

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS**

**MARCADORES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B
EN SANGRE Y SECRECION ENDOCERVICAL EN UN
GRUPO FEMENINO DE ALTA PROMISCUIDAD SEXUAL**

**Detección del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg)
en sangre y secreción endocervical, y anticuerpo anti-antígeno de
superficie (anti-HBs) en sangre de 50 prostitutas controladas en el
Centro de salud de Mazatenango (Suchitepéquez)**

BYRON RENE FLORES ANDRADE

CONTENIDO

| | Página |
|--|--------|
| INTRODUCCION | 1 |
| DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA | 3 |
| REVISION BIBLIOGRAFICA | 5 |
| MATERIALES Y METODOS | 29 |
| RESULTADOS | 31 |
| ANALISIS Y DISCUSION DE LOS RESULTADOS | 41 |
| CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES | 47 |
| RESUMEN | 49 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS | 51 |

INTRODUCCION

Gran cantidad de información ha proporcionado un mejor conocimiento de la hepatitis B, pero esta continúa siendo un problema alarmante de salud mundial (1,28,57,85). La única forma de erradicarla consiste en la vacunación específica masiva, pero no es aún sostenible fácilmente por su alto precio y dificultades técnicas de producción (8,17,23,28,38,39,44,45,58,64,73,75,85,122,123). Asimismo se han conocido varias vías de su transmisión además de la parenteral (3,4,28,42,47,54,67,85,99), entre la que figura ahora de forma prominente la transmisión sexual que se ha asociado al descubrimiento de la alta incidencia de infección en grupos de prostitutas y homosexuales (1,16,27,35,36,55,57,60,68,72,81,86,87,102,110,111,125). Además en Guatemala se ha encontrado cada vez con mayor frecuencia la hepatitis B (18-21,78,95,116).

El presente trabajo investiga en una muestra de 50 prostitutas controladas en el Centro de Salud de Mazatenango (Suchitepéquez), la presencia en sangre y secreción endocervical uterina del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B por ELISA, y su anticuerpo en sangre por contraelectroforesis, con un afán de aportar datos que ayuden al conocimiento de la epidemiología de la hepatitis B en nuestro país, en donde no existe ninguno homólogo y muy pocos datos sobre la hepatitis B en general. Se trata de demostrar que las prostitutas constituyen también en nuestro medio una fuente importante en la transmisión de la hepatitis B y de correlacionar hallazgos serológicos de los marcadores del virus de la hepatitis B con su detección simultánea en muestras de secreción endocervical.

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

La hepatitis viral del tipo B es un importante problema de salud pública mundial (1,28,57,85), que puede adquirir carácter crónico y a largo plazo producir secuelas como hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular primario (6,17,28,45,56,58,85,91,113,115,123). Alarmantemente se considera improbable que el mejoramiento del medio y de la higiene personal tengan repercusiones significativas en su transmisión (28,85), y que el método más eficaz de control es la vacunación específica en gran escala considerando principalmente a los grupos denominados de alto riesgo de infección por el virus de la hepatitis B (17,23,28,45,68,75,123).

El virus de la hepatitis B es ahora generalmente reconocido y puede ser transmitido por rutas no-percutáneas (1,3,4,6,10,16,18,32,36,46,47,54,55,67,68,79,83,85,86,99-102,109,110,118). Además se ha recopilado evidencia clara y fuerte de que la promiscuidad sexual, por mecanismos de transmisión aún no totalmente conocidos, constituye un factor de riesgo para contraer hepatitis B. Esto ha hecho considerar a las prostitutas y homosexuales, como grupos de alto riesgo a la exposición y transmisión del virus de la hepatitis B. De manera que la posibilidad de transmisión sexual es en la actualidad comunmente sustentada (1,16,27,35,36,55,57,60,68,72,79,81,86,87,100-102,109,110,125).

En nuestro país, dentro de los escasos datos con que contamos para considerar la magnitud real del problema, se ha encontrado con mayor frecuencia la hepatitis B (18-21,78,95,116), así como que en otros países (28); por otra parte, nunca hemos investigado la incidencia de ella en los dos grupos de alto riesgo considerados líneas arriba. Nuestro propósito fundamental es contribuir a mejorar la epidemiología de la hepatitis B en Guatemala, es

tudiando la incidencia de marcadores serológicos específicos en un grupo de prostitutas.

REVISION BIBLIOGRAFICA

Introducción.

La hepatitis viral ha sido y es un problema de salud de distribución e importancia mundial (18,54,82). Desde la época babilónica hay descripciones compatibles con su cuadro clínico (76). Hipócrates en el 460-375 antes de la era cristiana, en su "De Morbus Inter-nis" incluye el registro de una ictericia epidémica (76,78,104). Pero es hasta en el año 751 de nuestra era que se encuentra una nueva alusión a dicha enfermedad, en una carta del Papa Zacarías (76). Posteriores informes existentes sobre la enfermedad coinciden al describir brotes de la enfermedad en períodos de guerra, reconociéndosela como otro azote más de esas épocas belicistas y provocando además una gran inquietud por entenderla y prevenirla (76,104). En 1883 se notifica la presentación epidémica de hepatitis viral en un grupo de trabajadores de astilleros que se vacunaron contra la viruela con linfa glicerizada de origen humano (67). Entre 1939 y 1945 se reportaron grandes epidemias de la enfermedad en pacientes de clínicas de enfermedades venereas, diabetológicas y reumatológicas; esto sugirió a investigadores la posibilidad de que la enfermedad se transmitía por medio de jeringas y agujas inadecuadamente esterilizadas. El brote más amplio tuvo lugar en 1942, cuando la vacuna contra la fiebre amarilla conteniendo suero humano causó 28585 casos de ictericia (seguramente por hepatitis B) en personal militar de U.S.A.; 62 de ellos sucumbieron ante la epidemia (67,104). En la década de 1940 se esbozaron ya dos tipos bien diferenciados de hepatitis viral, desde el punto de vista clínico y epidemiológico (67,76), cuya definitiva distinción, incluyendo diferencias inmunológicas, se demostró con la publicación en 1967 del reporte del excelente trabajo de Saul Krugman y colaboradores efectuado en la Escuela Estatal de Willowbrook (New York) para retardados mentales (65,67,104). Para esta fecha a pesar de haberse descubierto ya el anti-

geno de superficie del virus de la hepatitis B (11), no se había demostrado su relación con la hepatitis B.

Según nuestro conocimiento actual, un mínimo de 3 diferentes formas etiológicamente reconocibles de la enfermedad se manifiestan: hepatitis A, hepatitis B y hepatitis no-A/no-B; esta última diagnosticable solo por exclusión de las dos primeras entidades ya que no se ha podido demostrar plenamente su agente causal (18,19,28,54,67,76,78,82,85,117,121). Se menciona además la hepatitis delta, producida por el agente delta descubierto en 1977, que es un virus defectuoso que requiere la presencia de el virus de la hepatitis B para poder reproducirse; se le han descubierto dos modos de infección; coinfección aguda con la hepatitis B y superinfección en portadores del virus de la hepatitis B (28,85,106).

El término hepatitis viral hace referencia a una infección primaria del hígado, contrastando con una infección secundaria causada por otro tipo de virus como el citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus de varicela-zoster, virus de herpes simple, virus coxsackie B y virus de rubeola (67).

Cada año se notifican por ejemplo, en los Estados Unidos de Norteamérica entre 50000 y 70000 casos, pero según ellos que tienen un buen control estadístico de salud comparado al de nosotros, esta cantidad no representa probablemente más de un 10% del número real de casos estimados (82,85). Aproximadamente cerca del 50% de esos casos son de hepatitis B (85). En Guatemala, la hepatitis viral es una enfermedad frecuente (18,78), pero no hay datos reales y confiables para considerar la magnitud del problema, a pesar de ser una enfermedad de notificación obligatoria.

El interés científico se ha centrado cada vez más en la hepatitis B que puede adquirir carácter crónico y producir secuelas tales como la cirrosis hepática, la hepatitis crónica y el carcinoma hepato-

celular primario, que no produce la hepatitis A (28,85). Además se calcula en 200 millones el número de portadores crónicos del virus de la hepatitis B, en el mundo (9,17,28,45,56,85,91,123).

Hepatitis B.

