

HEPATITIS VIRAL

I. MECANISMOS DE TRANSMISION

DE LA HEPATITIS VIRAL

Dr. William C. Reeves*
 Dra. Evelia Quiroz R.**

La hepatitis viral fue considerada como un problema importante de salud pública a partir de la Segunda Guerra Mundial. Algunos hechos, tales como la asociación de la hepatitis con la vacunación en masa, las exposiciones parenterales y la entrada de las tropas norteamericanas en las áreas endémicas de la hepatitis durante la guerra, sugirieron que la etiología de esta enfermedad era de origen viral. También permitieron establecer la diferencia que existía entre la hepatitis infecciosa y la hepatitis por suero.

La hepatitis infecciosa se caracterizó por tener un período de incubación de 15-40 días, a partir de los cuales se presentaba la fase aguda de la enfermedad con características muy definidas, cuya duración era de aproximadamente dos semanas. Las tasas de ataque más altas se observaron en niños y la enfermedad presentó un patrón epidemiológico de transmisión fecal-oral. Los estu-

dios experimentales demostraron que las transmisiones oral y parenteral también eran eficaces.

Históricamente, la hepatitis por suero siempre estuvo asociada con alguna forma de exposición parenteral, a través de agujas y jeringas contaminadas. Difería, clínicamente, de la hepatitis infecciosa porque tenía un período de incubación de 50 a 180 días, el inicio de los síntomas no tenía características definidas y la enfermedad se prolongaba por períodos largos. La hepatitis por suero era una enfermedad que, además de presentarse en jóvenes y adultos, estaba epidemiológicamente relacionada con exposiciones parenterales. Los experimentos iniciales en voluntarios indicaron que esta enfermedad sólo se adquiría por vía parental.

El trabajo realizado hasta 1969 tuvo sus bases en descripciones clínicas muy imprecisas, puesto que los intentos que se hicieron para aislar y culti-

* Jefe de la Unidad de Virología en el Laboratorio Conmemorativo Gorgas.

** Asociada adjunta del Departamento de Virología en el Laboratorio Conmemorativo Gorgas y Viróloga de CSS/Ministerio de Salud.

var los agentes etiológicos fracasaron. Por regla general, los países que informaron casos de hepatitis viral no diferenciaban entre la hepatitis infecciosa y la hepatitis por suero, aunque podemos suponer que eran casos de hepatitis infecciosa de corta duración. La hepatitis viral no era muy conocida en los países sub-desarrollados, salvo por las altas tasas de ataque que se registraban entre los visitantes susceptibles. Se considera que el virus era endémico en esas áreas y que los niños eran los reservorios. En otros países como Grecia, Italia y México, las tasas de ataque de la hepatitis fueron más altas en pacientes cuyas edades oscilaban entre 5 y 15 años de edad. Se presume que los focos de diseminación de la enfermedad eran las escuelas y que la transmisión era a través del contacto de persona a persona. En los Estados Unidos y en otros países industrializados, los casos de hepatitis se presentaron principalmente en individuos mayores de 15 años, de tal forma que otros medios de transmisión adquirieron importancia, tales como el contagio con una fuente de contaminación común o la exposición parenteral.

En 1952, el Center for Disease Control, en Estados Unidos, recopiló todos

los datos relacionados con la hepatitis viral, los cuales fueron incluidos posteriormente, en el Morbidity and Mortality Weekly Report (1) (Figura 1). La hepatitis presentó un ciclo secular de 7 años que alcanzó sus puntos máximos en 1953-54 y 1960-61. También se observaron variaciones asociadas con las estaciones del año; los picos de mayor actividad se presentaron durante el otoño y el invierno. Estas observaciones perdieron su validez en 1968-69, ya que la tasa de ataque aumentó progresivamente hasta formar otro pico en 1971 y los casos de hepatitis tenían una distribución que no guardaba relación con las estaciones del año.

En las postrimerías de los años 60, se notó un aumento de los casos de hepatitis en muchos lugares del mundo, tanto de la hepatitis infecciosa como de la hepatitis por suero, las cuales se clasificaron como enfermedades diferentes, basándose en el diagnóstico clínico. Posteriormente se hicieron las determinaciones con el antígeno australiano. Este antígeno fue descubierto por Blumberg y Alter (2) cuando intentaban definir un sistema de lipoproteínas que se heredaba en forma análoga al de los glóbulos rojos. En sus estudios



Fig. No. 1

Incidencia de la Hepatitis Viral en los Estados Unidos, 1966-1979

RESUMEN DE LA NOMENCLATURA QUE SE APLICA
A LOS ANTÍGENOS MARCADORES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS

Au	Antígeno de Australia
SH	Antígeno de la hepatitis sérica
HAA	Antígeno asociado de la hepatitis
MS-2	Virus MS-2
HB Ag	Antígeno de la hepatitis B
HBV	Virus de la hepatitis B
	"partícula de Dane"
HBsAg	Antígeno de superficie
HBcAg	Antígeno del núcleo central
HBsAg	Antígeno "e"
abe	Subtipo del HBsAg
abr	Subtipo del HBsAg
ayr	Subtipo del HBsAg
ayr	Subtipo del HBsAg
Anti HBs	Anticuerpos contra el antígeno de superficie
Anti HBc	Anticuerpo contra el núcleo central
Anti HBe	Anticuerpo contra el antígeno "e"

utilizaron el suero de individuos con historia de transfusiones múltiples y observaron que dos antisueros derivados de personas hemofílicas reaccionaban con el suero de un australiano formando una línea de precipitación diferente, la cual era una proteína que no correspondía al sistema que se estudiaba. Al nuevo sistema se le dio el nombre de antígeno australiano (Au) y fue investigado en aproximadamente 5000 sueros. Con este estudio, Blumberg y colaboradores concluyeron que el Au estaba presente en una gran cantidad de pacientes con: Síndrome de Down, leucemia, lepra lepromatosa y hepatitis viral (3).

Simultáneamente, pero en forma independiente, Alfred Prince realizó un descubrimiento similar, describió el antígeno SH en pacientes con hepatitis adquirida después de una transfusión (4). Asumió que los hemofílicos debían ser hiperinmunes al virus de la hepatitis por suero y utilizó el suero de un hemofílico como una fuente de anticuerpos para detectar antígenos en el suero de los pacientes con hepatitis. Otros investigadores demostraron que el Au y el SH representaban un solo antígeno y la mayoría de ellos lo denominaron "Hepatitis associated antigen" o HAA (5, 6), o sea Antígeno asociado a la hepatitis. Para llegar a la nomenclatura actual se realizaron varias revisiones, las cuales se señalan en la Tabla 1.

Diversos estudios epidemiológicos realizados en los Estados Unidos, Japón, Inglaterra, Canadá y otros países (7-11), demostraron que entre el 60 y el 90% de los pacientes con hepatitis adquirida después de una transfusión desarrollaron un antígeno, el "Hepatitis B Surface Antigen" (HBsAg), o sea el Antígeno de Superficie de la hepatitis B simultánea o inmediatamente antes de la manifestación de los síntomas y que el antígeno desapareció con la disminución de los mismos. En algunos individuos, el antígeno persis-

tió después de la terminación de los síntomas; si a estos pacientes se les practicaban biopsias, se demostraba la existencia de una hepatitis crónica persistente o crónica agresiva. Otros estudios similares detectaron HBsAg en aproximadamente el 38% de los pacientes que tenían un diagnóstico de hepatitis infecciosa.

Conjuntamente con el estudio de HBsAg realizado en los pacientes con hepatitis, se realizaron algunas pruebas en pacientes que habían recibido sangre positiva para HBsAg. El grupo del Dr. Gocke, en la Universidad de Colombia (12), realizó un examen de rutina a todos los donantes de sangre en el período de tiempo comprendido entre 1968 y 1971, identificando y siguiendo a los receptores de las unidades positivas para HBsAg. De los 84 receptores seguidos, 21 desarrollaron hepatitis positiva para HBsAg, 8 produjeron antígeno en forma asintomática, 14 pacientes tenían hepatitis en los que el HBsAg no fue detectado y 19 pacientes, aunque eran asintomáticos, desarrollaron anticuerpos contra el HBsAg

(anti-HBs). De igual manera se observaron 94 receptores de sangre negativa para HBsAg, y aunque unos desarrollaron alguna forma de hepatitis, clínica o subclínica, ninguno manifestó HBsAg ni anti-HBs. Un estudio similar realizado en la Clínica del National Institute of Health (13), demostró que el 69% de los pacientes con cirugía cardíaca que habían recibido por lo menos una unidad de sangre positiva para HBsAg desarrollaron hepatitis positiva para HBsAg.

Entre los estudios que relacionaron al HBsAg con la hepatitis B están los de Krugman y Giles (14), quienes utilizaron niños de la Institución de Willowbrook. Ellos demostraron, claramente, que la administración de HBsAg por vía oral o parenteral, resultaba en una hepatitis positiva para HBsAg, y que los receptores de este antígeno producían anti-HBs o antígeno en forma crónica. También, demostraron que las personas no infectadas que convivían con los infectados desarrollaban el antígeno o los anti-HBs, con o sin una en-

fermedad clínica, y que los anti-HBs protegían contra reinfecciones por el virus de la hepatitis B (HBV), pero no contra el virus de la hepatitis A.

El HBV es una partícula esférica de 40 nm de diámetro, que también se conoce como partícula de Dane. La cápside de HBsAg rodea un núcleo espeso compuesto de "Hepatitis B Core Antigen" (HBcAg) o sea Antígeno central de la hepatitis B, que contiene el DNA (Figura 2). Diversos estudios han demostrado claramente que el HBcAg está restringido al núcleo del hepatocito, y que la síntesis de las partículas de HBV ocurre en el citoplasma. De igual manera, se producen y liberan al sistema circulatorio muchas cápsides vacías de HBsAg de 20 nm de diámetro (15-17). La figura 3 presenta el curso clínico, virológico y serológico típico de la hepatitis B.

