor clínicamente significativo por la capacidad limitada de la célula S para dividirse y la susceptibilidad para desarrollar infección con HVB.

La información que proporciona este modelo postula que en el hígado del feto y el recién nacido, existieran principalmente células de tipo R por lo que son capaces de sostener la información al permitir la replicación del HVB. Después del nacimiento, la división posterior y diferenciación ocurre, originando elevación de las células S, lo que permite la replicación viral. La infección con HVB durante los primeros seis meses de vida generalmente resulta en una infección persistente, ya que de acuerdo al modelo, la infección toma lugar cuando la población de células R está disminuyendo y la población de células S se está incrementando como resultado del proceso normal de crecimiento y desarrollo. Otra hipótesis derivada de este estudio experimental, es que los hombres mantienen una proporción más alta de células R en sus hígados a través de su vida que las mu

jeros. Por otro lado, se ha encontrado que el antígeno blanco para las células hepáticas infectadas sería el HBcAg y no el HBsAg. (13).

Es importante reiterar, que de acuerdo al modelo, la integración ocurre tanto en células S como R, pero sólo las células R tienen riesgo elevado de hacerse tumorales.

Las células que replican activamente el virus (positivas para HVBDNA) están distribuidas focalmente en histológicamente son células S y su sobrevivencia es más corta como consecuencia de la infección. La muerte de estas células estimula el crecimiento de las células R.

Quizá el punto más interesante y hasta cierto punto uno de los que motivaron el estudio de este tema en localidades muy distantes del mundo fue la inquietud de establecer medidas tendientes a prevenir y manejar el carcinoma hepatocelular.

Los agentes infecciosos pueden producir muchos anticuerpos en el huésped infectado. Algunos de estos anticuerpos

pueden proteger contra infecciones subsecuentes y otros no, la producción de una vacuna apropiada requiere de la identificación de dichos anticuerpos.

Cuando se observó por primera vez lo que se llamó antígeno Australia, se dedujo que el antígeno y el anticuerpo rara vez permanecían en el mismo suero. Posteriormente estas observaciones fueron apoyadas por Okochi y cols. (14), quienes -- fueron capaces de demostrar en sus primeros estudios de transfusiones que los pacientes que tenían Anti-HBs representaban un riesgo más bajo para las infecciones HVB.

Estos hallazgos fueron suficientes para estimular el desarrollo de una vacuna. En octubre de 1969, Blumberg y Millman (15) describieron los métodos para extraer antígeno de superficie de la sangre de portadores y usarla para la producción de una vacuna, la que se basó en el entonces único concepto de que la proteína viral sólo podía extraerse directamente del plasma humano por métodos seguros para la inoculación en humanos, pero conservando su antigenicidad. (16).

Esta vacuna no fué muy bien aceptada en sus inicios,

más tarde, en 1970, Krugman y cols. (17) inocularon niños con un preparado proveniente del suero que tenía positividad para HVB por métodos de calentamiento; dicho suero proveyó protección contra la infección HVB. Al demostrarse esto, se decidió realizar la vacuna con producción por grandes lotes.

Los programas de prevención para la infección HVB podrían basarse primariamente, pero no exclusivamente en el uso de la vacuna.

Actualmente, la vacuna corrientemente usada se deriva del plasma, pero puede, a su debido tiempo ser reemplazada por vacunas producidas por técnicas de recombinación del DN ó por otros antígenos sintéticos. El precio es muy alto, aún para los países desarrollados, es probable que disminuya al ser más requerida por más laboratorios y países.

No se conoce la duración de la eficacia de la vacuna. Cuando se tenga más experiencia será posible designar con exactitud cuándo se requiere la revacunación.

La protección en edad temprana es muy importante dado

que durante este período es más probable que la infección resulte en un estado de portador. La infección en etapas más tardías de la vida es que lleve al desarrollo de anticuerpos contra el virus, y de este modo, a menor riesgo de enfermedad hepática -- crónica y CHP.

Los programas de prevención pueden clasificarse en -- tres categorías:

1). Poblaciones con baja prevalencia de infección HVB.

Países del norte de Europa, la mayoría de Norteamérica y otras áreas no tropicales o subtropicales que entran dentro de esta categoría. La vacunación se recomienda en estas regiones para personas que pertenezcan a grupos de alto riesgo. Esto incluyen: trabajadores de la salud (articularmente aquellos con exposición frecuente a sangre humana), viajeros a áreas endémicas, hombres homosexuales, individuos que trabajen en unidades de diálisis renal, posiblemente pacientes en diálisis, drogadictos y otras personas frecuentemente

expuestas a portadores de HVB.

