

VII HEPATITIS AGUDA

DR. EMMET B. KEEFFE

La mayoría de los casos de hepatitis aguda son causados por virus, pero también los medicamentos y toxinas pueden ser los responsables. La hepatitis viral aguda clásica es causada por uno de cinco agentes etiológicos: el virus de la hepatitis A (VHA), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC), el virus de la hepatitis D (VHD) o el virus de la hepatitis E (VHE). En los Estados Unidos, alrededor del 50 por ciento de los casos reportados de hepatitis viral aguda en los adultos se clasifican como infección por VHB, el 30 por ciento como infección del VHA y el 20 por ciento como infección del VHC. La infección por VHD (hepatitis delta) ocurre como una infección agregada en los portadores crónicos del VHB o como una coinfección durante la infección por el VHB. La infección por el VHE ocurre principalmente en otras partes del mundo, aunque se han reportado algunos casos de viajeros que regresaron a los Estados Unidos. Los cinco virus pueden causar hepatitis, pero solo tres (VHB, VHC y VHD) provocan infección crónica. Se han identificado nuevos virus que causan hepatitis, y que pueden explicar los casos caracterizados antes como hepatitis viral no A-E. Por último, diversos virus que provocan enfermedad sistémica afectan también al hígado, por ejemplo el citomegalovirus y el virus Epstein-Barr.

Hepatitis viral

Los cinco tipos de hepatitis viral son semejantes y no pueden distinguirse con seguridad según las manifestaciones clínicas o las pruebas de laboratorio de rutina. La infección puede ser asintomática o puede asociarse con síntomas catarrales inespecíficos, una minoría de los pacientes presentan ictericia. La alteración de laboratorio característica en la hepatitis aguda es la elevación de aminotransferasas, típicamente mayor de 300 UI/L y, en ocasiones hasta 1,000 a 3,000 UI/L. La etiología específica de la hepatitis viral está determinada por las pruebas serológicas [*ver tabla 1*].

Tabla 1 Diagnóstico serológico de la hepatitis viral aguda

<i>Enfermedad</i>	<i>Serología</i>	<i>Comentarios</i>
Hepatitis A	Anti-VHA IgM	Especificidad razonable
Hepatitis B	AgHB _s Anti-HB _c IgM	Puede ser negativo en fase tardía Indica hepatitis aguda
Hepatitis C	Anti-VHC ARN VHC	Aparece tarde Aparece pronto
Hepatitis D	AgHB _s y anti-VHD anti-HB _c IgM+ anti-HB _c IgM-	El anti-VHD puede aparecer tarde Coinfección Superinfección
Hepatitis E	Anti-VHE	No autorizado en EUA

VHA-virus de la hepatitis A HB_c-centro del virus de la hepatitis B AgHB_s-antígeno de hepatitis B
VHC-virus de la hepatitis C VHD-virus de la hepatitis D VHE-virus de la hepatitis E

CLASIFICACION Y PATOLOGIA

Virus de la hepatitis A

El virus de la hepatitis A es un picornavirus semejante a los poliovirus y rinovirus, que causan el catarro común. Inicialmente se descubrió en las heces, pero también se ha encontrado en el suero de pacientes con infección aguda y en el citoplasma de células hepáticas y la bilis de los animales infectados.¹ El virus tiene una sola cadena positiva de ARN, no tiene cubierta y posee tres polipéptidos principales en su cápside. Sin embargo, su composición antigénica es muy semejante en todo el mundo, lo que explica la eficacia global de la globulina inmune y de la vacuna contra la hepatitis A.

En los animales el VHA puede encontrarse en células hepáticas después de una semana a partir de la inoculación y aparece posteriormente en bilis y heces. Probablemente existe viremia leve desde el momento en que el virus aparece en las células hepáticas. Los anticuerpos IgM contra el virus de la hepatitis A se detectan al iniciarse las manifestaciones clínicas, y suelen desaparecer después de 60 a 120 días.² Los anticuerpos IgG alcanzan títulos elevados durante la convalecencia, persisten indefinidamente y confieren inmunidad.

Virus de la hepatitis B

El virus de la hepatitis B (también llamado partícula Dane) tiene un diámetro total de 42 nm y consiste en un núcleo central de 28 nm rodeado por una cubierta proteica. El núcleo contiene proteínas, un ADN circular de cadena doble y una ADN polimerasa [ver figura 1 y tabla 2].³ Estudios de anticuerpos por inmunofluorescencia han mostrado núcleos de virus de la hepatitis B en los hepatocitos infectados; aparentemente el núcleo se desplaza desde el núcleo celular hasta el citoplasma, en donde adquiere su capa protectora y se convierte en el virus completo. El virus de la hepatitis B puede encontrarse en el suero de casi todos los enfermos en etapas tempranas de la hepatitis B aguda.

Figura 1
Virus de la hepatitis B

Tabla 2 Características del virus de la hepatitis B, esferas y filamentos			
	Morfología	Composición	Significado
Virus de la hepatitis B	Núcleo de 28 nm de diámetro; envoltura proteica superficial de 14 nm de diámetro	El núcleo contiene proteína, ADN circular de doble cadena, ADN polimerasa y AgHB _C ; la capa externa contiene pre-S1, pre-S2 y polipéptidos S(P24) en sus formas glucosilada y no glucosilada; es posible que las proteínas pre-S1 y pre-S2 faciliten la unión del virión de la hepatitis B a la membrana del hepatocito	Virus infeccioso
Esferas y filamentos	Ambos con diámetro de 22 nm	Ambas estan formada de pre-S1, pre-S2 y polipéptidos S(P24) en sus formas glucosilada y no glucosilada, algunos lípidos y proteína sérica adherente ; el polipéptido S(P24) es el principal componente del AgHB _S	Proteínas virales producidas en exceso; son la fuente principal de AgHB _S en el suero

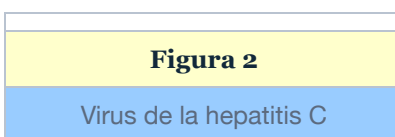
Dos partículas adicionales aparecen en el citoplasma de los hepatocitos y en el suero de los pacientes con hepatitis B: una esfera con un diámetro de 22 nm y un tratamiento en forma de bastón de las mismas dimensiones. Estas partículas se encuentran en casi todos los pacientes con hepatitis B en el momento del comienzo de la ictericia. La cubierta superficial del virión de la hepatitis B, las esferas y los filamentos están formados de polipéptidos pre-S1, pre-S2 y S (P24) en sus formas glucosiladas y no glucosiladas. El

polipéptido S (P24) es la principal proteína del antígeno de superficie de la hepatitis B (AgHB_s). Es probable que la adhesión del virus a las membranas plasmáticas del hepatocito, mediada por la proteína pre-S1 y posiblemente por la proteína pre-S2, sea el primer paso en la infección del hígado.⁴

El antígeno de superficie de la hepatitis B tiene cinco subtipos principales de determinantes: a, d, y, y r.⁵ En ocasiones se han encontrado otros determinantes. Todos los sueros AgHB_s positivos contienen el determinante a; los de y, así como los w y r son mutuamente excluyentes. Por lo tanto, existen cuatro patrones posibles de subtipos; adw, ayw, adr y ayr; los tres primeros son frecuentes, el último es raro. Se han realizado muchos intentos para correlacionar el subtipo con la evolución clínica; sin embargo, parece que su presencia está más acorde con las diferentes distribuciones geográficas del virus de la hepatitis B que con el grado de virulencia. El subtipo adw es el más frecuente en Europa y el continente americano; el adr prevalece en la mayor parte del Lejano Oriente.

Virus de la hepatitis C

El virus de la hepatitis C es un virus ARN de cadena única y sentido positivo de aproximadamente 9.4 kb de longitud y que es responsable de la mayor parte de los casos de hepatitis no-A no-B.^{6,7} Se relaciona principalmente con los pestivirus y los favivirus y se cree que es un género diferente dentro de la familia Flaviviridae. Las proteínas estructurales se codifican en el extremo 5, que tiene un alto grado de conservación [*ver figura 2*]. A continuación se localizan el núcleo del VHC, las proteínas de cubierta y cuatro proteínas no estructurales localizadas en el extremo 3. Con base en el análisis de la secuencia de ácidos nucleicos, se han identificado en todo el mundo por lo menos nueve genotipos principales y 30 subgrupos. Los genotipos del VHC se dividen en tipos (1,2,3, etc.) y subtipos (1a, 1b, 2a, etc.). Los genotipos específicos del VHC pueden tener diferentes evoluciones clínicas o respuestas ante el tratamiento con interferón (v.gr., los tipos 2 y 3 responden mejor al tratamiento que el tipo 1). En los Estados Unidos el genotipo 1 es el más común, correspondiendo a alrededor del 70 por ciento de los casos. El genotipo 2 causa alrededor del 15 por ciento de los casos, y el genotipo 3 el cinco por ciento. Otros genotipos no son comunes en los Estados Unidos. Se ha observado coinfección con más de un genotipo, en especial en hemofílicos con exposición repetida al VHC.³ El VHC también existe como un espectro de secuencias relacionadas en forma estrecha (llamado cuasiespecie) semejante a una secuencia genómica dominante. Esta heterogeneidad genética es más común cuando la duración de la infección es mayor y puede asociarse con peor respuesta al tratamiento con interferón.



Virus de la hepatitis D

El virus de la hepatitis D, o agente delta, es un virus ARN de una sola cadena circular y de polaridad negativa, que requiere la presencia de una infección por el virus de la hepatitis B para manifestarse.⁹ El virus es más pequeño que ningún otro virus animal conocido y tiene cierta semejanza con los virus de las plantas conocidos como viroides.¹⁰ Este virus circula en la sangre asociado con el antígeno de la hepatitis D, el genoma ARN y una cubierta externa compuesta de AgHB_s. Aunque el antígeno de la hepatitis D, el virus ARN y los anticuerpos IgM contra el virus de la hepatitis D (anti-VHD) pueden encontrarse en el plasma de pacientes infectados, el único marcador serológico comercialmente disponible para esta infección es el llamado anticuerpo total o de IgG contra el antígeno de la hepatitis D (anti-VHD). Este anticuerpo se determina por inmunoanálisis enzimático. Cuando los anti-VHD están presente en el suero, los marcadores del virus de la hepatitis B, como el antígeno e de la hepatitis B (AgHB_e), el ADN del VHB y la ADN polimerasa suelen estar ausentes. Si bien la infección por hepatitis D tiene una distribución universal, es más frecuente en los países mediterráneos, Medio Oriente y norte de África. El virus es responsable de las epidemias de hepatitis fulminante en América del Sur. Esta infección es poco frecuente en los Estados Unidos y norte de Europa, excepto en los adictos a drogas intravenosas y los sujetos expuestos a productos sanguíneos contaminados. La infección por hepatitis D tampoco es frecuente en el sureste de Asia y China, áreas donde la hepatitis B es común. La vacunación eficaz de la hepatitis B prevendrá la infección por hepatitis D.