El HBV está compuesto de una gran variedad de antígenos específicos, tres de los cuales se encuentran en el HBsAg (18). El HBsAg siempre tiene

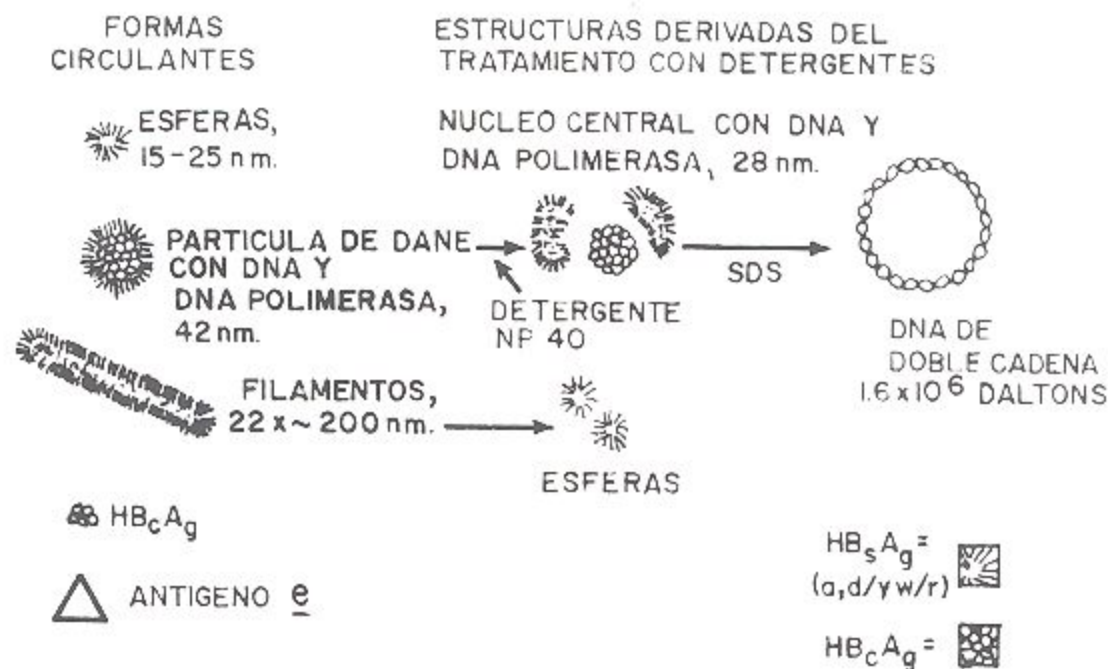


Fig. No. 2

Estructuras del HBV encontradas en la sangre humana.

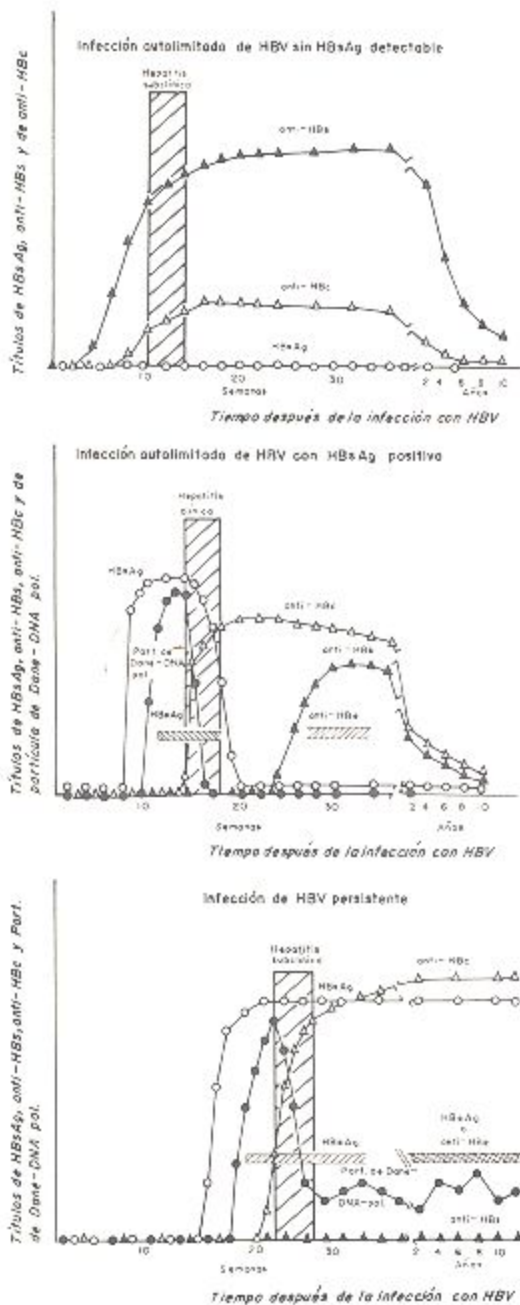


Fig. No. 3

Relación de los antígenos marcadores del HBV-Con el curso clínico de la infección.

antígeno "a". Además, tiene "d" o "y" y "w" o "r", por lo que el HBsAg puede ser adw, adr, ayw ó ayr. Estos subtipos pueden utilizarse para determinar el origen de los brotes de HBV y, aunque no difieren en su patogenicidad (14), presentan algunas diferencias geográficas (20); por ejemplo en Panamá, la mayoría del HBsAg es adw. El siste-

ma antigénico "e" no está físicamente asociado al HBsAg, pero puede ser una DNA - polimerasa o algún otro factor de la replicación viral (21).