A pesar de la demostrada seguridad de la vacuna, su aceptación se ha visto afectada por el desarrollo de otra entidad. Desde 1980, el SIDA ha sido identificado en ciertas poblaciones susceptibles, primeramente en los Estados Unidos. Las evidencias epidemiológicas indican que el SIDA puede -- transmitirse por transfusiones sanguíneas, productos del plasma (factor VIII), ó agujas contaminadas. Aunque el proceso de elaboración de la vacuna es letal para todos los virus conocidos, algunos individuos evitan la inmunización por el miedo a contraer SIDA.

No hay evidencia de que esto pueda ocurrir. Recientemente, el agente etiológico probable del SIDA ha sido identificado como un retrovirus, y se ha demostrado que dicho virus es inactivado durante el proceso de elaboración de la vacuna.

2). Poblaciones de moderada prevalencia en la cual la

transmisión materna es importante. En Japón la frecuencia de portadores es cercana al 3%. Las evidencias indican que 30 a 50% de los portadores provienen de transmisión materna. El Dr. Nichioka y cols., en Tokio (18), entre otros, han realizado escrutiniso en madres gestantes para HBsAg. Aquellas mujeres identificadas como positivas para el antígeno son investigadas para determinar si hay positividad también para el HBeAg, para aquellas que lo fueron se recomendó la inmunización del hijo recién nacido. Se le aplica al neonato AntiHBs con títulos altos al momento del nacimiento, una segunda se aplica a los dos meses de edad y la vacunación se inicia cerca de los tres meses de edad. Algunos estudios han demostrado que la vacuna es muy efectiva en recién nacidos. Los programas de vacunación pueden iniciarse al nacimiento ó en los tres primeros meses de edad cuando se administran otras vacunas pediátricas.

En el futuro, puede iniciarse programas de vacunación más extensos en estos países para eliminar la aún remanente transmisión horizontal. Estos programas podrían incluir tanto a todos los recién nacidos como a los adultos susceptibles; esta extensión dependería de la disponibilidad y costo de la vacuna.

- 3). Poblaciones con una alta frecuencia de portadores de HVB. La frecuencia de portadores de HVB en estas poblaciones tienen un rango de 5 a 15%. Estos pueblos incluyen: muchas poblaciones de China, otras regiones de Asia, y Africa al sur del Sahara. Aunque la transmisión perinatal ocurre comúnmente, particularmente en Asia, puede ser relativamente menos importante que la transmisión del virus del portador a miembros de su familia o comunidad. En estas poblaciones, la vacunación universal de los niños propuesta e iniciada en algunas regiones (por ejemplo Corea del Sur) es una medida adecuada.

Un problema interesante lo constituyen aquellas regiones con baja frecuencia de portadores HVB, que contienen grandes núcleos de población con alta frecuencia de portadores HVB. (Por ejemplo; en los Estados Unidos, particularmente California) porque habitan muchos inmigrantes de regiones de Asia donde HVB es endémico. Proponiéndose para estos núcleos la vacunación de recién nacidos.

De manera similar, las poblaciones esquimal e hindú de Alaska tienen una frecuencia alta de portadores HVB con riesgo considerable de desarrollar CHP (19), proponiéndose también la vacunación como mejor método preventivo.

Hay otras medidas que deben agregarse a los programas de vacunación, y que deben usarse para mejorar el control de la transmisión de la hepatitis B. Estas medidas pueden incluir mejoras sanitarias generales, control de insectos ó vectores, puesto que existen evidencias substanciales de que los insectos, particularmente Cimex (chinchas), son fácilmente contaminadas con HVB. También algunas líneas de comportamiento humano, referidos principalmente a las relaciones entre madre e hijo pue-

den influir en la transmisión.

El otro tipo de prevención lo constituye la secundaria, es decir; si los portadores de HVB están en alto riesgo - de desarrollar CHP. ¿Hay alguna vía para detectar el cáncer en un estadio temprano?. Algunos tumores resecables pueden encontrarse siguiendo a portadores HVB prospectivamente, con pruebas periódicas de alfa-fetoproteína (AFP) y posiblemente otras proteínas fetales (alfa-glutamil transferasa, ferritina ácida). En China han tenido experiencia extensa utilizando determinaciones de la AFP. Las personas con AFP elevada son investigadas - con procedimientos de imagen (principalmente ultrasonido) que puede localizar pequeñas tumoraciones para que se practique cirugía temprana, con lo que se ha mejorado la sobrevida.

M A T E R I A L Y M E T O D O S .