Virus de la hepatitis E

El virus de la hepatitis E es un ARN virus de una sola cadena de sentido positivo de alrededor de 7.5 kb que causa una hepatitis no-A no-B de transmisión enteral.¹¹ El virus ya ha sido clonado y el diagnóstico de esta infección puede hacerse con facilidad por identificación serológica de anticuerpos anti-VHE (no disponibles aún en forma comercial en los Estados Unidos). El VHE ha sido identificado por microscopía inmunoelectrónica en las heces de pacientes con hepatitis E aguda.^{12,13} Se ha observado variación en las cepas de diferentes partes del mundo (v.gr., las cepas de VHE B o Burma y las M o México tienen una similitud en secuencias de solo el 76 por ciento). La hepatitis E aguda se observa en los países en desarrollo, y se han diagnosticado casos esporádicos en los Estados Unidos en viajeros que regresan de áreas endémicas.

Virus de la hepatitis F y G

Alrededor del cinco al 20 por ciento de los casos de hepatitis aguda y crónica no se explican por los cinco virus de hepatitis conocidos y se ha supuesto que son causados por agentes no A-E. Un nuevo virus se ha denominado tentativamente virus de la hepatitis F (VHF) porque se identificó en los extractos de heces de pacientes franceses con hepatitis no A-E, y también se ha transmitido a monos rhesus.¹⁴ El agente parece tener 27 a 37 nm de diámetro y contiene una doble cadena de ADN de aproximadamente 20 kb. Se requiere confirmación de esta observación y una mejor caracterización del virus y de la enfermedad asociada antes de que se establezca que el VHF causa hepatitis clásica.

También se ha identificado un virus de la hepatitis G (VHG) como una coinfección en pacientes con

infección por VHC y en individuos con hepatitis no A-E.¹⁵ El VHG parece ser semejante o incluso idéntico al virus GB (VGB), que recientemente fue clonado.^{16,17} Dos virus, el VGB-A y el VGB-B parecen ser virus no humanos que son contaminantes en el suero humano por tamarines, y un tercer virus, el VGB-C es un virus humano muy relacionado en su genotipo al VHG.

EPIDEMIOLOGIA

Dado que sus pronósticos son muy diferentes, es de gran importancia tener siempre en cuenta los aspectos epidemiológicos de las distintas formas de hepatitis viral (A, B, C, D y E) y los estudios especiales que nos permiten diferenciar entre unas y otras [*ver tablas I y 3*].¹⁸ En la hepatitis tipo A, el virus se excreta de 14 a 21 días antes de la aparición de la ictericia. Aunque el paciente puede continuar diseminándolo durante las primeras dos semanas de la enfermedad, deja de ser infeccioso a los 21 días del inicio de la enfermedad. Sin embargo, el virus puede detectarse en las heces si el paciente sufre una recaída.¹⁹ La hepatitis A se transmite por medio de alimentos que han sido contaminados por las manos sucias (con heces) de sujetos infectados. Esta enfermedad es muy contagiosa; la transmisión entre miembros de una familia es muy frecuente, y se han descrito varias epidemias que se iniciaron a partir de un solo enfermo.²⁰ Asimismo, se ha informado de brotes de hepatitis A en guarderías; los niños de uno a dos años de edad son los que se infectan con mayor frecuencia. La enfermedad se extiende entre los empleados de estos centros, los contactos domésticos y los familiares cercanos de los niños con una frecuencia alarmante.²¹ Han ocurrido varias epidemias de hepatitis A, en las cuales la fuente de origen fueron mariscos contaminados con agua de drenaje.²² Este tipo de hepatitis constituye una de las infecciones intestinales de transmisión sexual entre varones homosexuales.⁷³ La hepatitis A también es frecuente entre adictos a drogas intravenosas, pero el mecanismo de transmisión es incierto.²⁴ La viremia ocurre entre uno y 25 días antes de la aparición de los síntomas, a pesar de lo cual la transmisión por el suero o productos sanguíneos ocurre rara vez. Los individuos que han sufrido una hepatitis tipo A desarrollan inmunidad a la enfermedad (casi la mitad de los habitantes de los EUA tiene niveles altos de anticuerpos contra el virus de la hepatitis A.²⁵ Se desconoce la existencia de algún reservorio humano o no humano para el virus de la hepatitis A.

Tabla 3 Características de la hepatitis viral aguda tipo A, tipo B, tipo C, tipo D y tipo E

	<i>Tipo A</i>	<i>Tipo B</i>	<i>Tipo C</i>	<i>Tipo D</i>	<i>Tipo E</i>
Forma de transmisión	Fecal-oral; mariscos contaminados con agua de alcantarillado	Percutánea, venérea	Percutánea y en la comunidad	Percutánea	Fecal-oral
Periodo de incubación (días)	20-37(15-49)*	60-110(25-160)*	35-70(21-84)*	Comparable al de la hepatitis B	10-56
Resultado de las determinaciones de anticuerpos y antígenos en suero	Desarrollo de anticuerpos IgM en la fase temprana e IgG en la convalecencia	El antígeno (AgHB _s) y el anticuerpo (antiHB _c) aparecen tempranamente y persisten en portadores	Aparecen anti-VHC en seis semanas a nueve meses	Los anti-VHD aparecen tardíamente y tienen corta duración	Se detectan anticuerpos 1gM en los primeros 26 días de iniciada la ictericia; los anticuerpos 1gG persisten en forma indefinida
Inmunidad	45% de la población tiene anticuepos contra la hepatitis A en el suero y probablemente sea inmune	5 a 15 % de la población tiene anti-HB _s	Desconocida	Los pacientes inmunes a la hepatitis B también están protegidos contra la hepatitis D	Desconocida
Frecuencia	Está aumentando la frecuencia en adultos	Está aumentando en los Estados Unidos	80%-90% de las hepatitis postransfusionales, 12%-25% de las hepatitis esporádicas	Poco frecuente en los Estados Unidos, pero frecuente en los adictos a drogas que utilizan la vía intravenosa	Rara en los Estados Unidos
Evolución	No evoluciona a hepatopatía crónica	5% a 10% de los adultos y 80 a 90% de los niños desarrollan hepatopatía crónica	70%-90% desarrollan hepatopatía crónica	>95% en la resolución de la coinfección de la hepatitis D y la hepatitis B	No evoluciona a hepatopatía crónica

				aguda; infección crónica frecuente si coexiste infección de hepatitis D en portadores crónicos de hepatitis B	
Prevención de la enfermedad después de la exposición	Concentrado de g-globulina (0.02 ml/kg); disminuye de 7 a 8 veces la incidencia de la enfermedad	La inmunoglobulina y la vacuna de la hepatitis B previenen la enfermedad clínica en adultos y el estado de portador en lactantes	La eficacia de la g-globulina concentrada es dudosa	Desconocida	Dudosa
Índice de mortalidad	0-0.2% con hepatitis fulminante	0.3-1.5%	Incierto, puede ser semejante a la mortalidad de la hepatitis B	2-20% para la hepatitis icterica aguda	1 a 2%; puede ser hasta del 10% - 15% en las mujeres embarazadas
* Límite habitual; entre paréntesis aparecen los límites máximos.					

La hepatitis B se transmite básicamente a través de la inoculación percutánea con productos serológicos o sanguíneos infectados. El AgHB_s Y el ADN del VHB pueden detectarse en muchas otras secreciones corporales,^{26,27} aun que se desconoce la importancia que esto tiene en el proceso de diseminación de la enfermedad. La forma más común de transmisión de la hepatitis B en varones homosexuales puede ser el contacto oral o genital con lesiones hemorrágicas asintomáticas de la mucosa rectal.²⁸ La hepatitis B también puede ser transmitida de la madre embarazada portadora al neonato. Un porcentaje significativo de la población tiene anticuerpos contra el AgHB (anti-HB_s).²⁵ La prevalencia varía entre las diversas subpoblaciones: los caucásicos de clase media tienen una prevalencia del 5 por ciento, los afroamericanos de clase media, del 12 por ciento, los afroamericanos de clase baja, del 24 por ciento, los chino-americanos, del 37 por ciento, y los varones blancos homosexuales, del 48 por ciento. La presencia de este anticuerpo indica inmunidad para la hepatitis B.