El descubrimiento del HBsAg, su subsecuente relación con el HBV y el desarrollo de pruebas de alta sensibilidad para detectar tanto los tipos de antígenos asociados al HBV como los tipos de anti-HBV, han cambiado completamente nuestros conceptos sobre la hepatitis. Numerosos investigadores han realizado encuestas serológicas para determinar la prevalencia del HBsAg. En la Tabla 2 se presenta un resumen de algunas de estas encuestas. Aunque la mayoría de las poblaciones tienen una tasa baja de antígeno, algunas presentan frecuencias de HBsAg entre el 3 y el 20%. En las áreas de mayor prevalencia, las personas productoras de antígeno no poseen una historia clínica de hepatitis, no desarrollan la enfermedad clínica y permanecen como productoras de antígeno. La mayoría de los portadores detectados, aún en áreas de baja prevalencia como los Estados Unidos, son portadores crónicos y asintomáticos. También se han realizado algunos estudios de población para medir la concentración del HBsAg y de los anti-HBs (o sea la tasa de infección total), observándose un paralelo muy similar entre la concentración de antígeno y la de anticuerpos (Tabla 3). Estas tasas de infección no se obtienen únicamente con la exposición parenteral, puesto que hay evidencias que señalan que el HBV puede ser transmitido por otros mecanismos.

Tomando en cuenta que la mayoría de las áreas con alta prevalencia de hepatitis son áreas tropicales o semitropicales, resulta de interés considerar la posibilidad de que los insectos hematófagos jueguen algún papel en la transmisión del virus y que la producción de antígeno en forma crónica, que se observa en los sujetos estudiados, se mantiene porque la población está expuesta

TABLA 2

PREVALENCIA DEL HBSAg ENTRE DIFERENTES POBLACIONES HUMANAS NORMALES

Población	Localización	Número de sueros analizados	Número de sueros positivos	Porcentaje de positivos
AMERICA				
Esquimales	Alaska (E.U.)	394	1	0.3
Indios, Athabasean ...	Alaska (E.U.)	204	0	0
Indios, Cashinahua ...	Perú	89	18	20.2
Indios, Haida	Canadá	338	0	0
Indios, Maya	Yucatán	1,417	4	0.07
Indios, México	México	340	1	0.3
Indios, Navajo	E.U.	95	0	0
Indios, Queehua	Perú	102	0	0
Indios, Sioux	Dakota del Sur (E.U.)	130	0	0
Negros	Georgia, Maryland (E.U.)	007	0	0
Negros	Brazil	119	3	25
Caucásicos	Georgia, Maryland (E.U.)	896	0	0
Caucásicos	Brazil	100	0	0
AFRICA				
"Bantu"	Africa del Sur	72	2	2.8
"Colored"	Africa del Sur	100	0	0
Pare	Tanzania	120	1	0.8
Tristan Da Cunha	Tristan Da Cunha	42	0	0
Ganeses	Ghana	95	9	9.5
ASIA				
Indios	Sur de la India	127	3	2.4
Japoneses	Japón	1,034	5	0.5
Chinos	Taiwán (E.U.)	100	0	0
Taiwaneses	Taiwán	23	3	13.0
Israelitas	Israel	340	4	1.2
Jordanos	Jordán	40	0	0
Filipinos	Cebú, I.F.	764	37	4.8
Filipinos	Manila, I.F.	197	9	4.6
Vietnameses	Vietnam	128	8	63
EUROPA				
Finlandés	Finlandia	924	1	0.1
Lapps y Finnlapps ...	Finlandia	127	0	0
Italianos	Italia	272	0	0
Griegos	Grecia	857	15	1.8
Portugueses	Hawaii	44	1	2.2
OCEANIA				
Aborígenes	Australia	1,807	38	2.1
Maoris	Nueva Zelandia	4	1	
Melanesios	Nueva Guinea	166	6	36
Micronesios	Islas Marshall	471	34	7.2
Polinesios	Bora Bora	119	3	2.5
Polinesios	Hawaii	43	1	2.3

TABLA 3

PREVALENCIA DEL HBsAg Y DEL ANTI-HBsAg EN
ALGUNAS POBLACIONES NORMALES

Población	Edad (años)	HBsAg (%)	Anti-HBsAg (%)
Donantes voluntarios (E.U.) Caucásicos		0.1	5.8
	Negros		11
Donantes pagados (E.U.) Caucásicos		1-2	16
	Negros		23
Indios Guaymies (Panamá)		3	6
	0-4		13
	5-9		12
	10-19		40
	20-29		51
	30-39		42
	40-49		34
Taiwán (Quemoy)		10	25
	0-4		34
	5-9		52
	10-14		46
	15-19		41
	20-29		54
	30-39		33
	40-49		50
Senegal (Africa)		11	28
	20		43
	20-29		44
	30-39		21
Tailandia		8	15
	0-4		27
	5-9		40
	10-14		48
	15-19		50
	20-29		66
	30+		66

a la picadura de esos insectos desde muy temprana edad. Para probar esta hipótesis era necesario coleccionar los mosquitos y luego buscar el antígeno.