Se incluyen en el presente estudio a madres gestantes y sus hijos recién nacidos, durante el período comprendido de enero a abril de 1985 en el Centro Hospitalario "20 de Noviembre". Tomándose muestras de sangre previo consentimiento a pacientes ingresadas al servicio de Ginecoobstetricia para la atención del trabajo de parto; al momento del nacimiento sangre del cordón.

Las muestras de ambas fueron procesadas en el Laboratorio de Medicina Nuclear del mismo Centro Hospitalario.

Se incluyeron 146 muestras, recolectadas al azar, y determinándose los marcadores de hepatitis con radiocoloides.

Se investigó: edad materna, número de gestación, grupo sanguíneo, antecedentes relevantes y sobre todo relacionados con HVB: transfusiones, cirugías previas, hepatitis, semanas de gestación, complicaciones del embarazo y del trabajo de parto. Del neonato: complicaciones neonatales.

El seguimiento se realizó por Consulta de Gastroenterología.

H I P O T E S I S

El análisis sistemático de madres y recién nacidos - con serología positiva permitiría conocer la prevalencia de -- marcadores de HB en embarazadas y la respuesta inmunológica -- del recién nacido.

R E S U L T A D O S

Se han estudiado 146 nacimientos entre la población -
derechohabiente que acude al C. H. "20 de Noviembre".

Las características de la población materna son las -
siguientes:

Edad: 17 - 40 años. X -25.5 S - 7.3

Semanas de gestación: 32 - 43 semanas. X - 37.9 S-5.7

Número de gestaciones: I-IV. X -2.8, S-3.2

Grupo sanguíneo: O: 41.8%, A: 11.6%, B: 9.3%, O-:2.3%
A-:2.3%.

Procedencia: Distrito Federal: - 88.8%.

Estado de México: - 11.6%.

Las características de la población de los recién na-
dos mostraron las siguientes variaciones:

Parto eutócico: - 60%; cesárea 23.2%; Fórceps 13.9%,
sufrimiento fetal 9.3%.

No se registraron casos con malformaciones congénitas
evidentes y sólo uno desarrolló sepsis neonatal.

Resultados serológicos: Solamente en dos casos (1.36%), se detecto positividad hacia marcadores de HVB.

La relación de marcadores entre madre-hijo es la siguiente:

MARCADORES MATERNOS		MARCADORES DEL R.N.	
Anti-HBs	Anti-HBc	Anti - HBs	Anti - HBc
Anti -HBs		-----	

No se encontró Antígeno de superficie en ninguno de los casos. Una de las pacientes tenía antecedentes transfusionales positivos y presentaba datos clínicos de hepatopatía crónica, no se ha corroborado histológicamente dicha aseveración. La evolución hasta el seguimiento de un mes de transcurrido sin incidentes.

E D A D

17 - 40 AÑOS $\bar{x} = 25.5$

s = 7.3

SEMANAS DE GESTACION

32 - 43

$\bar{x} = 37.9$

s - 5.7

NUMERO DE GESTACION

I - IV

$\bar{X} = 2.8$

$s = 3.2$

GRUPOS SANGUINEOS

O + 41.8%

A + 11.6%

B + 9.3%

O - 2.3%

B - 2.3%

PROCEDENCIA

DISTRITO FEDERAL 88.8%

ESTADO DE MEXICO 11.6%

HEPATITIS VIRAL 0.68%

TRANSFUSIONES 2.05%

CIRUGIA PREVIA 3.42%

TIPO DE COMPLICACIONES

PARTO EUTOCICO	60 %
CESAREA	23.2%
FORCEPS	13.9%
SUFRIMIENTO FETAL	9.2%

D I S C U S I O N

La transmisión de madre a hijo durante el nacimiento es uno de los modos de transmisión de HVB más eficientes. Si la madre es positiva pra HBsAg y HBeAg, cerca del 80 a 90% de los neonatos serán infectados. Aunque la infección rara vez - sintomática en la fase aguda, aproximadamente 90% de estos neonatos infectados se convertirán en portadores crónicos pudiendo morir de cirrosis o Carcinoma hepatocelular (20).

Además, tales personas son infectantes y las mujeres portadoras pueden subsecuentemente perpetuar el ciclo de transmisión perinatal.