El desarrollo del conocimiento que hasta la fecha tenemos sobre la hepatitis B es interesante y a la par de avances como el empleo del microscopio electrónico y el desarrollo de diversas técnicas serológicas de laboratorio. Pocos años antes de 1957, Oliver Smithies desarrolló el ingenioso método de electroforesis en agar-gel que permitía la separación de las diversas proteínas séricas en base a características de tamaño y configuración. Esto a su vez permitió e incentivó a un alumno de él, Baruch S. Blumberg (en 1976 condecorado con el Premio Nóbel de Medicina), para que el año de 1957 y varios años después en compañía de Anthony Allison, estudiaran las proteínas séricas y sus variantes polimorfas en diversas poblaciones de Europa, Nigeria y Alaska (14). Sin ser su propósito estaban iniciando lo que los llevaría a descubrir el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B. En el verano de 1960 ellos decidieron probar la hipótesis de que pacientes quienes recibían múltiples transfusiones podían desarrollar anticuerpos contra una o más de las polimorfas proteínas séricas extrañas del donador. Usando la técnica de doble difusión en agar-gel (desarrollada por Ouchterlony) para poder observar la precipitación de anticuerpos formados en los pacientes transfundidos y que podían reaccionar con constituyentes en el suero de personas normales (14,115), en 1963, siguiendo los estudios antes mencionados, Blumberg utilizó suero de pacientes con hemofilia para indagar en ellos la presencia de anticuerpos precipitantes, puesto que era un grupo especialmente apropiado por su necesidad de múltiples transfusiones y por lo tanto para desarrollar anticuerpos contra componentes séricos de individuos normales; así pensaba verificar su hipótesis. El grupo de 24 sueros controles de pacientes normales que utilizó para hacerlas reaccionar con los sueros de los

pacientes hemofílicos incluía algunos obtenidos de población extranjera, dentro de los cuales uno pertenecía a un aborigen australiano. Este suero del aborigen australiano fue el único que produjo una reacción de precipitación con dos sueros de pacientes hemofílicos. Al darse cuenta de la diferencia en cuanto a tinción y movilidad electroforética de esta proteína precipitada, se le llamó tentativamente "antígeno Australia" (11,13,14,67,104,115). Habían descubierto el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, sin saberlo. La primera asociación entre el antígeno Australia y enfermedad alguna, quedó asentada en el mismo memorable reporte de Blumberg y colaboradores (11); al descubrir la prevalencia relativamente alta de este antígeno en pacientes con leucemia aguda, pero ausente en individuos normales y con otro tipo de enfermedades, concluyó transitoriamente en la existencia de una inherencia entre leucemia y el antígeno Australia (11,115). Iniciaron una extensa búsqueda serológica del antígeno en poblaciones de todas partes del mundo. Estos estudios demostraron que era raro en poblaciones de Estados Unidos y Europa; más frecuente en personas aparentemente normales que vivían en los trópicos y en el sudeste de Asia así como en pacientes con otro tipo de enfermedades como enfermedad de Hodgkin, síndrome de Down (recluidos en instituciones), lepra lepromatosa y hepatitis (12,67). En el documento de Blumberg publicado en mayo de 1967 (12), él ya había propuesto por vez primera la hipotética relación entre el antígeno Australia y la hepatitis viral; esta circunstancia la defendió con celosa delicadeza Blumberg en su discurso del 13 de diciembre de 1976, cuando recibió en Estocolmo el Premio Nóbel de Medicina (14).

Otro gran avance significó el reporte hecho por Alfred M. Prince en 1968, al detectar un antígeno en la sangre de pacientes que se encontraban en período de incubación de la hepatitis viral "sérica" (como era conocida hasta entonces la hepatitis B) (92). El denominó al antígeno hallado como "antígeno SH" (por serum hepatitis), que poseían 7 de 9 pacientes con hepatitis tipo B y solo en 3

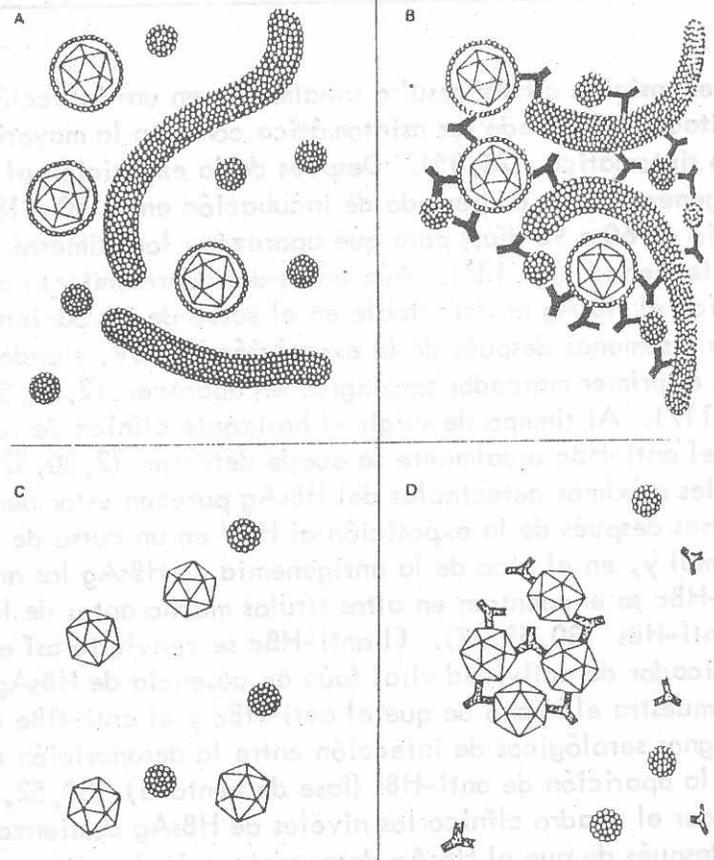
donadores de sangre sanos. No se sabía que el antígeno SH era el mismo antígeno Australia encontrado por Blumberg pocos años antes. Un mes después el mismo Prince publicó una carta donde dejaba bien clara la conclusión personal de que el antígeno Australia y el antígeno no descubierto por él, SH, estaban estrechamente relacionados pero que había que confirmarlo, empezando por usar los mismos métodos serológicos (93). 1969 fue un año decisivo en el avance del conocimiento actual de la enfermedad: en enero Blumberg y colaboradores (con W. Thomas London ahora encabezando el grupo de trabajo) reportaron haber hallado el antígeno Australia en 25% de 125 pacientes con hepatitis viral aguda y en ninguno de 138 pacientes con otras enfermedades que afectan al hígado (74). Concluyeron en que debía existir una estrecha relación entre el antígeno Australia y la hepatitis viral. Blumberg mismo en marzo publicó un documento donde confirma dicha relación en firme (13). Todo ese año continuaron los reportes de diversos investigadores concordando en lo anterior (34, 41,67,115,124), surgiendo el conocimiento de primordial importancia de que el antígeno Australia y el antígeno SH eran uno mismo, relacionándolo además únicamente con la hepatitis B (40). Se logró la visualización por el microscopio electrónico del antígeno Australia (50), aunque no su caracterización detallada que logró hasta un año después D.S. Dane y colaboradores (25,104). Para 1970 siguió sumandose mayor evidencia confirmativa (66,94,115) con una avalancha de informes en la literatura médica que nos proporcionaron el conocimiento actual de la hepatitis viral tipo B (67).

Virus de la hepatitis B (HBV).

Hoy se sabe que el virus de la hepatitis B tiene un diámetro de 42nm, tal como lo describió por vez primera D.S. Dane (25) y en cuyo honor también al virus se le conoce como la partícula Dane. Está compuesto de una partícula central que mide 27nm de diámetro, con propiedades inmunológicas particulares constituyendo el antígeno central del virus de la hepatitis B (HBcAg), y una tira doble de

DNA con cerca de 3200 pares de bases; además se detecta una DNA-polimerasa asociada a la partícula del centro. Esta partícula central del virus se encuentra revestida por una superficie de revestimiento con propiedades inmunológicas diferentes a las del centro, con un diámetro de 22 nm, y que es el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg), antes llamado también antígeno Australiano (Au) (14, 28, 53, 54, 67, 97, 121). Un tercer antígeno, el antígeno e (HBeAg) también ha sido detectado con una probable localización central y subdivisiones en 3 componentes: e1, e2, e3 (28, 77, 97). De el antígeno de superficie han sido descrito también varios subtipos antigénicos; el determinante antigénico presente en forma constante ha sido denominado "a", y los otros subtipos han aparecido en pares mutuamente excluyentes: "d" o "y", y "w" o "r" que en asociación con componente "a", permiten subtipificar a los pacientes en alguna de las cuatro siguientes combinaciones: adw, adr, ayw, ayr. Estos subtipos son importantes para estudios epidemiológicos para buscar patrones de transmisión de HBV (28, 54, 69, 70, 97, 121). La figura 1 es muy ilustrativa al respecto:

Figura No. 1



Partículas diversas de hepatitis B, relacionadas y diferenciadas por su antigenicidad. Las formas observadas en la sangre del enfermo son las esferas de 22nm y los filamentos de 22nm que son el HBsAg, y el virus en sí (partícula Dane) la cual consiste en un cascarón exterior y un centro interior (HBcAg) (A). Las 3 formas se caracterizan por la presencia de HBsAg, como se indica por el hecho de que el anticuerpo (en negro) contra el antígeno se combina y se aglutina con todos ellos (B). Añadiendo detergente a las partículas virales se desprende el cascarón exterior del HBsAg, solfando centros libres (C). Estos son aglutinados por anticuerpos diferentes (punteados), anticuerpos contra HBcAg, distinguiéndose del HBsAg (D).