Prince en Kenya y Uganda, en 1972 (22), fue el primero en tratar de comprobar esta hipótesis y encontró que en 187 grupos de mosquitos, que representaban a 8 especies diferentes, 28 (15%) tenían HBsAg. Aproximadamente el 10% de la población nativa de estas áreas producía el antígeno en forma crónica.

Un estudio similar realizado en la Costa de Marfil (23), demostró que

el 7% de los nativos producían el antígeno en forma crónica y que el 7% de los mosquitos y el 6% de los chinches, con sangre en el momento de la captura, tenían antígeno. El antígeno no fue detectado en los insectos sin sangre.

Posteriormente otros investigadores utilizaron insectos alimentados con sangre de individuos productores de antígeno y demostraron que el antígeno desaparecía de los mosquitos simultáneamente con la digestión de la sangre, lo cual indicaba que no había ocurrido la multiplicación viral (24).

Estos estudios demostraron claramente que los mosquitos utilizados no son vectores biológicos de HBV en la naturaleza, pero que pueden actuar como transmisores mecánicos en ambientes hiperendémicos. Para demostrar esta tesis fue necesario relacionar la exposición de una persona a los insectos chupadores de sangre con la exposición del mismo al HBV. El primer esfuerzo de este tipo se llevó a cabo en Nueva Guinea (25). En este estudio se encontró que los anticuerpos a 9 grupos diferentes de arbovirus A y B estaban inversamente relacionados con la altitud y eran directamente proporcionales a la actividad de los mosquitos. Además, ni el HBsAg ni el anti-HBs guardaban relación con la actividad del mosquito (26); de hecho, en el distrito de Sepik la mayor actividad del HBV estaba en las dos áreas en que la actividad de los arbovirus era muy diferente.

Un estudio similar realizado en Grecia presentó una excelente correlación entre la evidencia seroepidemiológica del HBV y la actividad de los arbovirus (27). En Panamá, en áreas como la selva del Darién, donde la tasa de infección de HBV en humanos adultos es alta, se encontró que los monos tenían una alta prevalencia de anti-HBs, la cual se explica fácilmente por la exposición de los mismos a los insectos hematófagos (28).

La transmisión venérea es otro posible mecanismo de transmisión no parental del HBV. Estudios realizados en pacientes con enfermedades venéreas y en homosexuales en los Estados Unidos y en la Gran Bretaña demostraron que existía una mayor prevalencia de HBsAg en estos pacientes que en las personas tomadas como control de esas áreas.

Fulford (29) estudió 150 homosexuales que asistía a una clínica de enfermedades venéreas en Londres y encontró que el 19% de los pacientes te-

nían el HBsAg o el anti-HBs en comparación con un 4% de los 824 controles heterosexuales de la misma clínica. Dietzman (30) encontró una prevalencia de 8% y de 32% de antígeno y de anticuerpos respectivamente, en los homosexuales masculinos que asistían a una clínica de enfermedades venéreas en Seattle; estos valores eran mayores que aquéllos observados en los grupos controles de esa clínica. Szmuness (31) informó resultados similares en la población que asistía a una clínica de enfermedades venéreas en Nueva York. Frosner (32) en Alemania, detectó evidencias de esta infección en un 31% de las 258 prostitutas estudiadas en comparación con: un 10% de 258 donantes de sangre, un 15% de 95 monjas que trabajaban como educadoras y un 10% de monjas que vivían en un convento. Además, se observó una estrecha relación entre el número de años dedicados a la prostitución y la tasa de exposición a HBV. En otro estudio realizado en Grecia (33) se comparó a un grupo de prostitutas con un grupo de mujeres de la misma edad y origen socio-económico; sus autores informaron observaciones similares a las de Frosner.

Aunque casi todos los estudios serológicos han demostrado una fuerte asociación entre la exposición al HBV y la promiscuidad sexual, no se puede asegurar aún si la transmisión de HBV se realiza por contacto genital. La mejor evidencia que tiene la tesis de la transmisión sexual del HBV se ha obtenido de los estudios realizados con los contactos de los pacientes con hepatitis B en la fase aguda. Por ejemplo, dos estudios presentaron una frecuencia alta de hepatitis B entre los cónyuges de los pacientes con la enfermedad clínica. Mosley (34) en un estudio realizado en Los Angeles, encontró que el 18% de los cónyuges de los pacientes con hepatitis B en la fase aguda contrajeron la infección; en los otros miem-

bro de la familia no se observó la enfermedad. En otro estudio (35) realizado en algunos centros de hemodiálisis en los Estados Unidos también se encontró una tasa de ataque más alta entre los cónyuges de los pacientes con hepatitis B aguda, que en el resto de la familia.

