

Evolución de los marcadores inmunológicos en la hepatitis viral aguda B. Estudio en 177 pacientes

CARLOS CANO-DOMINGUEZ
CARMEN VILLARREAL-URENDA
SILVIA TREJO-IXCAPA

Se reportan los resultados obtenidos en el estudio de 177 pacientes con diagnóstico de hepatitis viral aguda tipo B; 135 (76 %) hombres y 42 (24 %) mujeres. Se efectuó monitoreo secuencial del HBe Ag, HBs Ag y sus respectivos anticuerpos hasta obtener negativización o positividad, según correspondiera. No obstante que en general la respuesta inmune fue adecuada, se señala que se determinaron tres clases de respuesta: a) Simultánea: los antígenos desaparecen y sus anticuerpos aparecen al mismo tiempo; 46 por ciento para el antígeno e y 39 por ciento para el s. b) Tardía: la eliminación de los antígenos antecede con tiempo variable a la presentación de los anticuerpos; 37 por ciento en el antígeno e y 34 por ciento en el antígeno s. c) Temprana: aquí, los anticuerpos se anticipan a la negativización de sus antígenos ocasionando que ambos marcadores se detecten en forma simultánea; 17 por ciento para el antígeno e y 27 por ciento para el antígeno s.

CLAVES: Hepatitis viral B, marcadores inmunológicos.

SUMMARY

This is a report about 177 patients suffering acute viral hepatitis type B; 135 (76 %) men and 42 (24 %) women. Sequential monitoring was carried out of HBe Ag, HBs Ag and their corresponding antibodies until negativitation or positivitation. Even though the immune response was adequate, there were three kinds of response: a) Simultaneous, disappearance of antigens and appearance of antibodies at the same time; 46 % for antigen e and 39 % for s. b) Late the elimination of antigens preceded the appearance of the antibodies; 37 % for antigen e and 34 % for antigen s. c) Early, the antibodies anticipated negativitation of antibodies which enables both markers to be detected simultaneously; 17 % for antigen e and 27 % for antigen s.

KEY WORDS: Viral hepatitis B, immunological markers.

Todos los autores. Hospital de Infectología. Centro Médico «La Raza». Instituto Mexicano del Seguro Social.

Introducción

En 1965 Blumberg descubrió en el suero de un aborigen australiano un nuevo antígeno que denominó antígeno Australia.¹ Fue tan fortuito este descubrimiento, que no es sino hasta dos años más tarde que el mismo Blumberg lo relaciona con cierto tipo de hepatitis viral, mismo que hoy conocemos como hepatitis viral B (HVB).²

Este hallazgo desencadenó una serie de investigaciones para identificar los componentes de la estructura del virus de la HVB y sus propiedades físico-químicas. Así, en 1970 Dane y col. con auxilio de la microscopía electrónica visualizaron el virión completo, por lo que desde entonces se lo conoce como partícula de Dane.³ En 1971 Almeida logra determinar la presencia de dos componentes o estructuras diferentes en la partícula de Dane: una localizada en el centro (HBe Ag), y la otra sobre su superficie (HBs Ag).⁴ Esta última corresponde al antígeno Australia reportado por Blumberg. En ese mismo año Le Bouvier detecta diversas subdeterminantes antigénicas del HBs Ag,⁵ en 1972 Magnius y Espmark describen un nuevo antígeno, que recibe el nombre de antígeno e.⁶

Gracias a estos descubrimientos han sido posibles los estudios epidemiológicos y clínicos para conocer la historia natural de la HVB. Un aspecto importante sobre ésta es el relacionado con la evolución de los diferentes marcadores inmunológicos del virus B, tanto la de sus antígenos como la de sus respectivos anticuerpos. Si bien existen reportes al respecto, la mayoría se basan en estudios con pocos pacientes. Esto no permite sacar conclusiones apegadas en esos resultados y es la razón para dar a conocer el estudio de la evolución de los marcadores inmunológicos del virus de la HVB realizado con los pacientes atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico La Raza del IMSS.