Antes de la existencia de pruebas que permitieran detectar el VHC y, por tanto, eliminarlo de las unidades de sangre, el VHC causaba la gran mayoría de los casos de hepatitis postransfusional.^{29,30} En la

actualidad el porcentaje de transmisión del VHC por transfusiones ha disminuido, y el VHC es responsable de sólo alrededor de cuatro por ciento de los casos de hepatitis relacionada con transfusiones.³¹ El riesgo de hepatitis C postransfusional es de alrededor de tres casos por 10,000 unidades de sangre transfundida.³² Este virus es responsable de más del 80 por ciento de todos los casos de hepatitis no-A no-B, que a su vez constituyen la cuarta parte de los casos de hepatitis viral aguda en los Estados Unidos.³³

El virus de la hepatitis C se transmite por vía parenteral (v.gr., transfusiones, abuso de drogas intravenosas, exposición ocupacional a sangre o derivados de sangre). Se ha calculado que el riesgo de transmisión por un solo incidente de punción con una aguja es de alrededor de cuatro a 10 por ciento.³⁴ Muchos casos de hepatitis C se adquieren en la comunidad. Entre los factores de riesgo probables están la exposición en el hogar, el contacto sexual y los compañeros sexuales múltiples.³¹ Un estudio no logró demostrar la transmisión del virus a los familiares o contactos sexuales de pacientes adultos.³⁵ Otro estudio indicó que la transmisión heterosexual de la hepatitis C es muy poco frecuente: sólo uno de 41 compañeros sexuales sin otros factores de riesgo tuvo evidencia de infección.³⁶ La prevalencia de la infección entre las compañeras sexuales de varones hemofílicos con anticuerpos positivos es de 2.7 por ciento, lo que confirma la ineficacia de la transmisión heterosexual de este virus.³⁷ Dos trabajos adicionales confirman que la transmisión sexual del virus es poco frecuente y destacan la importancia de la exposición parenteral, en especial entre los adictos a drogas intravenosas.^{38,39} Una explicación posible para la escasa transmisión sexual y familiar se basa en la ausencia de ARN del VHC en las secreciones de los pacientes infectados.⁴⁰ Existe controversia en relación con la transmisión vertical del VHC. Aunque se ha detectado ARN de VHC en infantes nacidos de madres infectadas por VHC,⁴¹ otros reportes ponen en duda esta forma de transmisión. En un estudio realizado en Suecia, existió solo un caso de transmisión aparente de madre a hijo entre 14 madres y 21 infantes.⁴² En un trabajo realizado en Estados Unidos, no se encontraron evidencias de transmisión vertical entre 23 madres y 24 niños.⁴³ En muchos de los casos de infección adquirida en la comunidad no se detectan factores de riesgo.

El anticuerpo contra el virus de la hepatitis C se encuentra en el 0.5 por ciento de los donadores de sangre que tienen concentraciones normales de aminotransferasas.²⁹ Debe suponerse que los individuos que tengan anticuerpos que den portar la infección. Es necesario enfatizar que en el 10 por ciento de los casos la infección por VHC puede establecerse solamente determinando el ARN del VHC o los anticuerpos totales contra el antígeno del VHC.³¹ Existen pocas evidencias de que la presencia de anticuerpos contra el VHC confiera inmunidad ante una nueva infección.⁴⁴

Los receptores de órganos provenientes de donadores con anticuerpos contra VHC tienen una gran probabilidad de infectarse.⁴⁵ Algunos investigadores han propuesto que si la condición médica del receptor no permite otras opciones, se considere el uso de un órgano de donador infectado.⁴⁶ Este aspecto requiere de un mayor análisis.

El riesgo de desarrollar hepatitis postransfusional varía notablemente en función del producto sanguíneo

que vaya a ser utilizado. La albúmina y la inmunoglobulina sérica parecen estar libres de riesgo, pero el plasma combinado con concentrados del factor protrombina puede contener cantidades patógenas del virus.⁴⁷ Desgraciadamente, el riesgo no parece disminuir con el uso de eritrocitos lavados, congelados o de donadores seleccionados.⁴⁸

La hepatitis D se presenta sólo en pacientes con hepatitis B y se trasmite por vía percutánea. La infección simultánea por los virus de la hepatitis B y D puede producir hepatitis aguda más grave que la causada sólo por el VHB.^{49,50}

La hepatitis E es una causa frecuente de grandes epidemias de hepatitis viral aguda en países en desarrollo. Esta enfermedad se caracteriza por presentarse en adultos y tiene una mortalidad muy alta en mujeres embarazadas.¹² Se han estudiado dos epidemias que se presentaron en comunidades rurales de México.¹³ En ambas la tasa de ataque agudo fue alta, durante un periodo de cuatro meses se desarrolló ictericia en más del cinco por ciento de la población local. La infección por hepatitis E también se ha observado en inmigrantes a los Estados Unidos⁵¹ y entre personas que viajan a México y a la India subcontinental.⁵²

MANIFESTACIONES CLINICAS

Signos y síntomas

La hepatitis viral puede presentarse de forma súbita o gradual. Los síntomas son muy variables [*ver tabla 4*].⁵³ Los datos iniciales más frecuentes son fatiga, astenia, somnolencia, anorexia, náusea y coluria. El vómito persistente puede causar deshidratación. Normalmente hay febrícula, los calosfríos son raros. Puede haber dolor franco localizado en el cuadrante superior derecho del abdomen, pero lo más común es que existan molestias abdominales vagas. El prurito también es frecuente, pero rara vez llega a ser intenso. Un reducido número de casos presenta diarrea. Cerca de la mitad de los pacientes tienen mialgias o artralgias, y algunos llegan a tener artritis aguda con dolor local, rubor, edema e incluso derrames. La sintomatología articular generalmente se relaciona con infección por virus tipo B y E. Muchos de estos síntomas desaparecen cuando comienza la ictericia o poco después. En algunos casos raros de hepatitis severa puede haber confusión, estupor e incluso coma. Estos enfermos también presentan hedor hepático y asterixis.

Tabla 4 Incidencia de síntomas en la hepatitis viral aguda

<i>Síntoma</i>	<i>Porcentaje de pacientes</i>
Coluria	94
Fatiga	91
Anorexia	90
Náusea	87
Fiebre	76
Vómito	71
Cefalea	70
Molestias abdominales	62
Acolia	52
Mialgias	52
Somnolencia	49
Irritabilidad	43
Prurito	42
Diarrea	25
Artralgias	21

Tanto las escleróticas como la piel suelen encontrarse ictericas. El hígado frecuentemente está aumentado de tamaño y muy doloroso. El bazo llega a ser palpable en alrededor del 10 por ciento de los pacientes. La aparición de asterixis, edemaperiférico importante o ascitis implicaque el proceso es severo y sugiere un mal pronóstico.⁵⁴

ESTUDIOS DE LABORATORIO

La mayoría de los pacientes tiene anemia leve y linfocitosis relativa. El recuento de leucocitos es habitualmente normal, pero puede ser mayor a 12,000/mm³. La bilirrubina sélica no suele rebasar los 15 a 20 mg/dl; niveles por encima de 30 mg/dl implican un padecimiento severo o la asociación de hemólisis. Tanto la aspartato aminotransferasa (AST) como la alanino aminotransferasa (ALT) sélicas, se elevan de siete a 14 días antes de la aparición de la ictericia, empezando a disminuir poco tiempo después de que esto ocurra. El grado de elevación no siempre refleja la severidad de la enfermedad, pero los niveles inferiores a 500 UI/L reflejan invariablemente una forma leve de la enfermedad.

La fosfatasa alcalina también tiende a elevarse un poco, y lo hace en gran proporción en los pocos casos que desarrollan colestasis en las etapas tardías del proceso agudo. Los niveles séricos de gammaglobulinas son normales o ligeramente altos; las concentraciones superiores a 3 g/dl sugieren hepatitis crónica activa, más que hepatitis viral aguda. Los niveles séricos de albúmina y el tiempo de protrombina reflejan la capacidad de síntesis hepática y están disminuidos en la hepatitis aguda severa.

ESTUDIOS SEROLOGICOS

Se usan ensayos serológicos para identificar cada tipo de hepatitis viral [ver tabla 1]. El anticuerpo IgM contra el VHA (anti-VHA IgM) aparece pronto y es muy específico para la hepatitis aguda A. Típicamente persiste durante un promedio de tres meses y después es sustituido por anti VHA IgG, que dura durante toda la vida y confiere inmunidad para infecciones futuras.

Diversas pruebas son útiles para el médico que atiende a un paciente con hepatitis aguda B [ver tabla 5]. El AgHB_s que se encuentra presente en la superficie del virión de la hepatitis B y en la circulación como esferas y filamentos, puede medirse por un radioinmunoensayo de fase sólida o por un ensayo inmunosorbente ligado a enzimas (ELISA). Aparece en el suero de las personas infectadas en una a dos semanas después de la inyección parenteral del virus infeccioso y puede persistir por meses.⁵⁵ Si el AgHB_s permanece en el suero de la persona por más de seis meses después del episodio agudo es posible que persista en forma indefinida. El anticuerpo contra el AgHB_s suele aparecer en sangre dos a cuatro meses después de un ataque agudo de hepatitis B, en la mayoría de los casos después de que ya no es posible detectar AgHB_s. El anticuerpo contra el antígeno central (anti-HB_c) aparece pronto en la sangre de las personas infectadas y persiste de modo indefinido.⁵⁶ Se encuentran títulos altos de anti-HB IgM en los pacientes con enfermedad aguda, y éste puede ser el único marcador de la hepatitis aguda B si ya no es posible detectar el AgHB_s. La detección del AgHB_c, una proteína soluble derivada de la partícula central, correlaciona con la presencia de ADN de VHB y polimerasa de ADN e indica que el virus está en fase de replicación activa. El suero positivo para AgHB_c es muy infeccioso.⁵⁷ Una mujer embarazada con AgHB_s positivo tiene más probabilidad de transmitir el VHB a su hijo si su sangre contiene también AgHB_c o ADN de VHB. La detección de anticuerpo contra AgHB_c asociado con la ausencia de ADN de VHB evidencia que la replicación viral es mínima y que la sangre es mucho menos infecciosa.

Tabla 5 Pruebas para la infección viral por hepatitis B

<i>Símbolo</i>	<i>Características</i>
AgHB _s	Antígeno de superficie de la hepatitis B: presente en la cubierta superficial del virus de la hepatitis B y en los filamentos y esferas de 22 nm de diámetro; el antígeno de superficie purificado expresado en células levaduriformes se usa en las vacunas recombinantes de la hepatitis B.
Anti-HB _s	Anticuerpos contra el AgHB _s ; presente en la fase de convalecencia e infección aguda de la hepatitis B y después de la vacunación con éxito contra la hepatitis B; la inmunoglobulina anti-hepatitis B obtenida de sueros con niveles altos de este anticuerpo es eficaz en la prevención de la infección por virus B
Anti-HB _c	Anticuerpos contra el núcleo del virus de la hepatitis B: presente en todos los pacientes con cualquier forma de infección de la hepatitis B; la presencia de este anticuerpo en el suero es evidencia de que el paciente ha sido o está infectado con el virus de la hepatitis B
Anti-HB _c IgM	Anticuerpos contra el antígeno del núcleo de la hepatitis B: presente en niveles altos en pacientes con hepatitis B aguda; puede ser el único marcador de infección aguda, cuando no se detecta el AgHB _s
Anti-VHD	Anticuerpos contra el virus de la hepatitis D; marcador serológico de coinfección o sobreinfección por hepatitis D en pacientes con hepatitis B
AgHB _e	Proteína soluble derivada del núcleo del virus de la hepatitis B: refleja la presencia del virus de la hepatitis B circulando en la sangre; el suero positivo para este antígeno es muy infeccioso
Anti-HB _e	El Anti-HB _e aparece semanas o meses después de que el AgHB _e ya no se detectan en la sangre (ni los virus circulantes de la hepatitis B); el suero positivo para este anticuerpo es sustancialmente menos infeccioso.