Fuente: Jawetz, E. et al. Manual de microbiología médica. 8a. ed. México, Manual Moderno, 1979. 650p. (Fig. 32-3; 450pp.)

Relación clínica de los antígenos y anticuerpos de HBV y sus laboratorios.

La exposición a HBV resulta usualmente en una infección aguda autolimitada, que puede ser asintomática como en la mayoría de los casos, o sintomática (28,85). Después de la exposición al HBV se acepta generalmente un período de incubación entre 50 a 180 días (promedio de 60 a 90 días) para que aparezcan los primeros síntomas de la enfermedad (54,121). Aún antes del apareamiento del cuadro clínico el HBsAg es detectable en el suero de los pacientes generalmente 4 semanas después de la exposición al HBV, siendo aceptado como el primer marcador serológico en aparecer (2,30,52,53,97,115,117). Al tiempo de surgir el horizonte clínico de la enfermedad, el anti-HBc usualmente se puede detectar (2,30,52,53).

Los niveles máximos detectables del HBsAg parecen estar dentro los 2 a 3 meses después de la exposición al HBV en un curso de resolución normal y, en el pico de la antigenemia de HBsAg los anticuerpos anti-HBc se encuentran en altos títulos mucho antes de la presencia de anti-HBs (30,53,97). El anti-HBc se convierte así en un sensible indicador de actividad viral (aún en ausencia de HBsAg), como lo demuestra el hecho de que el anti-HBc y el anti-HBe son los únicos signos serológicos de infección entre la desaparición de HBsAg y la aparición de anti-HBs (fase de ventana) (30,52,97).

Al aparecer el cuadro clínico los niveles de HBsAg comienzan a declinar; después de que el HBsAg desaparece, niveles detectables de anti-HBs surgen, no obstante que puede existir normalmente un espacio de tiempo llamado "fase de ventana" entre la desaparición de HBsAg y la aparición de anti-HBs; fase que tiende a desaparecer con el desarrollo de pruebas de detección serológicas cada vez más sensitivas, ya que con ellas títulos bajos de anti-HBs han podido ser detectados durante el período de antigenemia del HBsAg (2,30,52,53,77,84,97).

Una persona a la que se le detecta el HBsAg es considerado en

condición infecciosa y que puede potencialmente transmitir el HBV a otras personas susceptibles. Si además 6 meses después de la exposición al HBV la persona sigue positiva para el HBsAg, se le considera como un portador del virus; esta persona puede ser asimismo un portador sano o por el contrario, si tiene evidencia histológica o transaminasas elevadas, un portador con hepatitis crónica. Altos títulos de HBsAg durante la fase aguda de la hepatitis B que persisten más de 6 semanas también es seguido con frecuencia de hepatitis crónica y el estado de portador (2,28,85,97). La adquisición de la condición de portador del HBV está en relación directa inversa a la edad en que se contrae la infección y varía alrededor del 90% en los recién nacidos y el 10% o menos en los adultos. Se ha estimado el número de portadores de HBV en todo el mundo en 200 millones de personas (5,7,8,17,23,29,39,45,56,58,61,64,85,91,105,107,122).

El anti-HBs aparece a veces de varios meses a un año después de la desaparición del HBsAg, y es un indicador de inmunidad (2,52,85); sin embargo, en la actualidad y en forma alarmante, se comienza a dudar de ello (30,33,63,71,77,88,98,112). Hay evidencia de que a diferencia de lo que antes se pensaba, la presencia de anti-HBs y anti-HBc puede traducir infección activa y se han demostrado donadores sin HBsAg sérico, pero si detectado en el hígado (30,62,77,84,96,97). Anti-HBs puede ser transferido pasivamente a través de la barrera placentaria o por administración de inmunoglobulinas específicas; su protección es solo temporal al contrario de la obtenida por infección o vacunación con HBV (2).

HBeAg puede ser detectado por radioinmunoensayo o enzima inmunoensayo en casi todos los casos de hepatitis B aguda apareciendo casi al mismo tiempo que HBsAg y desapareciendo en forma normal antes que desaparezca HBsAg. La presencia de HBeAg en el suero indica la persistencia de la reproducción viral y la mayoría de los sueros con títulos altos de HBeAg también presentan una actividad mesurable de la polimerasa del HBV y partículas Dane completas, que se pueden

observar con el microscopio electrónico. La sangre de estos enfermos debe considerarse sumamente infecciosa. La desaparición del HBeAg y la producción de anti-HBe generalmente indican un buen pronóstico, pero no garantizan la eliminación total del HBV que supone el anti-HBs (2, 28, 30, 49, 52, 53, 77, 85, 97, 114, 117).

El anti-HBc especialmente del tipo IgM, aparece casi sin excepción en la fase aguda inicial de la enfermedad o aún antes de la aparición de los síntomas. Se puede detectar por muchos años y a veces por toda la vida (especialmente del tipo IgG). Toda vez, como ya se dijo, que es el único marcador en la fase de ventana donde aún no hay anti-HBs detectables, es considerado como un sensitivo indicador de replicación viral en ausencia de HBsAg circulante. En estudios epidemiológicos el anti-HBc test es el mejor marcador para evaluar la prevalencia de HBV en varias poblaciones; identifica 2 a 4% más casos de previas infecciones con HBV que la determinación única de anti-HBs. La desaparición de anti-HBc asociado con persistencia de anti-HBs es muy raro pero la situación puede ocurrir (2, 28, 30, 37, 44, 51-53, 62, 84, 97, 111).

HBcAg no se encuentra en forma libre en el suero, pudiéndose sin embargo extraerse de partículas Dane localizadas en los hepatocitos infectados, mediante técnicas específicas. HBcAg por inmunofluorescencia y microscopía electrónica generalmente se encuentra en el núcleo de los hepatocitos, mientras que el HBsAg es de localización citoplasmática (52, 62, 84, 96, 97). Otro gran avance significa el reporte de la detección del HBV en células mononucleares, del páncreas, renales y de la piel, no obstante su supuesto hepatotropismo absoluto. Este hallazgo del HBV en células mononucleares específicamente, pudiera explicar las anomalías inmunológicas observadas en los portadores del virus (90).

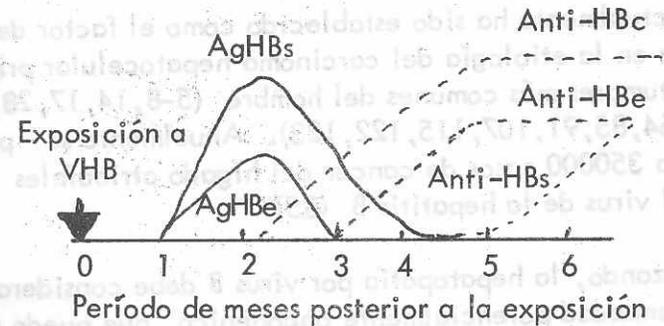
La actividad de la polimerasa del DNA del virus en el suero indica que la reproducción del virus continúa en el hígado y que el

paciente es infeccioso. La determinación secuencial de la actividad enzimática es el método más sensible para medir el efecto terapéutico del tratamiento de la hepatitis crónica con interferón u otro tipo de quimioterapia, pero no contribuye sustancialmente a la evolución diagnóstica de la enfermedad (28, 49, 53, 85).

Las técnicas de laboratorio serológicas para detectar el HBsAg, anti-HBs, HBcAg, HBeAg y anti-HBe son varias, pero actualmente los métodos que se deben emplear por ser lo más sensibles y específicos son el radioinmunoensayo y ELISA. Estos dos son equiparables, con la ventaja ELISA para nuestro medio de que no requiere equipo sofisticado (18, 20, 28, 48, 54, 59, 108, 112, 115, 119, 120).

La figura 2 es mucho más explícita sobre el curso serológico de los marcadores de la hepatitis B.

Figura No. 2. Evolución serológica de la hepatitis B aguda sin complicaciones y con recuperación del paciente.



Fuente: O.P.S. Hepatitis B y hepatitis delta. Boletín Epidemiológico OPS 1984; 5(3):1-8 (Figura 1).

HBV y sus secuelas.

La hepatitis B es una enfermedad común y grave cuya incidencia anual en los Estados Unidos de América es de 200000 casos. 75% de estos evolucionan con enfermedad leve o subclínica, 25% desarrollan ictericia, 5% requieren hospitalización y 0.1% mueren de hepatitis fulminante; 6 a 10% de estos pacientes infectados se vuelven portadores crónicos del HBV. De estos 600000 a 800000 portadores del virus existentes en los Estados Unidos de Norteamérica, aproximadamente 25% desarrollan hepatitis crónica y 4000 mueren de cirrosis cada año. Adicionalmente 1 a 2% de estos portadores mueren de carcinoma hepatocelular primario anualmente (45).