Los resultados de los estudios de transmisión realizados con los cónyuges de los pacientes que producen antígeno en forma crónica no son definitivos. Szmuness en Nueva York (36) realizó algunos estudios con los cónyuges de 238 donantes de sangre positivos para HBsAg y los cónyuges de 280 donantes negativos para HBsAg. Los dos grupos eran similares en cuanto a la distribución por edad y a las características sociodemográficas, aunque la proporción de negros en la muestra era considerablemente mayor que en los controles (20% contra 10%). Los cónyuges de los portadores asintomáticos tenían una mayor prevalencia de exposición al HBV que los cónyuges de los no portadores (28% contra 11%). Sin embargo, las tasas de infección en los otros familiares de los portadores, principalmente en los niños y en los hermanos, fueron significativamente mayores que aquéllas observadas en los cónyuges. Los datos obtenidos por Goldfield, en Nueva Jersey (37), siguiendo los contactos familiares de los portadores crónicos están en desacuerdo con los de Szmuness. Este estudio incluyó pruebas para la determinación de antígeno y de anticuerpos. La muestra incluía 70 familias de 186 miembros. El 37% de todas las parejas tenían evidencias de una infección previa por HBV comparada con el 9% de los contactos del hogar. Se utilizaron varios fluidos del cuerpo de los portadores crónicos detectándose HBsAg en 68% de las muestras de saliva, 19% en las de orina, 100% en las de semen, 50% en los frotis cervicales y 75% en los fluidos vaginales. Las diferencias anotadas pue-

den explicarse si tomamos en cuenta que la muestra estuvo constituida por personas de diferentes grupos de población. Además, los pacientes crónicos tenían diferentes años de sufrir la enfermedad.

Varios investigadores han presentado datos que indican que la transmisión fecal-oral, o por lo menos la exposición a las aguas contaminadas, puede ser importante en la transmisión del HBV bajo determinadas condiciones (38). El HBsAg se encuentra en las heces y en otros fluidos corporales de los individuos infectados. La transmisión fecal-oral explicaría las tasas de infección tan altas que se han observado en las instituciones para retardados mentales. Los estudios realizados con grupos de indígenas panameños también sugieren como método de transmisión la vía fecal-oral (39).

La transmisión vertical podría ser un mecanismo lógico para explicar la transmisión de HBV en las áreas hiperendémicas, puesto que los estudios de población han demostrado claramente que mientras más joven es la persona que está expuesta al HBV más posibilidades tiene de que desarrolle el estado de portador crónico.

Aunque la transmisión vertical tiene mayor importancia epidemiológica en las áreas hiperendémicas, los primeros estudios sobre transmisión vertical fueron realizados en los Estados Unidos, que es un área de baja prevalencia para HBV. El grupo de Schweitzer en Los Angeles (40), siguió a 56 madres con hepatitis aguda durante el embarazo o en los 6 meses posteriores al parto. De éstas, 26 mujeres y 10 de sus niños resultaron productores de antígeno; de las 26 madres positivas para HBsAg 7 habían estado enfermas o producían antígeno hasta 2 meses después del parto. Estos 17 casos explicaron los 8 infantes positivos de un total de 10. Los niños positivos tenían sangre

del cordón umbilical positiva para HBsAg y fueron seguidos por más de dos años, observándose que continuaban produciendo antígeno. Resultados similares han sido reportados en Gran Bretaña (41).

Los resultados de los estudios realizados en los países donde el HBV es altamente endémico, están en desacuerdo con las observaciones anteriores. Skinhoj (42) estudió desde el embarazo hasta el parto a 81 mujeres dancas productoras de antígeno, pero aparentemente saludables. Se probaron 51 muestras de sangre del cordón umbilical, que resultaron negativas para HBsAg; se siguieron a 35 de los niños por 5 meses y después nuevamente al año. Todos permanecieron negativos en las pruebas para la determinación del antígeno HBs y de los anticuerpos. Otro estudio en Pakistán (43) siguió a 17 mujeres productoras de antígeno en forma crónica durante el embarazo y el parto, y a sus hijos durante el primer año de vida. Las 17 muestras de sangre del cordón umbilical resultaron negativas y ninguno de los niños mostró evidencia de infección por HBV. De igual manera se han reportado estudios negativos de Tailandia (44) y Grecia (45).