El ELISA de primera generación para el VHC comenzó a usarse en forma comercial en 1990, y sigue siendo la forma más práctica de diagnosticar la hepatitis aguda y crónica de tipo C.⁵⁸ En 1992 un ELISA anti-VHC de segunda generación sustituyó al ensayo original. Esta prueba emplea múltiples antígenos (c200, que incorporan c33c y c100-3 de las regiones NS3 y NS4 del genoma VHC, y c22-3 de la región central), lo que explica su mayor sensibilidad y especificidad en comparación con la prueba de primera generación (que emplea solo el antígeno c100-3). El estudio suplementario más usado por su especificidad es el ensayo de inmunoblotting recombinante de segunda generación (RIBA-2), que incorpora cuatro antígenos como bandas separadas: c33c, c22-3, c100-3 y 5-1-1. La reacción de dos de las cuatro bandas se considera como una prueba positiva, y la reacción de solo una banda se considera como indeterminada. Se han desarrollado pruebas de ELISA y RIBA de tercera generación, que pronto estarán

disponibles en los Estados Unidos.

La detección de ARN del VHC en el suero puede usarse para establecer la viremia y ha sido muy empleada en el tratamiento de la hepatitis crónica C. El diagnóstico de hepatitis C aguda puede establecerse también pronto en la infección aguda, antes de la aparición de anti-VHC, usando ensayos para ARN de VHC. Por desgracia, aún debe estandarizarse el ARN del VHC en suero y los estudios son costosos. El ARN del VHC en suero puede detectarse por estudios tanto cuantitativos como cualitativos. Los resultados del estudio cuantitativo pueden ser útiles para predecir la respuesta al tratamiento con interferón, ya que los pacientes con niveles más bajos de viremia responden mejor que los que tienen niveles más altos. Por último, en los pacientes con niveles normales de aminotransferasas y un anti-VHC reactivo, la presencia o ausencia de ARN el VHC puede distinguir entre la infección con viremia y la recuperación de una infección previa.

La infección por virus de la hepatitis D se diagnostica por la detección del anti-VHD con AgHB_s. Los pacientes con hepatitis D aguda tendrán AgHB_s con anti-HB_c IgM junto con anti-VHD (i.e., coinfección), mientras que los pacientes con hepatitis crónica B con infección agregada por VHD tendrán anti-HB_c negativo.

La hepatitis E se diagnostica por la detección de anticuerpos contra el VHE (anti-VHE). Este se encuentra en el suero de pacientes tanto con infección aguda como convalescentes. El estudio ha sido ya autorizado en Estados Unidos.

ALTERACIONES EN LA MORFOLOGIA HEPATICA

Los hallazgos típicos en la hepatitis viral aguda son la necrosis punteada de los hepatocitos y una reacción inflamatoria que consiste básicamente en infiltrado linfocitario e histiocitario. Frecuentemente se observan cuerpos acidófilos (hepatocitos necrosados) y tapones biliares. La biopsia efectuada en etapas tardías de la evolución revelará datos de notable regeneración de los hepatocitos (células multinucleadas, formación de rosetas) e histiocitos cargados de pigmento. Aunque es más importante en las regiones pericentrales, la necrosis y la reacción inflamatoria aparecen en todo el parénquima. En la hepatitis severa las zonas necróticas unen los espacios porta entre sí o con las zonas centrales, pudiendo abarcar lóbulos completos (necrosis en puentes).⁵⁴ Los espacios porta contienen una reacción inflamatoria leve o moderada con células mononucleares; la membrana limitante, que marca el espacio porta de las células parenquimatosas, puede estar interrumpida. Ocasionalmente el cuadro que se observa en etapas tardías de una hepatitis viral aguda severa puede ser indistinguible del de una hepatitis crónica activa; en este caso, será la duración de la enfermedad, el examen físico y los resultados de laboratorio los que permitirán establecer la diferencia.

EVOLUCION CLINICA

En la hepatitis es característico que los síntomas aparezcan de una a dos semanas antes de la aparición

de la coluria y la ictericia. A medida que aumenta la ictericia el paciente recupera el apetito y la afección del estado general disminuye. Los niveles séricos de bilirrubina tienden a ir en aumento durante 10 a 14 días, para después disminuir en dos a cuatro semanas. Las aminotransferasas generalmente empiezan a disminuir un poco antes del grado máximo de ictericia, disminuyendo rápidamente a partir de ese momento. Es habitual que el enfermo se empiece a sentir mucho mejor en el momento en que los niveles de bilirrubina han empezado a disminuir. También es habitual que el proceso evolucione sin complicaciones y que la recuperación sea total, restableciéndose la función hepática normal.

Un pequeño porcentaje de pacientes tiene una evolución atípica. La enfermedad puede prolongarse, sobre todo en ancianos o en aquellos infectados por VHB o VHC. La enfermedad puede durar varios meses, pasando hasta un año antes de la recuperación total. Del seis al 15 por ciento de los casos tendrán síntomas recurrentes y deterioro de la función hepática antes de lograr una recuperación total del episodio inicial.⁵⁹ Las recurrencias son generalmente menos severas y duran menos que el episodio inicial. Un pequeño grupo de pacientes tienen una evolución aguda fulminante que les lleva al coma hepático e incluso a la muerte; estas complicaciones parecen ser más frecuentes cuando la hepatitis se debe a infección por VHB o VHE en mujeres embarazadas.⁶⁰ La hepatitis C parece ser poco habitual como causa de enfermedad fulminante.^{61,62} En algunos países se ha asociado a un virus mutante de la hepatitis B, que es incapaz de codificar para el antígeno e, con enfermedad fulminante.^{63,64} Con frecuencia no es posible identificar el virus, lo que origina especulaciones sobre la participación de otros agentes hepatotóxicos (virus mutantes o virus aún no identificados).⁶⁵ Algunos individuos no llegan a recuperarse totalmente del episodio inicial y desarrollan hepatitis crónica. No ocurre hepatitis crónica secundaria a la infección por virus A o E. El cinco a lo por ciento de los casos de hepatitis B evolucionan a la cronicidad, y esto es la regla en la hepatitis por virus C.^{66,67}

Un estudio realizado en Italia encontró que los portadores de AgHB_s asintomáticos y con pruebas de función hepática normales tienen un excelente pronóstico. El riesgo de que se desarrolle carcinoma hepatocelular es bajo, por lo menos durante el periodo de seguimiento promedio de 11 años de este estudio.⁶³ La hepatitis crónica es un problema frecuente en los pacientes con infección por hepatitis C. Un estudio de pacientes seropositivos para anticuerpos contra VHC encontró que el 62 por ciento desarrolló hepatitis crónica durante un periodo de nueve a 48 meses.³¹ La progresión de la hepatitis crónica no se relacionó con factores de riesgo. En las pruebas realizadas 42 a 48 meses después del inicio de la infección por hepatitis C, se detectó ARN de VHC en el suero de 12 de 13 pacientes con hepatitis crónica y en 15 de 15 pacientes cuya hepatitis se había resuelto.³¹ Por lo tanto, parece ser que el VHC es una causa muy importante de enfermedad hepática crónica en los Estados Unidos.

Además, es probable que cuando un individuo se infecta, permanezca como reservorio del virus en forma indefinida, a pesar de que la función hepática sea normal.⁶⁹ Sin embargo, el pronóstico de estas personas no siempre es malo, según lo indicó otro estudio que incluyó a 586 pacientes con hepatitis no-A no-B que fueron vigilados durante un periodo de 18 años: no existió aumento en la mortalidad general después de la hepatitis no-A no-B asociada con transfusiones, pero sí un pequeño aumento en la mortalidad

relacionada con daño hepático.⁷⁰ Estos datos indican que aunque la hepatitis crónica es una complicación frecuente de la hepatitis aguda no-A no-B, el desarrollo subsecuente de cirrosis o de carcinoma hepatocelular es raro, por lo menos durante un periodo de 18 años.⁷¹ Por otro lado, si se desarrolla carcinoma hepatocelular, es muy probable que esté relacionado con cirrosis secundaria a infección por VHC.⁷²

Complicaciones raras y ocasionalmente fatales de la hepatitis aguda incluyen: anemia aplásica, anemia hemolítica, hipoglucemia y poliarteritis. El virus de la hepatitis B parece tener cierta participación en la etiopatogenia del carcinoma hepatocelular primario, probablemente a través de la integración de su ADN al genoma de los hepatocitos del huésped.⁷³ Al parecer, el riesgo es mayor si la infección ocurrió a edad muy temprana o cuando existe también hepatopatía crónica.

TRATAMIENTO

Aunque se han recomendado una gran variedad de medidas terapéuticas para la hepatitis viral, es poco probable que alguna de ellas llegue a modificar la evolución de la enfermedad. Cuando el paciente se siente mal es razonable reducir la actividad física a un nivel tolerable; en algunos casos esto implicará reposo en cama en las etapas tempranas de la enfermedad. No está justificado limitar la actividad una vez que el enfermo se siente mejor. Dos estudios controlados, realizados en grupos grandes de individuos jóvenes en servicio militar que presentaron hepatitis viral, han aportado datos convincentes de que la actividad física durante el periodo de recuperación, incluso si es intensa, no ocasiona una mayor incidencia de recaídas o de evolución a la cronicidad.^{59,74}

Aunque no es indispensable para el proceso de recuperación, la dieta hipercalórica (más de 3,000 calorías por día) puede acortar unos cuantos días la duración de una hepatitis viral aguda.⁵⁹ Por desgracia, esta dieta rara vez es tolerada por pacientes con anorexia y náusea. Tampoco se ha demostrado que la dieta baja en grasas sea benéfica. Los pacientes deben ser motivados para que coman lo más posible. Ocasionalmente la náusea y el vómito son tan intensos que se hace necesaria la hospitalización y el aporte de líquidos y electrolitos por vía intravenosa. Aunque no se ha demostrado que el alcohol afecte en forma negativa la evolución de la hepatitis viral aguda, se recomienda la abstinencia durante las primeras fases. La ingesta alcohólica moderada no está contraindicada una vez que el enfermo se ha recuperado de un episodio agudo.