HBV y el consumo de alcohol son las dos principales causas de cirrosis hepática; a pesar de no tener una relación causal entre sí, también el grupo de alcohólicos ha sido encontrado con alta prevalencia de marcadores serológicos de la hepatitis B. Además se ha esclarecido que esta, aparentemente, no incrementa la capacidad que el alcohol posee para producir cirrosis (22).

HBV actualmente ha sido establecido como el factor de mayor importancia en la etiología del carcinoma hepatocelular primario, uno de los tumores más comunes del hombre (5-8, 14, 17, 28, 29, 39, 45, 46, 56, 64, 85, 91, 107, 115, 122, 123). Anualmente se producen de 250000 a 350000 casos de cancer del hígado atribuibles principalmente al virus de la hepatitis B (85).

Sumarizando, la hepatopatía por virus B debe considerarse como una enfermedad potencialmente oncogénica, que puede presentarse en forma aguda en algunos casos o comenzar como hepatitis crónica desde el inicio, evolucionando según 3 posibilidades: a) que no sucede nada, b) que produzca el cuadro de hepatitis aguda (con marcada tendencia a la recuperación total y la escasa posibilidad de muerte como necrosis hepática masiva o fulminante), y, c)

que se produzca una hepatitis crónica que puede llevar a cirrosis y posteriormente al carcinoma (76).

Transmisión.

El término con que se le conoció desde un principio a la hepatitis tipo B, hepatitis sérica, y que establecía diferencia epidemiológica por su patrón de transmisión con la hepatitis tipo A o hepatitis infecciosa, dejaba en claro que el primer tipo de hepatitis solo podía transmitirse por inoculación parenteral de productos sanguíneos contaminados con HBV y el segundo tipo solo por vía fecal-oral (67). Saul Krugman y colaboradores en 1967 publicaron el reporte donde demostraron la transmisión oral de la hepatitis B, echando por tierra esa antigua clasificación (65). Actualmente se ha demostrado que la hepatitis B también se puede adquirir de manera no-parenteral; asimismo la hepatitis A también se puede adquirir de manera parenteral (54, 67, 86, 109). HBV ha sido plenamente demostrado en una gran variedad de secreciones y excreciones corporales que si sugieren otras vías adicionales de su transmisión; se ha hallado HBV en bilis, semen, fluidos vaginales, heces, orina, saliva, sangre, sudor, líquido ascítico y secreciones nasofaríngeas (3, 4, 10, 26, 28, 32, 43, 46, 54, 67, 79, 83, 85, 99, 115, 118).

Así, la hepatitis B se ha asociado tradicionalmente como riesgo de transfusiones sanguíneas de donadores portadores del HBV, agujas hipodérmicas y jeringas contaminadas. Situaciones que explican altas tasas de incidencia ocurridas en ciertos grupos poblaciones considerados de alto riesgo de exposición al HBV como los drogadictos, odontólogos, pacientes y personal de salud como médicos y técnicos de laboratorio principalmente y donadores de sangre remunerados (24, 28, 54, 55, 85, 97, 103). Otros grupos de alto riesgo han sido detectados dentro de los que se encuentran a los homosexuales y las prostitutas, ambos grupos con característicamente alta promiscuidad sexual; esta ha sugerido que la hepatitis B se puede transmitir por medio de

las relaciones sexuales (1, 16, 27, 28, 31, 35, 36, 47, 54, 55, 57, 60, 67, 68, 72, 81, 85-87, 100, 102, 109, 110, 125). Sobre este último aspecto se hará a continuación un análisis de los trabajos más relevantes hechos a la fecha,

D.J. Jeffries y colaboradores presentaron un estudio publicado en mayo de 1973, con 1650 pacientes atendidos en el departamento de enfermedades venéreas del Hospital St. Mary's de Londres, a los cuales se les intentó detectar por medio de la técnica de inmunoelectroforesis y difusión en gel la presencia del HBsAg sérico. Solo 23 (1.39%) fueron hallados positivos, con el hecho interesante de que 12 de los hombres positivos para HBsAg eran homosexuales. Se discutió el hecho de que la técnica de laboratorio empleada era muy poco sensitiva, concluyéndose que la incidencia de HBV en el grupo de estudio era 10 veces más alta que las reportadas en grupos de donadores de U.S.A., e identificaban al grupo de homosexuales como de alto riesgo para contraer infección por el HBV (55).

En junio de 1973, K.W.M. Fulford y colaboradores presentaron un estudio con 974 pacientes atendidos en una clínica de enfermedades de transmisión sexual en que por medio de inmunodifusión y confirmado por hemaglutinación inhibida, se encontró en 17 de ellos (1.74%) HBsAg y en 47 anti-HBs (4.8%). Se halló diferencias significativas en cuanto a sexo, ya que 88% y 77% de los positivos para HBsAg y anti-HBs respectivamente fueron hombres; el estado marital de soltería fue relacionado con una mayor incidencia de infección. Los pacientes hallados positivos tenían una significativa alta incidencia de sífilis y/o gonorrea. También hubo una alta incidencia de anti-HBs en homosexuales e individuos con alta promiscuidad, no así de HBsAg que no varió significativamente de la población negativa. Concluyeron que una alta frecuencia de HBsAg y su anticuerpo fue hallada en el grupo de estudio y que proveía evidencia circunstancial para pensar en la transmisión sexual del HBV (36).

Erwin Adam y colaboradores en marzo de 1974 publicaron un trabajo realizado en Cali (Colombia) con 509 personas a las que se les examinaron muestras de suero sanguíneo para hallar el HBsAg por radioinmunoensayo y el anti-HBs por hemaglutinación pasiva. Esas personas fueron representativas muestralmente de 4 grupos: prostitutas, monjas, personas asociadas a instituciones y un grupo control con personas de la población con edades y condiciones socioeconómicas comparables con el de las prostitutas. HBsAg fue detectado en el 5% de las prostitutas, 9% del grupo control, 18% de las monjas y 10% de los de las instituciones. Anti-HBs fue detectado en 20% de las prostitutas, 12% del grupo control, 16% de las monjas y 23% de las de las instituciones. En contraste con la alta frecuencia de infección por herpesvirus tipo 2 hallado entre las prostitutas y la virtual ausencia de anticuerpos para el herpesvirus tipo 2 entre las monjas, no hubo significativas diferencias entre los grupos observados para la infección por HBV. Concluyeron que los datos indicaban que la hepatitis B no es una enfermedad principalmente venérea, pero que no era evidencia suficiente para excluir la transmisión del HBV por el acto sexual per se, y que en Cali la transmisión venérea no era un mayor modo de diseminación del HBV (1).

G. Papaevangelou en mayo de 1974 publicó con colaboradores un estudio realizado en Grecia donde investigaron la prevalencia del HBsAg y su anticuerpo en 293 prostitutas y 379 mujeres embarazadas de similar edad y situación económica, quienes conformaron el grupo control. HBsAg fue detectado (por contrainmunolectroforesis e inmunodifusión) en 4.4% de las prostitutas y en 3.4% del grupo control. La prevalencia del anti-HBs (hallado por hemaglutinación pasiva) fue significativamente más alta entre las prostitutas (56.7%) que en el grupo control. La evidencia de infección por HBV fue claramente incrementada en relación directa al número de años de ejercer la prostitución. La evidencia de las tasas incrementadas de infección entre las prostitutas apoya la hipótesis de que la hepatitis B es transmitida sexualmente (86,87).

J. Heathcote y colaboradores, en agosto de 1974 publicaron un artículo en donde estudiaron el papel de 54 portadores de HBsAg en transmisión no parenteral. Concluyeron que la evidencia de HBsAg más común encontrada en los contactos de los portadores del estudio, eran los compañeros sexuales de ellos. El método usado fue la contraelectroforesis (47).

Gert G. Frösner y sus colaboradores en Alemania, publicaron en 1975 un artículo sobre la prevalencia de anti-HBs (por hemaglutinación pasiva y radioinmunoensayo) en poblaciones de varios niveles de promiscuidad, examinando con ello la posibilidad de transmisión venérea de HBV. De 258 prostitutas, 31% fueron anti-HBs positivas comparado con 10% de 258 donadores de sangre femeninos, 10% de 48 monjas reclusas en un convento y 15% de 94 monjas que trabajaban dando clases. Los resultados apoyaron su hipótesis de la posibilidad de transmisión sexual de la hepatitis B (35).