Material y métodos

Se estudiaron individuos de ambos sexos, mayores de 18 años, atendidos en la Clínica de Hepatitis del Hospital de Infectología, durante un período de cuatro años. El diagnóstico de HVB aguda se estableció al determinar elevación sérica de transaminasa glutámico oxalacética (TGO) y transaminasa glutámico pirúvica (TGP) cuando menos tres veces por arriba de las cifras normales (5 a 17 U/l y 5 a 23 U/l, respectivamente). Asimismo, reacción sérica positiva para el anticuerpo contra el antígeno central del virus de la hepatitis B (anti-HBc), variedad IGM.

La selección fue con pacientes en los que se obtuvo la evolución completa de los diferentes marcadores inmunológicos del virus B: tiempo de negativización del HBe Ag y del HBs Ag, así como el tiempo que tardan en aparecer sus respectivos anticuerpos. La determinación de estos marcadores y del anti-HBe se efectuó por el método de radioinmunoanálisis (RIA). El HBe Ag se muestreó cada dos semanas; el HBs Ag, anti-HBe y el anti-HBs cada cuatro hasta negativización o positividad, según correspondiera. El anti-HBe IgM sólo se determinó al ingresar el enfermo al estudio. En todos los casos se registró el tiempo de evolución clínica previo a la primera determinación de los marcadores inmunológicos, considerando el primer día de manifestaciones clínicas como el día cero del seguimiento inmunológico.

Resultados

El diagnóstico de HVB aguda se estableció en 354 pacientes. De éstos, se excluyeron 177: cinco por evolucionar a la cronicidad, uno al estado de portador y 171 por abandono.

El estudio fue completo en 177 pacientes: 135 hombres (76 %) y 42 mujeres (24 %). La edad promedio fue 32 ± 9 años (rango 18 a 74). El tiempo de evolución clínica previo a la primera determinación de marcadores inmunológicos fue 2.5 ± 1 semanas en promedio (rango 1 a 6).

Evolución del HBe Ag. Estuvo presente en 169 pacientes (95 %). Por lo general desapareció temprano pues en las primeras ocho semanas 119 casos (70 %) ya se mostraron negativos a este antígeno; sólo en 6 pacientes (3 %) su permanencia se prolongó hasta por 20 semanas (figura 1).

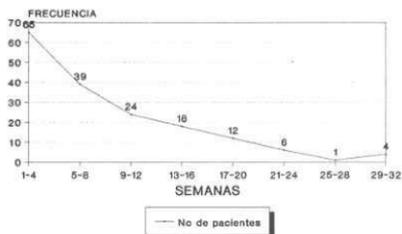
TIEMPO DE NEGATIVIZACION DEL HBe Ag EN 169 PACIENTES.



Figura 1

Evolución del anti-HBe: al igual que su antígeno, este anticuerpo se detectó en 169 pacientes. Su tiempo de aparición en promedio fue un poco más prolongado que el de la negativización de su antígeno: 9 ± 7 y 7 ± 5 semanas, respectivamente (figuras 2 y 3). Al análisis individual de cada caso aparecieron tres clases de respuesta inmune:

TIEMPO DE POSITIVIZACION DEL ANTI-HBe EN 169 PACIENTES.



TIEMPO DE NEGATIVIZACION DEL HBs Ag EN 177 PACIENTES.

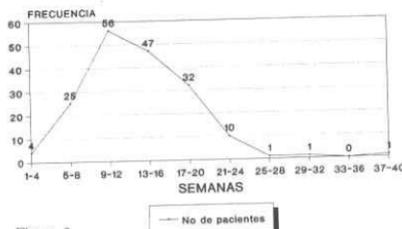


Figura 3

a) Simultánea: la negativización del HBe Ag y la aparición de su anticuerpo ocurrieron al mismo tiempo; 77 pacientes (46 %).

b) Tardía (período de ventana): aquí la negativización del HBe Ag antecedió a la positividad de su anticuerpo en promedio 9.5 ± 6 semanas (rango 2 a 26); 63 casos (37 %).