En aquellos pacientes con hepatitis viral aguda grave que se acompaña de encefalopatía se han recomendado múltiples medidas terapéuticas, ninguna de las cuales parece ser claramente efectiva. Entre las medidas utilizadas se incluyen: esteroides, μ -globulina hiperinmune (anti-HB_s), análogos ceto de aminoácidos esenciales, aminoácidos de cadena ramificada, antagonistas de los receptores H₂, exsanguinotransfusiones, perfusión hepática animal, hígados artificiales y trasplante de hígado. En estudios controlados se ha demostrado que ni los esteroides,⁷⁵ ni la cimetidina,⁷⁶ la gama-globulina hiperinmune,⁷⁷ o la exsanguinotransfusión⁷⁸ tienen efectos benéficos en la evolución de la hepatitis aguda. La cimetidina disminuye la incidencia de hemorragias gastrointestinales, pero sin alterar las

cifras de mortalidad.⁷⁶ Los esteroides merecen una mención especial, ya que han sido utilizados con frecuencia y están fácilmente disponibles. Hay cuatro estudios controlados en los que se demuestra que los esteroides no son mejores que el placebo en la hepatitis viral severa;^{75,79-81} por ello, y ante sus posibles efectos negativos, dichos medicamentos deben evitarse en esta enfermedad. Aunque no existen estudios controlados completos, el trasplante hepático puede mejorar la supervivencia en pacientes con hepatitis viral aguda severa y encefalopatía hepática grado IV.⁸²

El tratamiento de los enfermos con encefalopatía debe ser conservador y basarse en medidas de sostén. Debe vigilarse la aparición de infecciones bacterianas, que en su caso deben tratarse con antibióticos adecuados. Los trastornos hemorrágicos requerirán de los factores de coagulación apropiados (plasma fresco congelado, plaquetas o ambos) y de transfusiones. La existencia de alteraciones importantes en la coagulación sin evidencia de hemorragia no justifica la administración de grandes cantidades de plasma, ya que ello puede producir insuficiencia cardíaca congestiva. La encefalopatía deberá tratarse con lactulosa (30 ml cada 4 horas) por vía oral. Sin embargo, existen pocas evidencias de que la encefalopatía aguda mejore con el tratamiento.

PREVENCIÓN

La prevención de la hepatitis viral incluye evitar la exposición al virus, la inmunización pasiva usando globulinas y la inmunización activa con vacunas específicas.

Inmunización pasiva

Los concentrados de gama -globulina administrados por vía intramuscular disminuyen de siete a ocho veces la incidencia de hepatitis A clínica. El Servicio de Salud Pública de los EUA recomienda que se administren 0.02 ml/kg a los contactos lo más pronto posible después de la exposición a un caso confirmado de hepatitis A.⁸³ El efecto protector no surte efecto cuando la administración se lleva a cabo más de dos semanas después del contacto. La dosis habitual para adultos es de 2.0 ml; para niños que pesen hasta 25 kg, de 0.5 ml, y para niños entre 25 y 50 kg, de 1.0 ml. Deben aplicarse concentrados de gama -globulina a todas aquellas personas que compartan habitación domiciliaria u hospitalaria con un portador de hepatitis A. También debe administrarse al personal y a los niños de guarderías donde se identifiquen casos de hepatitis A. Cuando se detecta hepatitis A en personas que manipulan alimentos, deberá aplicarse la inmunoglobulina sérica a los compañeros de trabajo, y considerarse su aplicación a los clientes de los establecimientos que expenden alimentos, siempre y cuando éstos sean identificados y tratados dentro de las dos primeras semanas de la exposición. No hay necesidad de administrar la globulina a todos los contactos escolares o laborales, a menos que haya evidencia clara de diseminación; sin embargo, es probable que los compañeros de juegos y escolares más cercanos sí deban ser inmunizados. Los viajeros a países en desarrollo tienen riesgo de adquirir la hepatitis A, sobre todo aquellos que planean residir o realizar visitas prolongadas en zonas con malas condiciones sanitarias. Una sola dosis de 0.02 mg/kg de globulina inmune protegerá a estos individuos durante más de dos meses. La dosis de 0.06 ml/kg conferirá protección durante cinco meses.⁸³

Los concentrados de gama -globulina contienen niveles bajos de anti-HB_s (aproximadamente 1:100 por radioinmunoensayo), mientras que la inmunoglobulina anti-hepatitis B tiene niveles de anti-MB superiores a 1:100,000. Cuando una persona resulte expuesta a una fuente conocida de hepatitis B (sujetos con suero AgHB_s positivo) deberá administrarse inmunoglobulina anti-hepatitis B (0.06 ml/kg) y la vacuna de la hepatitis B antes de 24 horas.^{55,83} Cuando se desconocen los niveles de AgHB en el sujeto infectante, la primera dosis de la vacuna de la hepatitis B debe administrarse de inmediato y completar la serie recomendada. Si se demuestra más adelante que la fuente de contagio es positiva a AgHB deberá aplicarse la inmunoglobulina contra la hepatitis B (0.06 ml/kg) en los primeros siete días después de la exposición. Los recién nacidos de madres con AgHB positivo deben recibir 0.5 ml de la inmunoglobulina contra la hepatitis B por vía intramuscular y 0.5 ml de la vacuna de la hepatitis B por vía intramuscular, aplicada en puntos diferentes, en las primeras 12 horas después del nacimiento.

La profilaxis contra la hepatitis C es más complicada. Aparentemente, la administración de concentrados de gama globulina disminuye la incidencia de la hepatitis postransfusional,⁸⁴ pero se desconoce si tiene el mismo efecto en contactos domiciliarios o casuales. Parece razonable administrar 0.06 ml/kg de concentrado de gama globulina cuando haya posibilidades de infección (v.gr., después de la punción con agujas o de tener relaciones sexuales con una persona infectada).

El valor de la gama-globulina concentrada en la prevención de la hepatitis E es incierto.⁸⁵

Inmunización activa

Actualmente se cuenta con dos vacunas contra la hepatitis B obtenidas por técnicas de ADN recombinante (Recomhivax HB, Merck & Co y Engerix-B, SmithKline Beecham Biologicals). Estas vacunas han sustituido a la vacuna original derivada del plasma y ambas son muy eficaces para inducir la formación de anticuerpos contra la hepatitis B y prevenir dicha infección en lactantes, niños y personas adultas. Las instrucciones del envase de las dos vacunas ofrecen varias opciones de dosis y frecuencia de inyección. Desde la introducción de la vacuna contra la hepatitis B en 1982, ésta se ha administrado con seguridad a millones de personas en riesgo. La reacción adversa más frecuente es el dolor en el punto de inyección; las reacciones adversas graves son raras.

Las vacunas se administran en tres dosis intramusculares en el músculo deltoides en niños y adultos y en la cara anterolateral del muslo en recién nacidos y lactantes. Se han observado respuestas subóptimas cuando la vacuna se inyecta en la región glútea.⁸⁶ La segunda dosis se administra un mes después de la primera y la tercera seis meses después de la primera dosis. En adultos normales, cada dosis consiste en 10 a 20 mg de AgHB; en pacientes sometidos a hemodiálisis y en individuos inmunosuprimidos, la dosis es de 40 mg; y en niños menores de 10 años, de 2.5 a 10 mg. La vacuna debe administrarse a todos los grupos en riesgo de adquirir hepatitis B: personal hospitalario y todos los trabajadores de la salud que estén en contacto frecuente con productos sanguíneos, pacientes y personal de instituciones que atienden a personas con retraso mental, enfermos en hemodiálisis, varones homosexuales activos, adictos a

drogas parenterales, receptores de diferentes productos sanguíneos, contactos de portadores de hepatitis B, recién nacidos de madres con AgHB_s positivo, poblaciones especiales con alto riesgo (como inmigrantes de áreas altamente endémicas) y presos. La vacunación también debe considerarse en los viajeros que proyectan residir en zonas con incidencia elevada de infección endémica por el VHB.

Cerca del tres a cuatro por ciento de los individuos sanos desarrollan cantidades bajas de anticuerpos tras la aplicación de la vacuna. Al parecer estos individuos carecen de un gen de la respuesta inmune en el complejo principal de histocompatibilidad (CPH) relacionado con la capacidad de desarrollar la respuesta inmune y la formación de anticuerpos contra AgHB_s.⁸⁷ La vacunación repetida induce la formación de niveles protectores de anticuerpos en menos del 50 por ciento de estos individuos.⁸⁸ Las personas que no responden a la vacunación y que más tarde desarrollan hepatitis B no presentan una evolución clínica atípica. Los niveles de anticuerpos contra AgHB disminuyen en forma gradual en los pacientes vacunados con éxito, y después de cinco años desaparecen los niveles protectores en el 20 al 30 por ciento de estos individuos.⁸⁹ Estas personas responderán de inmediato a una dosis de refuerzo, pero no se ha determinado la necesidad de aplicarla sistemática mente.⁹⁰ La hepatitis B puede presentarse en algunos individuos cuando los niveles de anticuerpos descienden a niveles bajos, pero la infección es invariablemente asintomática y suele detectarse sólo por la presencia de anticuerpos contra el antígeno del núcleo.