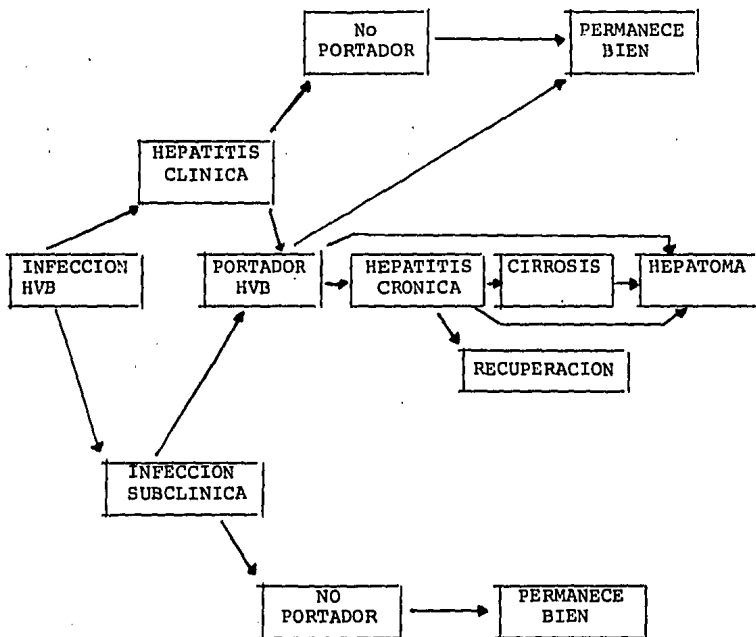
Si la madre portadora positiva al HBsAg es negativa el HBeAg o si tiene Anti-HBe, la transmisión ocurre en menos - de 25% y 12% de los casos respectivamente, es raro que este tipo de portador crónico de HVB; sin embargo, se han reportado - casos de enfermedad aguda severa, incluyendo hepatitis fulmi-- nante en neonatos (21).

Si no ocurre infección perinatal, el lactante puede estar en riesgo de infección subsecuente por otros contactos

familiares.

Existen actualmente un gran número de evidencias que apoyan la hipótesis de que se requiere infección crónica con HVB para el desarrollo de carcinoma hepatocelular.

LA SECUENCIA DE EVENTOS PODRIA SER LA SIGUIENTE:



El estudio aquí presentado es preliminar: por el tamaño de la población estudiada y por el tiempo de vigilancia materna y de los niños.

Sin embargo, como la procedencia de las pacientes es similar geográfica, epidemiológica y clínicamente, podrían concluirse que en la población de la zona urbana, la transmisión vertical ocurre como un fenómeno poco frecuente y a expensas de marcadores que determinan protección, el hecho de que en un caso se detecten anticuerpos contra estructuras de superficie y central plantea las alternativas siguientes:

- 1). Que la posibilidad de transmisión preceda al nacimiento.
- 2). Que el paso de marcadores haya ocurrido durante este.

La ausencia de HBsAg limitaría la posibilidad de que estos dos niños desarrollen expresiones clínicas, sin embargo, el seguimiento lo verificará.

La ampliación del grupo a estudiar está justificada desde varios puntos de vista:

- 1.- Identificar diferencias regionales.

- 2.- Ampliar el número de niños afectados.
- 3.- Vigilar la evolución de casos con transmisión de formas serológicas con potencial infectante.
- 4.- Este último aspecto no puede discriminarse del todo, pues en años recientes se ha demostrado la posibilidad de que concurren el HBsAg y los anti-HBs y anti-HBc (22, 23). Esto ha dado pie a perfeccionar las técnicas de detección serológica.
- 5.- Tomando en cuenta que la cirrosis hepática figura notablemente entre las causas de morbi-mortalidad nacional, resulta interesante conocer a largo plazo el comportamiento de la población ante un agente capaz de iniciar las alteraciones que dan lugar a esta enfermedad y que se plantea pueda llevar al carcinoma hepatocelular.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

R E S U M E N

Se estudiaron 146 muestras sanguíneas de mujeres gestantes, tomándose al momento del parto y de sangre del cordón, para determinación con radiocoloides de marcadores de hepatitis B.

Las características de la población materna fueron: Edad, número de gestaciones, semanas de gestación, grupo sanguíneo, antecedentes relevantes, complicaciones del embarazo y trabajo de parto, así como su procedencia.

Las características de los recién nacidos fueron: Tipo de parto, complicaciones del mismo, sufrimiento fetal, complicaciones neonatales.

Se detectó positividad en dos casos dando un porcentaje de 1.36% para marcadores de HVB. La relación de marcadores fue: Anti-HBs y Anti-HBc en madre e hijo y en el otro caso -- Anti-HBs sólo en la madre. En la primera existía el antecedente de transfusión hacía 3 años, en la segunda no había antecedentes positivos.