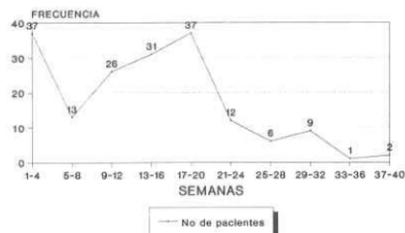
c) Temprana: en los 29 pacientes restantes (17 %), la presentación del anti-HBe antecedió a la desaparición de su antígeno en promedio 8 ± 3 semanas (rango

2 a 14). Durante ese tiempo ambos marcadores coincidieron en el suero de estos enfermos.

Evolución del HBe Ag. De 177 casos, este antígeno desapareció durante las primeras 20 semanas de evolución clínica en 164 (92 %) y fue excepcional encontrarlo positivo más allá de la semana 30 (figura 3).

Evolución del anti-HBs: En términos generales el tiempo de positividad promedio para este anticuerpo es semejante al de negativización de su antígeno (figuras 3 y 4); sin embargo, también aquí se identificaron las tres clases de respuesta inmune mencionadas en el caso del HBe Ag y su anticuerpo:

TIEMPO DE POSITIVIZACION DEL ANTI-HBs Ag EN 177 PACIENTES.



a) Simultánea: coincidieron desaparición del antígeno y aparición de su anticuerpo; 69 pacientes (39 %).

b) Tardía (período de ventana): la negativización del antígeno ocurrió antes de poder identificar su anticuerpo en promedio de 10 ± 7 semanas (rango 4 a 34); 61 casos (34 %).

c) Temprana: en los últimos 47 enfermos (27 %), el anticuerpo precedió a la desaparición del antígeno en promedio 10 ± 5 semanas (rango 4 a 22). Durante ese período los dos marcadores se identificaron al mismo tiempo.

Discusión

No obstante que en general la evolución de los diferentes marcadores inmunológicos de la HVB sigue un patrón homogéneo, existen situaciones completamente inesperadas que se apartan por completo de este consenso. Ambas posibilidades, tanto la evolución normal como sus variantes, son comentadas en forma por demás completa en las revisiones del tema publicadas por

Burrell,⁷ Krugman,⁸ Hoofnagle⁹ y Páez.¹⁰ En el presente estudio se encuentra que si bien la mayor parte de los pacientes presentaron una respuesta similar o uniforme, también hubo quienes evolucionaron de manera atípica, lo que amerita analizar por separado cada uno de los marcadores inmunológicos, tanto los del virus como los del huésped.

El HBe Ag es una proteína de bajo peso molecular cuya localización exacta en la estructura del virus B no está bien determinada, pero que se relaciona estrechamente con el HBe Ag.¹¹ La presencia del antígeno e en suero se considera evidencia indirecta de la replicación activa del virus.¹² Por esta razón su detección normalmente ocurre durante la fase aguda de la enfermedad y desaparece durante las primeras semanas de elevación enzimática, tiempo en que hace acto de presencia su anticuerpo.^{7,10} Este tipo de respuesta inmune simultánea se presentó en cerca del cincuenta por ciento de nuestros pacientes. La respuesta tardía -con su período de ventana de duración variable-, ocupó el segundo lugar en frecuencia, dato que no se contempla en las revisiones mencionadas,^{7,10} pero que sí está reportado por otros investigadores.¹³

Por último, la respuesta inmune temprana que propició la presencia simultánea de ambos marcadores resulta ser una situación novedosa a la que no se hace alusión en la bibliografía revisada.^{7,10,13-15} Este hecho se puede explicar porque el número de pacientes estudiado por otros investigadores es pequeño; se utilizaron otras técnicas de laboratorio para detectar los marcadores; y, lo que es muy importante, el tiempo de evolución de la enfermedad al momento de efectuar el estudio.¹³⁻¹⁷ En contraposición, el grupo de pacientes estudiado aquí es numeroso, se utilizó el método de RIA, que es de los más sensibles y específicos; además, el tiempo de evolución clínica era corto al momento de iniciar el estudio.