Wolf Szmunes y colaboradores, en 1975 dieron a conocer un excelente estudio realizado en New York, subdividido así: la muestra No. 1 consistió en 238 esposos (ambos sexos) de donadores voluntarios de sangre (negros y blancos) quienes durante la prueba de rutina habían sido hallados negativos para HBsAg. La muestra No. 2 consistió de 280 esposos de los cuales 87% eran esposas de donadores (blancos y negros) quienes eran portadores de HBsAg. La muestra No. 3 consistió en 597 pacientes heterosexuales atendidos en clínicas de enfermedades venéreas. La muestra No. 4 consistió en 674 homosexuales (83% hombres). Los resultados fueron comparados con las pruebas del mismo laboratorio a una muestra de control de 700 adultos sanos donadores voluntarios de sangre. HBsAg se detectó por radioinmunoensayo y hemaglutinación pasiva invertida; anti-HBc por fijación del complemento. Se encontró una significativa alta evidencia serológica de infección por HBV en las dos poblaciones altamente promiscuas: pacientes con enfermedades venéreas con contactos sexuales desconocidos (15-18%) y hombres, pero no

mujeres, homosexuales (37-51%). Esposos de portadores de HBsAg asintomáticos tuvieron una más alta prevalencia (26-28%) que los esposos de no portadores (10-11%). Personas del grupo de estudio quienes tuvieron una más alta probabilidad de exposición al potencialmente infeccioso cónyugue, o aquellos cuyos patrones de conducta sexual los hacía más expuestos también (gran cantidad de compañeros sexuales, larga duración de homosexualidad envolviendo principalmente el intercambio anal) les fueron hallados evidencias serológicas más frecuentemente que los que tenían diferentes patrones de conducta sexual. Concluyeron que el estudio demostraba una clara y fuerte asociación entre evidencia serológica de HBV y determinados patrones de conducta sexual. Dos patrones de el papel de la conducta sexual en la diseminación de la hepatitis B, en el presente estudio, distinguieron: 1) la posibilidad de que el virus pueda ser transmitido por el coito normal per se y entonces, la hepatitis B puede ser marcada como una enfermedad de transmisión sexual, al menos bajo ciertos patrones de conducta sexual sobre la diseminación de HBV en diferentes grupos de población, pero que no excluyeron otras potenciales rutas además de la sexual. Por ultimo, con escepticismo rigurosamente científico y justificable, concluyeron que no se puede asegurar que ocurra o no la transmisión del HBV por el coito vaginal normal (110).

El mismo W. Szmunes y sus colaboradores un año despues, en 1976, en otro estudio representando también 4 muestras de población aleatoriamente escogidos de bajo (donadores voluntarios de sangre), intermedio (pacientes de clínicas de enfermedades venéreas), alto (contactos familiares de portadores crónicos) y muy alto (homosexuales) riesgo de exposición al HBV fueron examinados. Dentro de los individuos con el HBsAg y su anticuerpo negativos un 3.3% fueron anti-HBc positivos, y entre el grupo que tuvo anti-HBs positivo 19.4% fueron hallados también anti-HBc positivo. Anti-HBc concurrentemente y sin él, fue detectado más frecuentemente en el grupo de alto riesgo que en el de bajo riesgo. Individuos del estudio con historia de hepatitis viral aguda fueron más frecuentemente anti-HBc -

positivos que aquellos sin ninguna historia, y este fue asociado frecuentemente a transaminasas elevadas. Anti-HBc puede persistir por muchos años después de un episodio de hepatitis aguda. En familias de portadores, la alta frecuencia de anti-HBc observada entre esposos le da argumento a la posibilidad de transmisión sexual del HBV (111).

Dale E. Dietzman y colaboradores en Seattle, en 1976, publicaron un estudio en que la prevalencia de HBsAg y anti-HBs fue de 5.6% y 34% respectivamente en 144 homosexuales. La prevalencia en 222 heterosexuales fué únicamente de 0.9% y 3.6% asimismo. Se empleó el radioinmunoensayo y la hemaglutinación pasiva. (31).

En 1980 Evangelia Kaklamani y sus colaboradores publicaron un estudio realizado en Grecia tratando de detectar en 198 prostitutas y 117 mujeres de baja condición económica que conformaron un grupo control, por medio del radioinmunoensayo, el HBsAg y su anticuerpo, y el anti-HBc. La prevalencia del HBsAg fue hallada alta en el grupo de prostitutas (11 versus 9%). Esta diferencia fué atribuída a la alta tasa de infección por HBV en las prostitutas (97 versus 45%), ya que la proporción de portadoras de HBsAg en los dos grupos fue practicamente la misma (11 versus 9%). Dentro de las prostitutas infectadas que no fueron portadoras, la mayoría (75%) fueron positivas para anti-HBs y anti-HBc, mientras que en el grupo control solo la mitad de ellas (52%) fueron positivas únicamente para anti-HBc. Concluyeron confirmando que las prostitutas constituyen un grupo de alto riesgo de incidencia de infección por HBV (57).

En 1981, Robert McNair Scott y colaboradores, en Bangkok (Tailandia) realizaron un estudio de los factores relacionados a la transmisión de la hepatitis viral en una población militar norteamericana emplazada en Tailandia. El estudio fue prospectivo, con un seguimiento de 326 hombres durante un año. HBsAg y su anticuerpo fue

detectado por radioinmunoensayo. Hepatitis clínica del tipo A ocurrió en un hombre y del tipo B en 4 de ellos. Asintomática hepatitis A no se detectó; hepatitis B asintomática se detectó en 17 (5.2%). La relación entre sintomática/asintomática hepatitis B fue 1:4. Análisis de los serotipos sugirieron que la hepatitis B se originó en gran proporción de casos por contactos con tailandeses. Análisis de los factores de transmisión indicaron que el contacto social y sexual con la población nativa, incluyendo prostitutas, residencia en la comunidad y el consumo de marihuana fueron conductas que se asociaron favorablemente con la adquisición de la hepatitis B. Concluyeron que a pesar de no poderse asegurar la posibilidad de transmisión venérea del HBV, no debía desestimarse esa posibilidad ya que la asociación sexual fue relacionado fuertemente con la adquisición de HBV (100).

En 1982, Peter Kryger y colaboradores llevaron a cabo un estudio en Dinamarca, analizando el suero sanguíneo de 269 hombres que fueron seleccionados por tener como mínimo un episodio de sífilis, para detectárseles la presencia de marcadores de hepatitis A y B. HBsAg y anti-HBs fue determinado por radioinmunoensayo. Los pacientes fueron divididos en 3 grupos: 177 homosexuales, 35 heterosexuales y 57 con historia sexual desconocida. La incidencia de HBsAg o anti-HBs fué 3 veces más frecuente en el grupo de homosexuales (67%) que en el grupo de los de historia sexual desconocida (25%) y que los heterosexuales (23%). La incidencia de anti-HBs fue incrementada con la edad. Correlación positiva se halló entre la presencia de marcadores de HBV y el número de episodios de sífilis en homosexuales. Se concluyó que los resultados sugerían que altos niveles de actividad sexual son asociados riesgos para adquirir HBV (68).

Siempre en 1982 se publicó otro estudio sobre hepatitis B en homosexuales, llevado a cabo por M.T. Schreeder y colaboradores. 3816 homosexuales fueron examinados en clínicas de enfermedades venéreas de U.S.A. Los marcadores fueron detectados por radioinmunoensayo. 6.1% tenían HBsAg, 52.4% anti-HBs y 3% de los que no te

nían ningún otro marcador poseían anti-HBc. La tasa de seropositividad total fue de 61.5%; esta fué significativamente relacionada en forma directa a la duración en aumento de la actividad sexual. Actos anal-genital, oral-anal y ducha rectal fueron evidentemente significativos para la incidencia aumentada de infección; oral-oral y oral-genital contacto no lo fueron, sorprendentemente. El trauma de la mucosa rectal fue un hallazgo común en los que presentaban evidencia serológica de HBV (102).

En resumen hay evidencia clara y fuerte que se ha seguido acumulando con estudios no menos interesantes que los descritos y de fechas más recientes (16,27,60,72,81,101,109,125), apoyando el hecho de que la promiscuidad sexual, por mecanismos aún indeterminados exactamente, es un factor de riesgo para contraer HBV; esto ha hecho del grupo de prostitutas y homosexuales, grupos de alto riesgo de exposición y transmisión del HBV, en donde la posibilidad de transmisión sexual es sugerida; sugerencia que se afianza aún más con la lograda transmisión experimental mediante saliva y semen positivos para HBsAg inoculados parenteralmente a primates, quienes desarrollaron la enfermedad (3,4,15,99).

En algunas regiones, la transmisión perinatal de HBV de las madres portadoras a sus hijos parece ser el factor principal en la alta prevalencia de la infección. Cuando los análisis para determinar la presencia de HBsAg y HBeAg en las madres son positivos, alrededor del 95% de los recién nacidos contraen la infección, generalmente en el período perinatal (5,7,8,17,23,29,39,58,85,91,105,107,122). Es rara la transmisión durante la gestación (42,85). Los hijos de madres no portadoras pueden contraer la infección mediante el contacto con otros niños infectados por sus madres portadoras (85). En base a estos estudios se ha determinado que las únicas verdaderas medidas de control posibles para la hepatitis B, son la aplicación de inmunoglobulinas específicas contra el HBV y la vacunación de grupos selectos especialmente (5,7,8,17,23, -

29,38,39,44,45,58,64,73,75,91,105,107,122,123).