Se concluye que: presentamos un estudio preliminar --

con el que podríamos concluir que en la población urbana, la transmisión vertical ocurre como un fenómeno poco frecuente y a expensas de marcadores que determinan protección.

Está justificada la ampliación del grupo a estudiar para ampliar nuestro universo y detectar así diferencias regionales e incluso en diversos estratos sociales, y vigilar la respuesta inmunológica de nuestros niños que salieran afectados.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Bo. Epidemiológico. OPS. Vol. 5 No. 3 1984.
- 2.- Krugman, Katz. Enfermedades Infecciosas. Interamericana, -
1984.
- 3.- Frecuencia del Antígeno de superficie de Hepatitis B en Mé-
xico, D.F. Fierro. Rev. Gastroenterología Mexicana. Vol. -
47, No. 1, 1982.
- 4.- Mazzur, Nath, et al. Distribution of Hepatitis B virus mar-
kers in blood donors of 13 western hemisphere countries. -
Proceedings of the red cross latin American Hepatitis B - -
workshop. Bull Pan Am Health Organ, 14 (1), 1980.
- 5.- Groopman et al. Viruses and human neoplasias. The American
Journal of Medicine. Vol. 75, No. 3, Sept. 1983.
- 6.- Steiner PE, Davis JN. Cirrhosis and Primary liver carcinoma
in Uganda Africans. Br. J. Cancer 11: 523-534, 1957.
- 7.- Payet M, Camain, et al. Le Cancer primitif du foie, etude -
critique a propos de 240 cas. Rev Int Hepatol. 4: 1-20, 1954.
- 8.- Blumerg, Gerstley, et al. A serum Antigen (Australia Antigen)
in Down's syndrome, leukemia and hepatitis. Ann Int Med. 66:
924-931, 1967.

- 9.- Blumberg, Laronze, et al The relation of infection with the hepatitis bagen to primary hepatic carcinoma. Am J. Pathol. 81:669-682, 1975.
- 10.- Beasley P. Hepatitis B virus as the etiologic agent in Hepa tocellular Carcinoma - Epidemiologic considerations. Hepato logy. Vol. 2. March - April 21, 26, 1982.
- 11.- Tong, et al. Hepatitis-Associated antigen and Hepatocellular Carcinoma in Taiwan. Annals of Internal Medicine. 75: 687-- 691, 1971.
- 12.- Popper, et al. The relation of Hepatocellular Carcinoma to infection with hepatitis B and related viruses in man and - animals. Hepatology vol. 2, No. 2, March, April, 1-9, 1982.
- 13.- London, et al. A Cellular model of the role of Hepatitis B virus in the pathogenesis of primary hepatocellular carcino ma. Hepatology. Vol. 2 No. 2: 10-15 March-April, 1982.
- 14.- Okochi-Murakami, et al Australia antigen, transfution and - hepatitis. Vox Sang. 1970.
- 15.- Blumberg and London. Hepatitis B ant the prevention of Pri- mary Cancer of the liver. JNCL. Vol. 74, No. 2 267-273, Feb. 1985.

- 16.- Krugman, et al Viral Hepatitis Type B. Studies on active - immunization. JAMA 1971: 217: 41-45.
- 17.- Koichi, et al. Prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus to children of e Antigen-positive HVB carrier mother by Hepatitis B immune globulin and HVB vaccine. The Journal of Inf. Diseases Vol. 151 No. 2, 287,290. Feb. 1985.
- 18.- Obata, et al: A prospective study on the development of.-- hepatocellular carcinoma from liver cirrhosis with persistent B virus infection. Int. J. Cancer 1980. 25: 741-747.
- 19.- Schreeder, et al. Prevalence of hepatitis B in seleted - - Alaskan esquimo village. Am. J. Epidemiol. 118, 543-549, -- 1983.
- 20.- Beasley, et al: Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infection with hepatitis B immune globuline and hepatitis B vaccine. Lacent II: 1099, 102. 1983.
- 21.- Sinatra, Shap, et al. Perinatal transmitted acuete icteric hepatitis B in infants born tu hepatitis B surface antigen positive and anti-hepatitis Be positive carrier mother. -- Pediatrics. 70; 557-9, 1982.

- 22.- Fouthc, Carey, et al: Concomitant hepatitis B surface anti-
gen and antibody in thirteen patients. Annals of Internal
Medicine. 99: 460-463, 1983.
- 23.- Fumio Tsuda: Low molecular wight (7s) immunoglobulin M an-
tibody against hepatitis B core antigen in the serum for -
differentiating acute from persistent hepatitis B virus --
infection. Gastroenterology Vol. 7, 159-164, 1984.