El HBs Ag que se detecta en el suero de los pacientes con HVB aguda corresponde en su mayoría a partículas virales incompletas, inmunogénicas mas no infecciosas. Este es el primer marcador que aparece en el suero dos a ocho semanas después de la infección, antecediendo con mucho a la elevación enzimática. Se mantiene positivo durante toda la fase aguda y no es raro que se conserve así durante la convalescencia.^{7,10,15}

En relación con este antígeno y su anticuerpo, los tres tipos de respuesta observados -simultánea, tardía y temprana-, se mencionan en la bibliografía consultada.^{7,10,18,19} Se asigna el primer lugar en frecuencia

a la respuesta tardía, seguida de la simultánea y, por último -como algo excepcional-, la de tipo temprano. Por nuestra parte, la proporción de pacientes con respuesta simultánea y tardía fue muy semejante, con un buen número de pacientes con la forma temprana, lo que demuestra que esta variedad no es tan excepcional como se piensa.

Con lo anterior, se puede concluir que en general nuestros pacientes desarrollan en forma temprana anticuerpos contra el HBe Ag y HBs Ag, con algunas variantes en el tiempo de presentación. Sobresalen las respuestas tardía y temprana contra el antígeno y la respuesta temprana contra el de superficie.

Referencias

- Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A «new» antigen in leukemia sera. *JAMA* 1965; 191: 541-546.
- Blumberg BS, Gerstley BJS, Hangerford DA et al. A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia and hepatitis. *Ann Int Med* 1967; 66: 924-931.
- Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet* 1970; 1: 695-698.
- Almeida JD, Rubenstein D, Stott EJ. New antigen-antibody system in Australia-antigen-positive hepatitis. *Lancet* 1971; 2: 1225-1226.
- Le Bouvier GL. The heterogeneity of Australia antigen. *J Infect Dis* 1971; 123: 671-675.
- Magnius LO, Espmark A. A new antigen complex co-occurring with Australia antigen. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1972; 80: 335-337.
- Burrell CJ. Serological markers of hepatitis B infection. *Clinics in Gastroenterology*. 1980; 9: 47-63.
- Krugman S. Viral hepatitis, 1985 update. *Pediatrics* in review. 1985; 7: 3-11.
- Hoofnagle JH, Schafer DF. Serologic markers of hepatitis B virus infection. *Seminars in Liver Disease* 1986; 6: 1-10.
- Paez RO, Valdovinos MA, Wolpert E. Hepatitis Viral: interpretación clínica de los antígenos y anticuerpos en el suero. *Rev Gastroenterol Mex* 1985; 50: 277-287.
- Takahashi K, Maehida A, Funatsu G et al. Immunochemical structure of hepatitis B e antigen in the serum. *J Immunol* 1983; 130: 2903-2907.
- Sherlock S, Thomas HC. Hepatitis B virus infection, the impact of molecular biology. *Hepatology* 1983; 3: 455-456.
- Aikawa T, Sairenji H, Furuta S et al. Seroconversion from hepatitis e antigen to anti-HBe in acute hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1978; 298: 439-441.
- Gibson PE, Ruparelia K. Occurrence of e antigen in acute hepatitis B. *J Clin Path* 1977; 30: 925-927.
- Krugman S, Overby LR, Mushawar IK et al. Viral hepatitis type B: Studies on natural history and prevention reexamined. *N Engl J Med* 1979; 300: 101-106.
- Trepo CG, Magnius LO, Shafer RA. Detection of e antigen and antibody: correlations with hepatitis B surface and hepatitis B core antigens, liver disease, and outcome in hepatitis B infections. *Gut* 1976; 5: 805-808.
- Hoofnagle JH, Geoffrey MD, Secf LB et al. Seroconversion

- from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. *Ann Int Med* 1981; 94: 744-748.
18. Mc Mahon BJ, Bender TR, Berquist KR et al. Delayed development of antibody to hepatitis B surface antigen after symptomatic infection with hepatitis B virus. *J Clin Microb* 1981; 14: 130-134.
19. Fouch PG, Carey WD, Tabor E et al. Concomitant hepatitis B surface antigen and antibody in thirteen patients. *Ann Int Med* 1983; 99: 460-463.