Por último se ha señalado la posibilidad de que los mosquitos y otros insectos chupadores sea importantes vectores de la enfermedad en las zonas tropicales, pero no hay tampoco pruebas convincentes que respalden esta teoría (85).

Hepatitis B en Guatemala.

El primer estudio encontrado que se realizó en Guatemala, hecho por Alfred M. Prince en el año de 1966, tuvo como muestra a 125 soldados aparentemente sanos estacionados en la población rural de Sumpango; usando la contraelectroforesis para tratar de detectar en ellos el HBsAg, no se encontró en ninguna muestra, pero la misma publicación hacía constar que la información (por causa no explicada) no era confiable (95).

Pineda en 1971 examinando a 300 donadores remunerados, por el método de contraelectroforesis tampoco obtuvo algún resultado positivo de HBsAg (89). Ese mismo año B.S. Blumberg utilizando el radioinmunoensayo intentó lo mismo en 185 personas sanas de varias áreas rurales del país, detectando 3.8% de positividad (18,19). También en 1971, Maynard, en Sta. María Cauqué, en 300 individuos sanos, por contraelectroforesis no halló HBsAg en ninguno (18,19). Destarac en el mismo año en 8000 donadores de sangre halló solo un 0.02% de positividad para HBsAg utilizando la contraelectroforesis (18). En 1972, Villanueva, en el Hospital Herrera Llerandi, en 300 donadores, mediante la inmunodifusión radial no halló también positividad para HBsAg, al igual que Cáceres en 1973 estudiando 160 individuos sanos y 120 con diagnóstico de hepatitis viral, con igual método (18). Maselli, en 1974, detectó, estudiando en 17 pacientes con diagnóstico de hepatitis viral y procedentes de Xejuyub (aldea de Suchitepéquez), halló 23.5% de positividad para HBsAg por medio de la contraelectroforesis (78). Va

rios trabajos hechos por Casasola (18), Castillo (20) y Valdez (116) entre 1977 y 1980 fueron encontrando cada vez mayor positividad para HBsAg (18, 19). Cáceres demostró seropositividad para HBsAg mediante el método de ELISA en 18.5% de pacientes politransfundidos y hemodializados (18). Cardona en 1981, estudiando 29 pacientes con diagnóstico de hepatitis viral recluídos en el Hospital de enfermedades infecto-contagiosas San Vicente, empleando la contraímmunoelectroforesis encontró 34.8% de positividad para HBsAg (19). El trabajo más reciente publicado es el realizado por Villagrán de Tercero y Maselli en el Laboratorio Multidisciplinario de la Facultad de Ciencias Médicas de la U.S.A.C. de Guatemala; se investigó la presencia del HBsAg por el método de ELISA en 93 pacientes hospitalizados con diagnóstico de hepatitis viral, hallando 52.85% de positividad, la más alta reportada a la fecha (21). Un interesante trabajo presentado en el XXXV Congreso Nacional de Medicina de 1984, sin publicar, coordinado por la Dra. Carmen Villagrán de Tercero, estudiando a 46 pacientes del Aislamiento del Hospital San Vicente con diagnóstico de hepatitis viral se encontró en un 43.5% de ellos seropositividad mediante hemaglutinación pasiva invertida; a los 20 pacientes de la muestra positivos para HBsAg sérico, se les tomó a todos muestras de saliva secreción endocervical a las mujeres, al 3% muestras de semen y al 25% muestras de orina, para investigarles mediante el método ELISA la presencia del HBsAg concomitante, encontrándosele en el 40% de las muestras de saliva, en el 33% de las muestras de secreción endocervical, en el 25% de las muestras de semen y en ninguna de las muestras de orina. Adicionalmente se les pasó un cuestionario en donde el antecedente de "relaciones sexuales recientes" (sin explicación concisa ese término empleado en el susodicho trabajo) lo reportó el 100%, mientras que antecedentes como medicación parenteral reciente solo fue reportada por un 22.22% y de donación de sangre en un 5.5%. Concluyeron que la evidencia de encontrar el virus a títulos detectables en secreciones corporales,

deja la posibilidad de su transmisión por vía sexual (*). En el mismo Congreso presentaron otro estudio efectuado en una muestra de 200 donadores remunerados y no-remunerados de sangre en el Hospital Roosevelt, en 1984; investigado el HBsAg en ellos por el método ELISA y confirmado por hemaglutinación pasiva invertida, encontraron 0% de positividad (**).

Como puede observarse, conforme avanzan los años y se realizan más estudios con métodos cada vez más sensibles para detectar el HBV se ha logrado diagnosticar la hepatitis B con mayor frecuencia en Guatemala, lo que indica que la magnitud del problema pudiera ser más grande de lo que se cree (18). Otro dato común, de interés al presente trabajo, es que en 3 trabajos (el de Cardona, el de Villagrán de Tercero y el de Maselli), se menciona una alta incidencia de pacientes con HBsAg son procedentes de la Costa Sur del país, especialmente del departamento de Suchitepéquez que es en donde nosotros llevaremos a cabo la presente investigación, en un grupo del que además se espera una alta incidencia.

Como corolario, en 1977 el Taller Latinoamericano de la Cruz Roja sobre hepatitis B, estudió 7487 muestras séricas de donadores de 13 países latinoamericanos con similares características socioeconómicas al nuestro que no participó; este valiosísimo trabajo conducido por Mazzur, demostró por radioinmunoensayo, 1.6% de positividad para HBsAg, entre 3.5% y 55.3% de portadores de anti-HBs y entre

(*) Congreso Nacional de Medicina, 35º, Guatemala, 1984. Vías de transmisión de hepatitis B. 28 de noviembre-1 de diciembre de 1984. Guatemala, mecanografiado. s.p.

(**). Congreso Nacional de Medicina, 35º, Guatemala, 1984. Incidencia de hepatitis B en donadores de sangre del Hospital Roosevelt en 1984. 28 de noviembre-1 de diciembre de 1984. Guatemala, mecanografiado, s.p.

5.8% y 81.1% de anti-HBc. Evidencia de infección por HBV se en contró en un total de 27% de las muestras ensayadas (80).

MATERIALES Y METODOS

La muestra del presente estudio fué constituida por 50 prostitutas seleccionadas aleatoriamente de un universo fluctuante entre 80 a 125 que se controlaron periódicamente una vez por semana durante el mes de abril de 1985 en el Centro de Salud de Mazatenango (Suchitepéquez), cumpliendo con el Programa de Profilaxia Sexual obligado por la Dirección General de Servicios de Salud para la detección y tratamiento de enfermedades de transmisión sexual. La muestra es aproximadamente el 50% de su población, por lo que es representativa. El universo o población en estudio es muy fluctuante, debido sobre todo a su movilidad migratoria, por lo que cada semana se registran nuevas prostitutas pero dejan de asistir otro tanto que probablemente emigró. Por eso es que el registro del número de prostitutas y el número real que efectivamente asisten cada semana y cada mes es diferente. Hay que considerar además que este, también, es un subregistro del número real de prostitutas activas en Mazatenango y que no se encuentran legalizadas para el efecto ya que no asisten al Centro de Salud para su examen regular. En resumen, el número real, inalcanzable por motivos de que no se les podría reunir, es según el Inspector de Saneamiento Ambiental, de 300 en total. Todo esto es importante considerarlo para conocer los alcances y limitaciones de nuestra muestra de estudio.

A cada una de ellas se les tomó, con su consentimiento, una muestra de sangre por punción venosa y una de secreción endocervical uterina con un bajalenguas, que posteriormente se almacenaron bajo congelamiento hasta ser procesadas. También a cada una de ellas se les pasó un cuestionario sobre antecedentes clínicos de importancia en relación con la hepatitis B; este lo pasó yo personalmente a cada una de ellas.

Las muestras, 100 en total (50 de sangre y 50 de secreción endo

cervical uterina), fueron trasladadas bajo congelamiento al Laboratorio Multidisciplinario de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, donde se procesaron.

Para investigar la presencia de HBsAg en suero sanguíneo y secreción endocervical se utilizó el método de ELISA, siguiéndose esrupulosamente los cuidados especiales y ampliamente detallados de su técnica (9,20,119,120). El anti-HBs se investigó solo en el suero sanguíneo mediante la contrainmuno-electroforésis, tal y como ha sido descrita (19,108). Los resultados para ELISA fueron clasificados y definidos de la siguiente manera:

- 1) Positivo: Aquellas muestras con cambio de coloración igual o de mayor intensidad que el control positivo (color naranja).
- 2) Positivo dudoso: Aquellas muestras con cambio de coloración de menor intensidad que el control positivo, pero mucho mayor que el control negativo.
- 3) Negativo: Sin ningún cambio de coloración, igual que el control negativo (9).