La vacuna no es útil en los portadores del virus de la hepatitis B y resulta innecesaria en los que ya son inmunes a la hepatitis B; sin embargo, en estos grupos no produce efectos adversos. Por lo tanto, la decisión de detectar los individuos propensos a desarrollar hepatitis B antes de la vacunación se basa principalmente en los costos relativos de los dos procedimientos. En términos generales, si la prevalencia esperada de individuos inmunes en una población en particular es elevada (v.gr., > 20 por ciento) y el costo del escrutinio es bajo (v.gr., < 30 dólares por persona), debe realizarse la detección. La selección del tipo de anticuerpos (anti-HB_s o anti-AgHB_c) para el escrutinio representa un problema. El anti-HB_c proporciona datos concluyentes de infección por el virus de la hepatitis B, pero no permite distinguir entre portadores y no portadores de hepatitis B. Por lo general, el anti-HB_s no está presente en los portadores de AgHB_s, pero su presencia no necesariamente indica que existe inmunidad contra la hepatitis B.

Varios estudios han identificado individuos con títulos bajos de anti-HB_s en el suero, pero que no poseen anti HB_c.^{91,92} Estos títulos bajos corresponden sobre todo a anticuerpos IgM, que pudieran no ser inmunoprotectores.^{92,93} Por lo tanto, cuando se utiliza el anti-HB_s como prueba de escrutinio, debe considerarse que sólo aquellos títulos de 10 o más unidades en una muestra de radioinmunoanálisis (RIA) o una prueba de inmunoanálisis enzimático positiva constituyen evidencia de inmunidad.

Por desgracia, la incidencia de hepatitis B parece estar aumentando en los Estados Unidos, a pesar de la disponibilidad de vacunas eficaces. El aumento en la incidencia de hepatitis B ha originado que el Comité de Sugerencias para la Inmunización de los CDC, la Academia Americana de Pediatría y la Academia

Americana de Medicina Familiar recomiendan la inmunización de todos los niños contra la hepatitis B.⁹⁴ Debido a que transcurrirán por lo menos 10 años hasta que esta práctica tenga un impacto en la incidencia de hepatitis B, es importante seguir identificando e inmunizando a los adultos con riesgo alto de infección.

Se han intentado varios enfoques diferentes para el desarrollo de la inmunización activa contra el VHA. El más útil a la fecha ha sido la preparación de una vacuna inactivada contra la hepatitis A después de la adaptación de la cepa HM 175 del VHA a la MRC-5 (línea celular diploide humana). El VHA se extrae de las células, se purifica en diversos pasos y se inactiva con formaldehído. Esta vacuna inactivada contra la hepatitis A muy inmunogénica (Havrix, SmithKline Beecham Biologicals) ha estado disponible fuera de Estados Unidos desde enero de 1992 y es de gran eficacia. Otros enfoques para la vacunación, incluyendo una vacuna de virus vivos adenuados y otra recombinante, han tenido un desarrollo más lento por diversos problemas técnicos.

En Tailandia se llevó a cabo un estudio extenso sobre eficacia en el que se demostró protección contra la hepatitis A.⁹⁵ Se vacunó a un total de 40,119 niños de uno a 16 años de edad con Havrix (a dosis pediátrica de 360 U El [unidades ELISA], que es la mitad de la dosis del adulto) o una vacuna control contra la hepatitis B [Engerix B, a dosis pediátrica de 0.5ml o 10 mg). El estudio fue aleatorio, controlado y doble ciego, y las vacunas se administraron a los 0, 1 y 12 meses. Los sujetos recibieron la vacuna alternativa 18 meses después. Los efectos adversos fueron mínimos. La eficacia de la vacuna contra la hepatitis A fue de 94 por ciento antes de la tercera dosis (mes 12) y de 99 por ciento después de la misma. En un estudio previo, los investigadores evaluaron una vacuna contra la hepatitis A inactivada diferente, elaborada a partir de la cepa viral CR326FÖ.⁹⁶ Estudiaron a 1,037 niños en la parte norte del estado de Nueva York y también encontraron que esta vacuna fue segura y tuvo eficacia del 100 por ciento para prevenir la hepatitis A de 50 a 137 días después de la administración de una sola dosis.

Comparado con la protección tan corta que ofrece la globulina inmune, la vacuna inactivada contra la hepatitis A ofrece protección que dura de cinco a 10 años, y quizá mucho más.⁹⁷ Es claro que la vacuna será útil para prevenir la hepatitis A en personas con riesgo alto de enfermedad, como viajeros e inmigrantes a regiones de endemidad alta. El riesgo de hepatitis A sintomática en viajeros que se quedan en sitios con comodidades de tipo occidental es de tres por 1,000 personas por mes.⁹⁸ Los campistas o personas que viajan a zonas con malas condiciones de higiene tienen un riesgo más alto (20 por 1,000 personas por mes). En viajeros no protegidos de los Estados Unidos, la incidencia de hepatitis A es 10 a 100 veces mayor que la de la fiebre tifoidea y 1,000 veces mayor que la del cólera. Otras personas con riesgo de adquirir hepatitis A son aquellas cuyas ocupaciones se asocian con exposición fecal, manejo de alimentos, cuidados) de niños en guarderías y personal militar. Los trabajadores con riesgo alto de exposición incluyen a los que trabajan con el drenaje, atienden terapias intensivas neonatales, cuidan niños y manejan muestras de laboratorio con VHA. Por último, los pacientes con hepatitis crónica B y otras enfermedades hepáticas crónicas pueden sufrir una enfermedad más severa con la hepatitis A y son candidatos para ser vacunados contra la misma.⁹⁹

Otros virus que causan hepatitis

Hay otros dos virus que ocasionalmente producen hepatitis aguda en los adultos, el virus de Epstein-Barr y el citomegalovirus. El virus de Epstein Barr es un herpesvirus que produce una hepatitis leve acompañada de náusea y vómito, la ictericia ocurre en solamente el 10 al 20 por ciento de los pacientes.¹⁰⁰ Las aminotransferasas séricas se elevan en forma moderada, entre 300 y 500 UI/L. En la mayoría de los casos la hepatitis forma parte del cuadro clínico típico de una mononucleosis infecciosa. Rara vez la insuficiencia hepática es grave y mortal, sobre todo en pacientes inmunosuprimidos.¹⁰¹ El virus parece transmitirse por medio del contacto oral-oral a través de la saliva infectada, pero también puede transmitirse por vía parenteral; el periodo de incubación es de alrededor de 28 días. Asimismo, se encontró que el virus de Epstein-Barr fue responsable de varios casos de hepatitis en una unidad de diálisis.¹⁰² La elevación en los niveles séricos de los anticuerpos antivirales fluorescentes específicos confirma el diagnóstico.

Los citomegalovirus también forman parte de la familia de los herpesvirus y se caracterizan por su ubicuidad. El 80 por ciento de los adultos tiene reactividad para ellos con fijación del complemento sérico. La forma más severa de infección por este virus es la destrucción del sistema nervioso central inmaduro de los neonatos. Los citomegalovirus también pueden producir una infección semejante a la mononucleosis pero sin adenopatía ni afección faringoamigdalina.¹⁰³ La infección hepática puede simular cualquiera de las formas más comunes de hepatitis viral, pero es generalmente leve y no evoluciona a la hepatopatía crónica. El diagnóstico requiere la demostración de viruria por medio de la inoculación de un cultivo apropiado de tejido con orina. Los niveles de hemaglutinación indirecta o de fijación del complemento también aumentan después de la infección aguda. Se han publicado casos de hepatitis viral atribuibles a herpes simple o varicela, habitualmente acompañados de las lesiones dérmicas típicas en paciente inmunosuprimidos.

Hepatitis producida por medicamentos

Hay cientos de fármacos que pueden causar una hepatitis indistinguible de la forma aguda viral. Estas reacciones idiosincráticas a medicamentos son infrecuentes, impredecibles y no dependen de la dosis. El cuadro clínico aparece generalmente dos a seis semanas después de comenzar a administrarlos, pero puede ocurrir de un día a seis meses después. La enfermedad puede desarrollarse a pesar de la suspensión del medicamento; la no interrupción de la administración del fármaco puede causar la muerte del paciente.

Una de las reacciones demostradas de toxicidad hepática por fármacos es la necrosis, que ocurre en uno de cada 9,000 a 10,000 sujetos a los que se les administra halotano.¹⁰⁴ Esta hepatitis es más frecuente en mujeres obesas y en personas que son sometidas por segunda vez a dicho anestésico, y a menudo produce la muerte. El cuadro clínico, caracterizado por fiebre, deterioro del estado general y elevación de las aminotransferasas, aparece de uno a 12 días después de la primera exposición. El inicio puede ser antes cuando ha habido exposiciones múltiples, el tiempo promedio es de tres días. También puede

existir eosinorilia importante, elevación notable de las aminotransferasas y bilirrubinas, así como disminución de los niveles séricos de albúmina y del tiempo de protrombina. Otros fármacos de uso común que pueden causar hepatitis son: isoniácida, metildopa, difenilhidantoína y sulfonamidas. Dado que eventualmente cualquier medicamento puede dañar al hígado en circunstancias especiales, debe considerarse esta posibilidad siempre que se desarrolle una hepatitis poco tiempo después de haberse iniciado la administración de cualquier fármaco. El tratamiento de elección consiste en la suspensión del medicamento.

Las reacciones medicamentos idiosincráticas son diferentes de las hepatitis por sobredosis de un medicamento. Las reacciones de este último tipo son raras, debido a que, por lo general, el potencial claro de hepatotoxicidad evita que un fármaco sea utilizado. Sin embargo, el acetoaminofén constituye una excepción: la ingesta oral de más de 25 g, que suele ocurrir en intentos de suicidio, producirá necrosis hepatocelular intensa en la mayoría de las personas.¹⁰⁵ La lesión celular se debe a que el hígado produce un metabolito alquilante intermediario que normalmente es inactivado por medio de la conjugación con glutatión. Cuando la dosis del fármaco es alta, el glutatión hepático se agota y el metabolito se combina irreversiblemente con estructuras vitales de la célula, lo que ocasiona su destrucción. La administración de *N*-acetilcisteína por vía oral en una dosis inicial de 140 mg/kg, seguida por 70 mg/kg cada cuatro horas hasta un total de 18 dosis, parece reducir la hepatotoxicidad y la mortalidad en los casos de sobredosis por acetoaminofén.¹⁰⁶ El medicamento es más eficaz cuando se administra en las primeras ocho horas después de la sobredosis, pero parece tener cierto efecto hasta 24 horas después de la ingestión. Es indispensable el tratamiento de sostén enérgico durante una a dos semanas.