Investigadores de Taiwan y Japón reportaron estudios muy bien definidos que indican que la transmisión vertical puede explicar la prevalencia tan alta de productores de antígeno crónicos que existen en esos países. Stevens, et al (46) estudiaron la transmisión vertical en Taiwan, donde la frecuencia de portadores de HBsAg en la población era de 15-20%. Se realizó un examen de rutina a 1,343 mujeres embarazadas de las cuales 202 eran portadoras asintomáticas. Hasta el momento se han seguido durante 2 años, 158 niños nacidos de esas portadoras. Aproximada-

mente, el 50% de los niños fueron portadores. También se realizaron pruebas en 103 muestras de sangre de cordones umbilicales: 21 muestras fueron positivas (20%); de las cuales 16 pertenecían a mujeres que producían antígeno en forma crónica. La producción de antígeno para el resto de los infantes se detectó alrededor de los 2 a 3 meses de edad; estos niños permanecieron positivos durante los dos años de seguimiento. Además, la probabilidad de que un niño llegue a ser productor de antígeno guarda relación con el título de antígeno que circula en la madre y con la presencia del antígeno en sus hermanos.

Un estudio similar realizado por Okada, et al (47) en Japón, donde la prevalencia de los productores de antígeno es de aproximadamente 3%, demostró hallazgos similares. Este estudio analizó ampliamente la asociación entre la presencia del antígeno y la transmisión vertical, encontrándose un alto grado de correlación. Se realizó un seguimiento de 17 madres, productoras de antígeno en forma crónica, y de sus recién nacidos. De éstas, diez tenían HBeAg y las otras siete anti-HBe. Los 10 niños nacidos de madres con HBeAg llegaron a ser productores de antígeno crónicos y 10 de las mujeres estudiadas tuvieron otros niños productores de antígeno. Los 7 niños nacidos de mujeres con anti-HBe se escaparon de la infección durante los primeros 12 meses de vida; lo que sí se detectó en el caso de los tres niños que tenían hermanos mayores fue que dichos hermanos no eran antígeno-positivos.

Por otra parte, se ha acumulado evidencias de que la asociación epidemiológica existente entre HBsAg y el carcinoma hepatocelular puede deberse a la transmisión vertical (48).

REFERENCIAS

1. Center for Disease Control, Hepatitis Surveillance Report 44, Oct. 1979, HEW Publication No. (CDC) 80-8261.
2. Blumberg BS, Alter HJ: A "new" antigen in leukemia sera, *JAMA* 191: 101-106, 1965.
3. Blumberg BS, Gerstley BJS, Hungerford DA, et al: A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia and hepatitis, *Ann Int Med* 66: 924-930, 1967.
4. Prince AM: An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis, *Proc Natl Acad Sci USA* 60: 814-821, 1968.
5. Le Bouvier GL, McCollum RW: Australia (hepatitis-associated) antigen: Physicochemical and immunological characteristics, *Adv Virus Res* 16: 357-396, 1970.
6. Shulman NR: Hepatitis-associated antigen, *Am J Med* 49: 669-692, 1970.
7. Szmuness W, Prince AM, Etling GF, et al: Development and distribution of hemagglutinating antibody against the hepatitis B antigen in institutionalized populations, *J Infect Dis* 126: 498-506, 1972.
8. Cossart YE, Vahrman J: Studies of Australia-SH antigen in sporadic viral hepatitis in London, *Br Med J* 1: 403-406, 1970.
9. Kelen AE, Hathaway AE, McLeod DA, et al: Hepatitis-associated antigen in sporadic cases of acute viral hepatitis, *Can Med Assoc J* 106: 32-35, 1972.
10. Okochi K, Murakami S: Observations on Australia antigen in Japanese, *Vox Sang* 15: 374-385, 1968.
11. Gavrilis I, Pascariu C, Onescive M: Hepatitis-associated antigen and specific antibodies in sera of convalescents and patients with viral hepatitis, *J Infect Dis* 126: 200-202, 1972.
12. Gocke DJ: A prospective study of posttransfusion hepatitis, *JAMA* 219: 1165-1170, 1972.
13. Alter HJ, Holland PV, Purcell RH, et al: Posttransfusion hepatitis after exclusion of commercial and hepatitis-B antigen-positive donors, *Ann Int Med* 77: 691-699, 1972.
14. Krugman S, Giles JP: Viral hepatitis. New light on an old disease, *JAMA* 212: 1019-1029, 1970.
15. Robinson WS, Lutwick LI: The virus of hepatitis type B: *N Engl J Med* 295: 1168-1175 and 1232-1236, 1976.
16. Takashi T, Nakagawa S, Hashimoto T, et al: Large scale isolation of Dane particles from plasma containing hepatitis B antigen and demonstration of a circular double-stranded DNA molecule extruding directly from their cores, *J Immunol* 117: 1392-1397, 1976.
17. Ray MB, Desmet VJ, Bradburne AF, et al: Differential distribution of hepatitis B surface antigen and hepatitis B core antigen in the liver of hepatitis B patients, *Gastroenterology* 71: 462-467, 1976.
18. Holland PV: Hepatitis B antigen subtypes-history, significance and immunogenicity, *Am J Med Sci* 270: 161-164, 1975.
19. Zuckerman GR, Hacker EJ, Aach RD: Epidemiological-clinical correlates of hepatitis B antigen subtypes, *Gastroenterology* 66: 408-414, 1974.
20. Mazur S, Burgert S, Blumberg BS: Geographical distribution of Australia antigen determinants d, y and w, *Nature* 247: 38-40, 1974.
21. Mushahwar IK, Overby LR, Frosner G, et al: Prevalence of hepatitis B e antigen and its antibody as detected by radioimmunoassays, *J Med Virol* 2: 77-87, 1978.
22. Prince AM, Metselaar O, Kafuko GW, et al: Hepatitis B antigen in wild caught mosquitoes in Africa, *Lancet* 2: 247-250, 1972.
23. Brotman B, Prince AM, Godfrey HR: Role of arthropods in transmission of hepatitis-B virus in the tropics, *Lancet* 1: 1305-1308, 1973.
24. Berquist KR, Maynard JE, Francly DB, et al: Experimental studies on the transmission of hepatitis B by mosquitoes, *Am J Trop Med Hyg* 25: 730-732, 1976.
25. Hawakes RA, Vale TG, Marshall ID, et al: Contrasting seroepidemiology of Australia antigen and arbovirus antibodies in New Guinea, *Am J Epidemiol* 95: 228-237, 1972.
26. Barrett EJ: Hepatitis B in Australian aborigines and Torres Straight islanders: Geographical age and familial distribution of antigen subtypes and antibody, *Aust N Z J Med* 6: 106-111, 1976.
27. Papaevangelou G, Kourea-Kremastinou T: Role of mosquitoes in transmission of hepatitis B virus infection, *J Infect Dis* 130: 78-80, 1974.
28. Reeves WC, Peters CJ: Unpublished observations, 1973.