Para la contrainmuno-electroforesis se tomó como resultado positivo las muestras que exhibían una clara banda de precipitación entre el pozo donde estaba el HBsAg y el pozo donde se depositó el anti-HBs, siempre comparandolos con los controles negativos y positivos. Los resultados negativos no exhibían ninguna banda de precipitación. (19)

Los resultados globales se procesaron después estadísticamente.

RESULTADOS

Las edades de las 50 prostitutas de la muestra de estudio, oscilaron entre 18 años las menores y una de 40 años la mayor, con una edad media de 24 años. Los resultados no tuvieron relación directa con la edad ni con alguna otra variable relevante estudiada, por lo que en los siguientes cuadros se presentan globalmente. El HBsAg en sangre se encontró en 2 prostitutas (4%) de la muestra; en secreción endocervical uterina se halló con una frecuencia mayor, al presentar lo 7 prostitutas de la muestra (14% de ella). En total, ya sea en secreción endocervical uterina o en sangre, se demostró el HBsAg en 9 pacientes que corresponde a un 18% de la muestra de estudio. Ver cuadros No. 1, No. 2 y No. 3.

Cuadro No. 1

Presencia de HBsAg en muestras de sangre de 50 prostitutas controladas en el Centro de Salud de Mazatenango, Suchitepéquez.

| | Positivo | | Positivo dudoso * | | Negativo | | Total | |
|---------|----------|---|-------------------|---|----------|----|-------|-----|
| | f | % | f | % | f | % | f | % |
| Muestra | 0 | 0 | 2 | 4 | 48 | 96 | 50 | 100 |

* Ver explicación en "Materiales y Métodos".

Cuadro No. 2

Presencia de HBsAg en muestras de secreción endocervical uterina de 50 prostitutas controladas en el Centro de Salud de Mazatenango, Suchitepéquez.

| | Positivo | | Positivo dudoso | | Negativo | | Total | |
|---------|----------|---|-----------------|----|----------|----|-------|-----|
| | f | % | f | % | f | % | f | % |
| Muestra | 1 | 2 | 6 | 12 | 43 | 86 | 50 | 100 |

Cuadro No. 3

Presencia de HBsAg en muestras de sangre y de secreción endocervical uterina de 50 prostitutas controladas en el Centro de Salud de Mazatenango, Suchitepéquez.

| | HBsAg en sangre | | HBsAg en secreción endocervical uterina | | Total | |
|---------|-----------------|---|---|----|-------|----|
| | f | % | f | % | f | % |
| Muestra | 2 | 4 | 7 | 14 | 9 | 18 |

Anti-HBs fue hallado con una mayor frecuencia que el HBsAg; - 40% de la muestra presentó anti-HBs sérico. Ver cuadro No. 4.

50% del total de prostitutas de la muestra tuvieron alguno de los 2 marcadores de HBV investigados. HBsAg y anti-HBs simultáneo lo presentó un 8%, HBsAg exclusivo un 10% y anti-HBs exclusivo un 32%. Ver cuadro No. 5.

Cuadro No. 4

Presencia de anti-HBs en muestras de sangre de 50 prostitutas controladas en el Centro de Salud de Mazatenango, Suchitepéquez.

| | Positivo | | Negativo | | Total | |
|---------|----------|----|----------|----|-------|-----|
| | f | % | f | % | f | % |
| Muestra | 20 | 40 | 30 | 60 | 50 | 100 |

Cuadro No. 5

Presencia única y simultánea de HBsAg y anti-HBs en muestras de sangre y secreción endocervical uterina de 50 prostitutas controladas en el Centro de Salud de Mazatenango, Suchitepéquez.

| | HBsAg | | Anti-HBs | | HBsAg y anti-HBs | | Total | |
|---------|-------|----|----------|----|------------------|---|-------|----|
| | f | % | f | % | f | % | f | % |
| Muestra | 5 | 10 | 16 | 32 | 4 | 8 | 25 | 50 |

Cuadro No. 6

Presencia de HBsAg y/o anti-HBs en sangre y secreción endocervical uterina según grupo etareo de 50 prostitutas controladas en el Centro de Salud de Mazatenango, Suchitépéquez.

| Edad en años | Muestra total | | Muestra con HBsAg y/o anti-HBs | |
|--------------|---------------|-----|--------------------------------|----|
| | f | % | f | % |
| 18 - 22 | 25 | 50 | 11 | 44 |
| 23 - 27 | 15 | 30 | 9 | 60 |
| 28 - 32 | 4 | 8 | 2 | 50 |
| 33 - 37 | 5 | 10 | 3 | 60 |
| 38 - 42 | 1 | 2 | 0 | 0 |
| Totales | 50 | 100 | 25 | 50 |

De las 50 prostitutas, 20 (40%) refirieron exposición parenteral frecuente, 3 (6%) haber padecido de hepatitis y 5 (10%) haber sido transfundidas con sangre. De las 20 que refirieron exposición parenteral frecuente sólo 9 (18% de la muestra total) presentaron alguno de los 2 marcadores del HBV investigados, 2 (4% de la muestra total) de las 3 que refirieron hepatitis e (6% de la muestra total) de las 5 que habían sido transfundidas.

Los cuadros No. 7 y No. 8 presentan estos datos. El cuadro No. 9 detalla los datos presentados hasta aquí.

Cuadro No. 7

Presencia de antecedentes médicos de importancia para adquirir hepatitis B en 50 prostitutas controladas en el Centro de Salud de Mazatenango, Suchitépéquez.

| Antecedente | Referido | | No referido | | Total | |
|---------------------------------|----------|----|-------------|----|-------|-----|
| | f | % | f | % | f | % |
| Exposición parenteral frecuente | 20 | 40 | 30 | 60 | 50 | 100 |
| Hepatitis | 3 | 6 | 47 | 94 | 50 | 100 |
| Transfusión sanguínea | 5 | 10 | 45 | 90 | 50 | 100 |

Cuadro No. 8

Antecedentes médicos de importancia y su relación con la presencia de HBsAg y/o anti-HBs en sangre y secreción endocervical uterina de 50 prostitutas controladas en el Centro de Salud de Maza tenango, Suchitepéquez.

| Antecedentes | Marcadores positivos | | Marcadores negativos | | Total | |
|---------------------------------|----------------------|----|----------------------|----|-------|----|
| | f | % | f | % | f | % |
| Exposición parenteral frecuente | 9 | 18 | 11 | 22 | 20 | 40 |
| Hepatitis | 2 | 4 | 1 | 2 | 3 | 6 |
| Transfusión sanguínea | 3 | 6 | 2 | 4 | 5 | 10 |
| Total | 14 | 28 | 14 | 28 | 28 | 56 |

Cuadro No. 9

Antecedentes médicos de importancia en prostitutas con uno o ambos marcadores de HBV positivos en sangre y secreción endocervical uterina, de las 50 prostitutas controladas en el Centro de Salud de Maza tenango, Suchitepéquez.

| Paciente | Marcador | Antecedente médico |
|-------------------------|--|---|
| 1 | HBsAg positivo en secreción endocervical y anti-HBs | Hace 12 meses recibió transfusión, 2 meses después tuvo ictericia. Exposición parenteral frecuente. |
| 2 | HBsAg positivo dudoso en sangre y anti-HBs | Ninguno. |
| 3 | HBsAg positivo dudoso en sangre | Ninguno. |
| 4 | HBsAg positivo dudoso en secreción endocervical y anti-HBs | Hepatitis hace 3 meses diagnosticada por médico. Exposición parenteral frecuente. |
| 5 | HBsAg positivo dudoso en secreción endocervical y anti-HBs | Ninguno. |
| 6 | HBsAg positivo dudoso en secreción endocervical | Exposición parenteral frecuente. |
| 7,8,9 | HBsAg positivo dudoso en secreción endocervical. | Ninguno. |
| 10,11,12,13,14,15 | Anti-HBs | Exposición parenteral frecuente. |
| 16,17 | Anti-HBs | Transfusión sanguínea |
| 18,19,20,21,22,23,24,25 | Anti-HBs | Ninguno. |

En cuanto al lugar de origen, la mayoría (56%) eran salvadoreñas. No se demostró ninguna relación existente entre lugar de origen y evidencia de alguno de los marcadores del HBV investigados, siendo que de las 25 que presentaron HBsAg y/o anti-HBs, 11 (44%) eran salvadoreñas y 14 (56%) guatemaltecas. Esto puede apreciarse en el cuadro No. 10.