Bibliografía

1. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH: Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science* 182:1026,1973
2. Kao HW , Ashcavai M, Redeker AG: The persistence of hepatitis A IgM antibody after acute clinical hepatitis A. *Hepatology* 4:933,1984
3. Robinson WS, Lutwick U: The virus of hepatitis, type B. *N Engl J Med* 295:1168,1976
4. Pontisso P, Petit M-A, Bankowski MJ, et al: Human liver plasma membranes contain receptors for the hepatitis B virus pre-S1 region and, via polymerized human serum albumin, for the pre-S2 region. *J Virol* 63:1981,1989

5. Gerety RJ, Hoofnagle JH, Norkan DF, et al: Hepatitis B surface antigen (HB_sAg) subtypes and indices of clinical disease. *Gastroenterology* 68:1253,1975
6. Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, et al: Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 244:359,1989
7. De Medina M, Schiff ER: Hepatitis C: diagnostic assays. *Semin Liver Dis* 15:33,1995
8. Bukh J, Miller RH, Purcell RH: Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *Semin Liver Dis* 15:41, 1995
9. Hoofnagle JH: Type D (delta) hepatitis. *JAMA* 261:1321,1989
10. Lewin R: New class of animal virus found in virulent form of human hepatitis. *Science* 234:423, 1986
11. Krawczynski K: Hepatitis E. *Hepatology* 17:932,1993
12. Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis-East Africa. *MMWR* 36:241,1987
13. Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis-Mexico. *MMWR* 36:597,1987
14. Simmonds P, Zhang LQ, Watson HG, et al: Hepatitis C quantification and sequencing in blood products, haemophiliacs, and drug users. *Lancet* 336:1469,1990
15. Deha N, Shanna MD, Mukerjee R: Isolation of the novel agent from human stool samples that is associated with sporadic non-A, non-B hepatitis. *J Virol* 68:7810, 1994

16. Kim JP, Linnen J, Wages J, et al: Identification of a new hepatitis virus (HGV) and its implication in post transfusion hepatitis (abstr). *Hepatology* 22:218A,1995
17. Zuckernan AJ: The new GB hepatitis viruses. *Lancet* 345:1453,1995
18. Shapiro CN: Transmission of hepatitis viruses (editorial). *Ann Intern Med* 120:82,1994
19. Sjögren MH, Tanno H, Fay O, et al: Hepatitis A virus in stool during clinical relapse. *Ann Intern Med* 106:221,1987
20. Levy BS, Fontaine RE, Smith CA, et al: A large food-borne outbreak of hepatitis A: possible transmission via oropharyngeal secretions. *JAMA* 234:289,1975
21. Hadler SC, Webster HM, Erben JJ, et al: Hepatitis A in day-care centers: a community-wide assessment. *N Engl J Med* 302: 1222, 1980
22. Ruddy SJ, Johnson RF , Mosley JW , et al: An epidemic of clam-associated hepatitis.*JAMA*208:649,1969
23. Corey L, Holmes KK: Sexual transmission of hepatitis A in homosexual men: incidence and mechanism. *N Engl J Med* 302:435,1980
24. Hepatitis A among drug abusers. *MMWR* 37:297, 1988
25. Szmuness W, Dienstag JL, Purcell RH,et al: Distribution of antibody to hepatitis A antigen in urban adult populations. *N Engl J Med* 295:755,1976
26. Villarejos VM, Visoná KA, Gutiérrez AD, et al: Role of saliva, urine and feces in the transmission of type B hepatitis. *N Engl J Med* 291:1375, 1974
27. Karayiannis P, Novick DM, Lok ASF, et al: Hepatitis B virus DNA in saliva, urine, and seminal fluid of carriers of hepatitis B e antigen. *Br Med J* 290:1853,1985

28. Reiner NE, Judson FN, Bond WW , et al: Asymptomatic rectal mucosal lesions and hepatitis B surface antigen at sites of sexual contact in homosexual men with persistent hepatitis B virus infection: evidence for de facto parenteral transmission. *Ann Intern Med* 96:170,1982
29. Kuo G, Choo Q-L, Alter HJ, et al: An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 244:362,1989
30. Esteban JI, Esteban R, Viladomiu L, et al: Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. *Lancet* 2:294, 1989
31. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, et al: The natural history of community-acquired hepatitis C in the United states. *N Engl J Med* 327:1899,1992
32. Donahue JG, Munoz A, Ness PM, et al: The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 327:369, 1992
33. Alter MJ, Hadler SC, Judson FN, et al: Risk factors for acute non-A, non-B hepatitis in the United states and association with hepatitis C virus infection. *JAMA* 264:2231,1990
34. Mitsui T, Iwano K, Masuko K, et al: Hepatitis C virus infection in medical personnel after needlestick accident. *Hepatology* 16:1109,1992
35. Everhart JE, Di Bisceglie A, Murray LM, et al: Risk for non-A, non-B (type C) hepatitis through sexual or household contact with chronic carriers. *Ann Intern Med* 112:544,1990
36. Gordon SC, Patel AH, Kulesza GW, et al: Lack of evidence for the heterosexual transmission of hepatitis C. *AmJ Gastroenterol* 87:1849, 1992
37. Brettler DB, Mannucci PM, Gringeri A, et al: The low risk of hepatitis C virus transmission among sexual partners of hepatitis C-infected hemophilic males: an international, multicenter study. *Blood* 80:540,1992

38. Osmond DH, Padian NS, sheppard HW , et al: Risk factors for hepatitis C virus seropositivity in heterosexual couples. JAMA 269:361,1993
39. Weinstock HS, Bolan G, Reingold AL, et al: Hepatitis C virus infection among patients attending a clinic for sexually transmitted diseases.JAMA 269:392,1993
40. Fried MW , shindo M, Fong T -L, et al: Absence of hepatitis C Víral RNA from saliva and semen of patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 102:1306, 1992
41. Thaler MM, Park CK, Landers DV, et al: Vertical transmission of hepatitis C virus. Lancet 338:17, 1991
42. Wejst°al R, Widell A, Mansson A-S, et al: Mother-to-infant transmission , of hepatitis C virus. Ann Intern Med 117:887,1992
43. Reinus JF , Leikin EL, Alter HJ, et al: Failure to detect vertical transmission of hepatitis C virus. Ann Intern Med 117:881,1992
44. Farci P, Alter HJ, Govindarajan S, et al: Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. Science 258:135, 1992
45. Pereira BJG, Milford EL, Kirkman RL, et al: Prevalence of hepatitis C virus RNA in organ donors positive for hepatitis C antibody and in the recipients of their organs. N Engl J Med 327:910, 1992
46. Roth D, Fernandez JA, Babischkin S, et al: Detection of hepatitis C virus infection among cadaver organ donors: evidence for low transmission of disease. Ann Intern Med 117:470,1992
47. Kingdon HS: Hepatitis after Konyne (letter). Ann Intern Med 73:656, 1970
48. Haugen RK: Hepatitis after the transfusion of frozen red cells and washed red cells. N Engl J Med 301:393, 1979

49. shattock AG, Irwin FM, Morgan BM, et al: Increased severity and morbidity of acute hepatitis in drug abusers with simultaneously acquired hepatitis B and hepatitis D virus infections. Br Med J 290:1377, 1985
50. Rosina F, Saracco G, Rizzetto M: Risk of post-transfusion infection with the hepatitis delta virus: a multicenter study. N Engl J Med 312:1488,1985
51. De Cock KM, Bradley DW, Sandford NL, et al: Epidemic non-A, non-B hepatitis in patients from Pakistan. Ann Intern Med 106:227 , 1987
52. Hepatitis E among U.S. travelers, 1989-1992. MMWR42:1, 1993
53. Koff RS, Galambos JT: Viral hepatitis. Diseases of the Liver, 6th ed. Schiff L, Schiff ER, Eds. JB Lippincott Co, Philadelphia, 1987, p 457
54. Boyer JL, Klatskin G: Pattern of necrosis in acute viral hepatitis: prognostic value of bridging (subacute hepatic necrosis). N Engl J Med 283:1063,1970
55. Krugman S, Overby LR, Mushahwar IK, et al: Viral hepatitis, type B: studies on natural history and prevention re-examined. N Engl J Med 300:101,1979
56. Chau KH, Hargie MP , Decker RH, et al: Serodiagnosis of recent hepatitis B infection by IgM class anti-HBc. Hepatology 3: 142, 1983
57. Alter HJ, Seeff LB, Kaplan PM, et al: Type B hepatitis: the infectivity of blood positive for e antigen and DNA polymerase after accidental needlestick exposure. N Engl J Med 295:909, 1976
58. Yoshida M, Okamoto H, Mishiro S: Detection of the GBV-C hepatitis virus genome in serum from patients with fulminant hepatitis of unknown aetiology. Lancet 346:1131, 1995

59. Chalmers TC, Eckhardt RD, Reynolds WE, et al: The treatment of acute infectious hepatitis: controlled studies of the effects of diet, rest, and physical reconditioning on the acute course of the disease and on the incidence of relapses and residual abnormalities. *J Clin Invest* 34:1163,1955
60. Rakela J, Redeker AG, Edwards VM, et al: Hepatitis A virus infection in fulminant hepatitis and chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 74:879,1978
61. Liang TJ, Jeffers L, Reddy RK, et al: Fulminant or subfulminant non-A, non-B viral hepatitis: the role of hepatitis C and E viruses. *Gastroenterology* 104:556,1993
62. Féray C, Gigou M, Samuel D, et al: Hepatitis C virus RNA and hepatitis B virus DNA in serum and liver of patients with fulminant hepatitis. *Gastroenterology* 104:549,1993
63. Omata M, Ehata T, Yokosuka O, et al: Mutations in the precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. *N Engl J Med* 324:1699,1991
64. Liang TJ, Hasegawa K, Rimoin N, et al: A hepatitis B virus mutant associated with an epidemic of fulminant hepatitis. *N Engl J Med* 324:1705,1991
65. Wright TL: Etiology of fulminant hepatic failure: is another virus involved (editorial)? *Gastroenterology* 104:640,1993
66. Knodell RG, Conrad ME, Ishak KG: Development of chronic liver disease after acute non-A, non-B post-transfusion hepatitis: role of γ -globulin prophylaxis in its prevention. *Gastroenterology* 72:902, 1977
67. Rakela J, Redeker AG: Chronic liver disease after acute non-A, non-B viral hepatitis. *Gastroenterology* 77:1200,1979
68. de Franchis R, Meucci G, Vecchi M, et al: The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med* 118:191,1993