AVICENA

(980-1037)

Mil años se han sucedido desde que el médico y filósofo arábigo-persa Avicena (Ibn Sina, hijo de Sina) ejerciera en Persia. A pesar del avance médico, la fama de Avicena no se ha extinguido. Su celebridad permanece por lo universal de su espíritu. Su memoria ha sido honrada con la construcción de un gran mausoleo sobre su tumba, en Hamadán (Irán).

En su infancia llamaba la atención su inagotable deseo de aprender; precozmente, a los 18 años, escribió un compendio de todas las ciencias. Entonces ya tenía fama como médico. Escribió un total de 100 textos sobre teología, metafísica, astronomía, filosofía natural, cuestiones políticas y medicina. Su obra en cinco volúmenes *Canon de la Medicina*, fue durante muchos años la obra clásica, y hasta el siglo XVII sirvió de texto en las Universidades de Salamanca, Montpellier y Lovaina.

Avicena no se limitó a reproducir las doctrinas de Galeno e Hipócrates, como se le ha censurado, pues intentó armonizar con aquéllas su propia experiencia e intuición. Su aportación demostró que fue un investigador inteligente y objetivo que no dudó en sustituir lo establecido

Segue en la página 410

Continúa de la página 409

por sus comprobaciones. Consideró la retina como la parte fundamental para la visión, a pesar de que hasta entonces se había reconocido como tal al cristalino; diferenció las diversas formas de ictericia y llamó la atención acerca de la correlación entre las emociones y los síntomas físicos.

Infatigable creador, ya que incluso durante los viajes trabajaba en sus libros, Avicena consideró importantes otros aspectos de la vida: la compañía agradable, la poesía y la música. Su deceso fue descrito por su alumno Abú-al-Guzgani, en un tratado que publicó en 1932 el médico alemán Paul Kraus. El relato es interesante desde el punto de vista histórico, y también informa sobre los medicamentos empleados por el gran médico en su última enfermedad: «El Maestro confiaba en su poderosa constitución hasta que durante una campaña fue vencido por una serie de cólicos. Preocupado porque su enfermedad le impidiese huir después de la derrota que parecía inminente, quiso recobrar la salud, le dieron ocho enemas en un solo día. El resultado fue una inflamación intestinal y una disentería. Tuvo que huir, y durante la huida sufrió un desmayo, como ocurre generalmente durante los cólicos. Sin embargo, se siguió cuidando con clísteres. Un día con el fin de poder evacuar, ordenó que se utilizara para el enema dos granos de semilla de perejil. Las semillas acres de perejil no hicieron más que empeorar la disentería. Para los desmayos tomaba mitridato, pero uno de sus esclavos le añadió demasiado opio. En este estado fue llevado a Ispahan. Estaba tan débil que no podía mantenerse en pie, pero se trató hasta que pudo caminar de nuevo. Sin estar completamente restablecido de su enfermedad no se cuidó ni renunció a su vida activa. Tuvo frecuentes recaídas de las que se restableció. Sin embargo, cuando la enfermedad lo atacó de nuevo durante uno de sus viajes, comprendió que su constitución estaba arruinada y no podría resistir. Por consiguiente, renunció a curarse. Dijo: "El médico que trató mi cuerpo no estaba a la altura de su tarea. Ahora todas las tentativas que se hagan para curarme son inútiles". Permaneció en ese estado durante un corto tiempo, y un día a sus 57 años de edad, falleció».

J. S. P.