29. Fulford KWM, Dane DS, Catterall RD, et al: Australia antigen and antibody among patients attending a clinic for sexually transmitted diseases. *Lancet* 1: 1470-1473, 1973.
30. Holmes KK: Personnel communication.
31. Szmuness W, Much MI, Prince AM, et al: On the role of sexual behavior in the spread of hepatitis B infection. *Ann Int Med* 83: 489-495, 1975.
32. Frosner GG, Buchholz HM, Gerth HJ: Prevalence of hepatitis B antibody in prostitutes. *Am J Epidemiol* 102: 241-250, 1975.
33. Papaevangelou G, Trichopoulos D, Kremastinou T, et al: Prevalence of hepatitis B antigen and antibody in prostitutes. *Br Med J* 2: 256-258, 1974.
34. Mosley JW: Epidemiology of viral hepatitis: an overview. *Am J Med Sci* 270: 253-270, 1975.
35. Patteson CP, Berquist KR, Maynard JE, et al: Serological and epidemiological studies of hepatitis B in haemodialysis units. *Lancet* 2: 172-174, 1973.
36. Szmuness W, Prince AM, Hirsch RL, et al: Familial clustering of hepatitis B infections. *N Engl J Med* 289: 1162-1166, 1973.
37. Goldfield M, Black HC, Bill J, et al: Hepatitis B: Sexual transmission. Presented at 1974 APHA meeting.
38. Feinman SV, Berris B, Rebane A, et al: Failure to detect hepatitis B surface antigen (HBsAg) in feces of HBsAg-positive persons. *J Infect Dis* 140: 407-410, 1979.
39. Reeves WC, Peters CJ: The seroepidemiology of reovirus, coxsackievirus B, and hepatitis B virus infections among Panamanian children. *J Infect Dis* 133: 268-273, 1976.
40. Schweitzer IL, Dunn AEG, Peters RL, et al: Viral hepatitis B in neonates and infants. *Am J Med* 55: 762-771, 1973.
41. Cossart YE, Hargreaves FD, March SP: Australia antigen and the human fetus. *Am J Dis Child* 123: 376-378, 1972.
42. Skinhoj P, Olesen H, Cohn J, et al: Hepatitis-associated antigen in pregnant women. *Acta Path Microbiol Scand Section B* 80: 362-366, 1972.
43. Aziz MA, Khan G, Khanum T, et al: Transplacental and postnatal transmission of the hepatitis associated antigen. *J Infect Dis* 127: 110-112, 1973.
44. Punyagupta S, Olson LC, Harinasuta V, et al: The epidemiology of hepatitis B antigen in a high prevalence area. *Am J Epidemiol* 97: 349-354, 1973.
45. Papaevangelou G, Hoofnagle J, Kremastinov J: Transplacental transmission of hepatitis B virus by symptom-free chronic carrier mothers. *Lancet* 1: 746-747, 1974.
46. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, et al: Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 292: 771-774, 1975.
47. Okada K, Kamiyama I, Inomata M, et al: e Antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicator of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N Engl J Med* 294: 746-749, 1976.
48. Tong MJ, Weiner JM, Ashcavaï MW, et al: A comparative study of hepatitis B viral markers in the family members of Asian and non-Asian patients with hepatitis B surface antigen-positive hepatocellular carcinoma and with chronic hepatitis B infection. *J Infect Dis* 140: 508-512, 1979.