69. Brillanti S, Folli M, Gaiani S, et al: Persistent hepatitis C viraemia without liver disease. *Lancet* 341 :464, 1993
70. Seeff LB, Buskell-Bales Z, Wright EC, et al: Long-term mortality after transfusion-associated non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 327:1906,1992
71. Czaja AJ: Chronic hepatitis C virus infection-a disease in waiting? (editorial.) *N Engl J Med* 327:1949,1992
72. Simonetti RG, Camma C, Fiorello F, et al: Hepatitis c virus infection as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a case-control study. *Ann Intern Med* 116:97, 1992
73. Shafritz DA, Shouval D, Sherman HJ, et al: Integration of hepatitis B virus DNA into the genome of liver cells in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma: studies in percutaneous liver biopsies and post-mortem tissue specimens. *N Engl J Med* 305:1067,1981
74. Repsher LH, Freebern RK: Effects of early and vigorous exercise on recovery from infectious hepatitis. *N Engl J Med* 281: 1393, 1969
75. Gregory PB, Knauer CM, Kempson RL, et al: steroid therapy in severe viral hepatitis: a double-blind, randomized trial of methyl-prednisolone versus placebo. *N Engl J Med* 294:681, 1976
76. MacDougall BRD, Bailey RJ, Williams R: H₂-receptor antagonists and antacids in the prevention of acute gastrointestinal hemorrhage in fulminant hepatic failure. *Lancet* 1:617,1977
77. Failure of specific immunotherapy in fulminant type B hepatitis. Acute Hepatic Failure study Group. *Ann Intern Med* 86:272, 1977
78. Redeker AG, Yamahiro HS: Controlled trial of exchange-transfusion therapy in fulminant hepatitis. *Lancet* 1:3,1973
79. Redeker AG, Schweitzer IL, Yamahiro HS: Randomization of corticosteroid therapy in fulminant hepatitis (letter). *N Engl J Med* 294:728, 1976

80. Adouble-blinded, randornized trial of hydrocortisone in acute hepatic failure(abstr). Acute Hepatic Failure study Group. Gastroenterology 76:1297,1979
81. Ware AJ, Cuthbert JA, shorey J, et al: A prospective trial of steroid therapy in severe viral hepatitis. Gastroenterology 80:219,1981
82. Wall W, Adams PC: Liver transplantation for fulminant hepatic failure: North American experience. LiverTransplant Surg 1:178,1995
83. Recommendation of the Immunization Practices Advisory Committee (ACII'): Recommendations for protection against viral hepatitis. MMWR34:313,1985
84. Knodell RG, Conrad ME, Ginsberg AL, et al: Efficacy of prophylactic gamma-globulin in preventing non-A, non-B posttransfusion hepatitis. Lancet 1:557,1976
85. Gust ID, Purcell RH: Report of a workshop: waterborne non-A, non-B hepatitis. J Infect Dis 156:630, 1987
86. Suboptimal response to hepatitis B vaccine given by injection into the buttock. MMWR 34:105,1985
87. Alper CA, Kruskall MS, Marcus-Bagley D, et al: Genetic prediction of nonresponse to hepatitis B vaccine. N Engl J Med 321:708, 1989
88. Weissman JY, Tsuchiyose MM, Tong MJ, et al: Lack of response to recombinant hepatitis B vaccine in nonresponders to the plasma vaccine. JAMA 260:1734,1988
89. Wainwright RB, McMahon BJ, Bulkow LR, et al: Duration of immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population.JAMA261:2362,1989

90. Horowitz MM, Ershler WB, McKinney WP , et al: Duration of immunity after hepatitis B vaccination: efficacy of low-dose booster vaccine. *Ann Intern Med* 108:185,1988
91. Perrillo RP, Parker ML, Campbell C, et al: Prevaccination screening of medical and dental students: should low levels of antibody to hepatitis B surface antigen preclude vaccination? *JAMA* 250:2481, 1983
92. Kessler HA, Harris AA, Payne JA, et al: Antibodies to hepatitis B surface antigen as the sole hepatitis B marker in hospital personnel. *Ann Intern Med* 103:21, 1985
93. Werner BG, Dienstag JL, Kuter BL et al: Isolated antibody to hepatitis B surface antigen and response to hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med* 103:201, 1985
94. Schaffner W, Gardner P, Gross P A: Hepatitis B immunization strategies: expanding the target (editorial). *Ann Intern Med* 118:308, 1993
95. Innis BL, Snitbhan R, Kunasol P, et al: Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA* 271:1328,1994
96. Werzberger A, Mensch B, Kuter B, et al: A controlled trial of formalin-in-activated hepatitis A vaccine in healthy children. *N Engl J Med* 327:453,1992
97. Lemon SM: Inactivated hepatitis A vaccines (editorial). *JAMA* 271:1363,1994
98. Steffen R, Kane MA, Shapiro CN, et al: Epidemiology and prevention of hepatitis A in travelers. *JAMA* 272:885,1994
99. Keeffe EB: Is hepatitis A more severe in patients with chronic hepatitis B and other chronic liver diseases ? *Am J Gastroenterol* 90:201, 1995
100. Shiff GM: Hepatitis caused by viruses other than hepatitis A, hepatitis B, and non-A, non-B hepatitis viruses. *Diseases of the Liver*, 7th ed. Shiff L, Shiff ER, eds. JB Uppincott Co, Philadelphia, 1993, p 578

101. Markin RS, Linder J, Zuerlein K, et al: Hepatitis in fatal infectious mononucleosis. *Gastroenterology* 93:1210,1987
102. Corey L, Stamm WE, Feorino PM, et al: HB_sAg-negative hepatitis in a hemodialysis unit: relation to Epstein-Barr virus. *N Engl J Med* 293:1273,1975
103. We11er 11j: The cytomegaloviruses: ubiquitous agents with protean clinical manifestations. *N Engl J Med* 285:203, 1971
104. Sherlock S: Progress report: halothane hepatitis. *Gut* 12:324,1971
105. Makin AJ, WendonJ, Williams R: A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987-1997). *Gastroenterology* 190:1907,1995
106. Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW , et al: Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose: analysis of the National Multicenter Study (1976 to 1985). *N EnglJMed* 319:1557,1988

Figuras

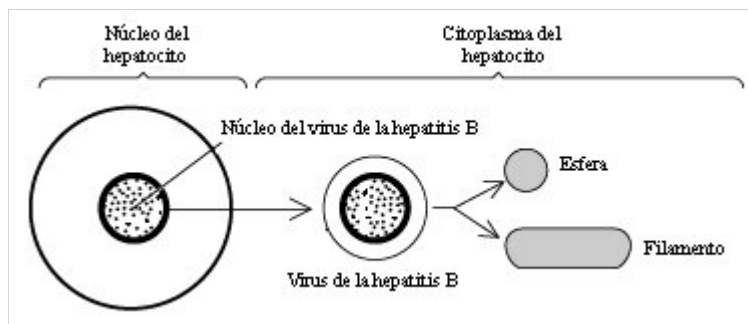


Figura 1 Virus de la hepatitis B El virus de la hepatitis B se encuentra en el citoplasma de las células hepáticas parenquimatosas de pacientes con hepatitis B y se piensa que constituye el virus infeccioso. El núcleo de esta partícula se encuentra en el núcleo de las células parenquimatosas (a), pero conforme pasa el citoplasma a través de la membrana nuclear, aparentemente adquiere un recubrimiento superficial (b). El núcleo contiene el antígeno central de la hepatitis B (AgHB c). Las esferas y filamentos, también identificables en el citoplasma (c), parecen corresponder a un exceso de material superficial de recubrimiento. Son la fuente principal del antígeno de superficie de la hepatitis B (AgHB s) en suero.

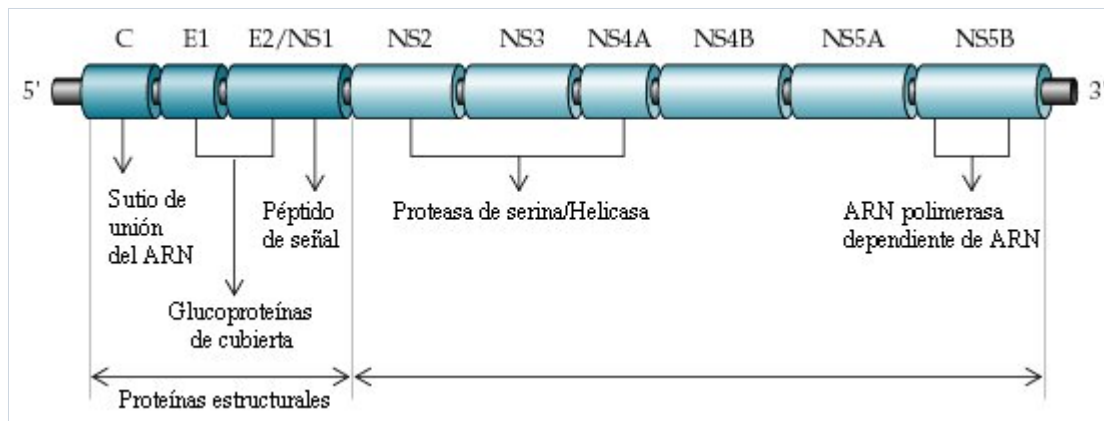


Figura 2 Virus de la hepatitis C El genoma del virus de la hepatitis C consiste en un marco único, largo y de lectura abierta. Las tres proteínas estructurales (la proteína sitio de unión al ARN y dos glucoproteínas de cubierta) se codifican en el extremo 5' y las proteínas no estructurales (proteasa, helicasa y ARN polimerasa dependiente de ARN) se codifican en el extremo 3'.