Cuadro No. 10

Lugar de origen de las 50 prostitutas de la muestra de estudio controladas en el Centro de Salud de Mazatenango, Suchitepéquez.

| Lugar de origen | f | % |
|-----------------|----|-----|
| El Salvador | 28 | 56 |
| Suchitepéquez | 12 | 24 |
| San Marcos | 1 | 2 |
| Retalhuleu | 6 | 12 |
| Escuintla | 1 | 2 |
| Huehuetenango | 1 | 2 |
| Quezaltenango | 1 | 2 |
| Total | 50 | 100 |

El tiempo de ejercer la prostitución varió entre los 10 años reportado por 2 sujetos de la muestra, quienes tuvieron ambas presencia de anti-HBs, y 1 día. 29 de las 50 prostitutas (58%) tenían de estar ejerciendo la actividad relativamente poco tiempo, como lo es un año de estas 29, 55.17% tuvieron HBsAg y/o anti-HBs. En los demás rangos no se consideran relaciones de incidencia de infección por HBV y tiempo de ejercer la prostitución, ya que su distribución es de muy poca monta en cada uno de ellos y más de la mitad de la muestra está ubicada en el rango de 0-12 meses. Dentro de este rango también no hay ninguna prevalencia especial en relación directa de HBsAg y anti-HBs y el tiempo de ejercer la prostitución. Ver cuadro No. 11.

Cuadro No. 11.

Distribución según tiempo de ejercer la prostitución en relación a presencia de HBsAg y/o anti-HBs en secreción endocervical y sangre de 50 prostitutas controladas en el Centro de Salud de Mazatenango, Suchitepéquez.

| Tiempo en meses | Total | | Marcadores positivos | | Marcadores negativos | |
|-----------------|-------|-----|----------------------|--------|----------------------|--------|
| | f | % | f | % | f | % |
| 0 - 12 | 29 | 58 | 16 | 55.17 | 13 | 44.82 |
| 13 - 24 | 9 | 18 | 2 | 22.22 | 7 | 77.77 |
| 25 - 36 | 5 | 10 | 2 | 40.00 | 3 | 60.00 |
| 37 - 48 | 2 | 4 | 1 | 50.00 | 1 | 50.00 |
| 49 - 60 | 1 | 2 | 1 | 100.00 | 0 | 0.00 |
| 61 - 72 | 1 | 2 | 1 | 100.00 | 0 | 0.00 |
| 73 - 84 | 0 | 0 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| 85 - 96 | 0 | 0 | 0 | 0.00 | 0 | 0.00 |
| 97 - 108 | 1 | 2 | 0 | 0.00 | 1 | 100.00 |
| 109 - 120 | 2 | 4 | 2 | 100.00 | 0 | 0.00 |
| Totales | 50 | 100 | 25 | 50.00 | 25 | 50.00 |

ANALISIS Y DISCUSION DE LOS RESULTADOS

La muestra de la presente investigación fue conformada por 50 prostitutas, escogidas aleatoriamente para que fueran representativas de su población que acude obligatoriamente al Centro de Salud de Mazatenango (Suchitepéquez) para detectarles y tratarles enfermedades de transmisión sexual, según los lineamientos del Programa de Profilaxia Sexual de la Dirección General de Servicios de Salud. Esta muestra es relativamente joven, con una edad media de 24 años; el 50% de ella ubicada en el rango de 18 a 22 años de edad y el 80% en el de 18 a 27 años. Las de menor edad, 4, tienen 18 años y la de mayor edad es una de 40 años. Su distribución etarea es similar y comparable a las muestras de trabajos homólogos realizados en Holanda (27), Alemania (35) y Grecia (57,86,87). Una explicación posible a esta característica se puede atribuir, principalmente, al hecho de que el éxito en la actividad de ellas requiere de ciertos atributos sexuales atractivos que van ligados a la juventud. No se apreció ninguna relación directa entre la edad e infección por HBV; no obstante, Frosner (35) si halló una correlación directa entre el incremento de edad e incremento de su prevalencia, al igual que Kaklamani (57). Ver cuadro No. 6.

HBsAg fue detectado en 9 pacientes de la muestra que equivalen a un 18% de ella. Analizando al detalle estos resultados se encuentra que el HBsAg está presente con mayor frecuencia en las muestras de secreción endocervical uterina que en las de sangre. Además se encontró que en sangre las 2 únicas detecciones de HBsAg fueron catalogadas como resultados "positivos dudosos", hecho que podría demostrar un título bajo de HBsAg. Asimismo, de las 7 detecciones de HBsAg en secreción endocervical, 6 se catalogaron "positivos dudosos" y 1 como "positivo". No se encontró ningún estudio que compare títulos de concentración de HBsAg en sangre y secreción endocervical uterina, y a pesar de conocerse muy bien la evolución de

los diferentes antígenos de HBV en sangre, esto se desconoce para los diversos fluidos corporales. Darani demostró HBsAg en fluidos vaginales en 5 de 15 pacientes con HBsAg sérico previamente detectado y en ninguna de 9 sin HBsAg sérico previo, pero no comparó sus títulos (26).

Heathcote demostró que el semen y la saliva tenían concentraciones mucho menores de HBsAg que la sangre (46), al igual que Villarejos (118) y Blainey (10) quien demostró lo mismo con muestras de orina. Nosotros encontramos el HBsAg en secreción endocervical uterina de 7 prostitutas, sin demostrarlo simultáneamente en sangre (ver cuadro No. 9). El haber encontrado HBsAg en un 18% de la muestra en estudio es una elevada incidencia en Guatemala, pero congruente con hallazgos de otros investigadores que categorizan al grupo de prostitutas como de alto riesgo para contraer y transmitir la hepatitis B (27, 35, 57, 86, 87).

Anti-HBs fue detectado más frecuentemente que HBsAg, al presentarlo 20 pacientes correspondiente a un 40% de la muestra. Esta situación ha sido reportada invariablemente, sugiriendo que el anti-HBs es un mejor instrumento epidemiológico que el HBsAg, siempre presentándose con una mayor frecuencia que el antígeno en prostitutas (1, 27, 35, 57, 86, 87) y en homosexuales (31, 68, 102, 111). Ver el cuadro No. 4.

Evidencia de infección pasada o reciente con HBV fue detectada en 25 prostitutas, equivalente al 50% del total de la muestra quienes presentaron alguno de los 2 marcadores investigados. Esto, comparado con los hallazgos de estudios nacionales realizados en personas sanas (18, 89, 25) y aún en personas enfermas (algunas con diagnóstico de hepatitis viral) (18-20, 78, 116), es una incidencia bastante elevada, aún más si consideramos que nuestra muestra está compuesta de personas aparentemente sanas. Los resultados de nuestro estudio, por otro lado, no sorprenden si se toma en cuenta la

cantidad de información que avala la afirmación de que las prostitutas son un grupo de alto riesgo de exposición al HBV (27, 35, 57, 86, 87) al igual que los homosexuales (31, 36, 55, 68, 72, 81, 88, 102, 110, 111). Solo un reporte se encontró donde esto no se confirma en forma categórica, pero tampoco se descarta (1). Las prostitutas y los homosexuales tienen característicamente una alta promiscuidad sexual, siendo a lo que se le ha atribuido su alto riesgo de exposición al HBV. Los mecanismos de transmisión implicados no están claros aún, pero se acuerda en que la transmisión sexual es lo determinante (27, 28, 31, 35, 36, 47, 54, 55, 57, 60, 67, 68, 72, 81, 85-88, 102, 109, 111, 125).

Adicionalmente se ha demostrado los antígenos del HBV en varias secreciones corporales (10, 26, 28, 32, 43, 46, 54, 67, 79, 83, 85, 115, 118) y la comprobación experimental de su poder infectante en humanos (65) y en primates (3, 4, 16, 99); sólo un estudio, de menor peso que los anteriores, fracasó en transmitir la hepatitis B por medio de la saliva (15). Existen, por lo tanto, diversas hipótesis sobre el mecanismo de transmisión sexual del HBV, dentro de las cuales la más lógica parece ser lo que implica a las laceraciones de la mucosa del recto en homosexuales (16, 101), de vagina y de pene en heterosexuales (16, 100, 101) que al ponerse en contacto con alguna secreción corporal o sangre originaría la transmisión del HBV.

4 prostitutas presentaron HBsAg y anti-HBs simultáneamente, sin embargo esto es un hallazgo ya reportado anteriormente (30, 33, 52, 63, 71, 88, 98, 112), que se ha explicado en base a los diversos subtipos del HBsAg, con todos los cuales el anticuerpo proporciona resistencia cruzada en la mayoría de los casos, pero que en una minoría no sucede ese fenómeno por causas inexplicadas provocando una nueva infección con HBV de un subtipo de HBsAg heterólogo al anti-HBs que ya posee la persona (33, 63, 71, 98). Esto se presenta con frecuencia mayor en homosexuales (88) y en pacientes con enfermedad renal bajo tratamiento con hemodiálisis (33). En prostitutas no se

ha reportado, pero se explica teniendo en cuenta que al igual que los dos grupos de personas mencionados, son grupos de alto riesgo de exposición al HBV.

20 prostitutas de la muestra refirieron el antecedente médico de exposición parenteral frecuente, presentando 9 de ellas alguno de los marcadores investigados. 3 refirieron haber padecido anteriormente de hepatitis aguda; 2 de las cuales tuvieron HBsAg en secreción endocervical sin presentarlo en sangre, mas anti-HBs, pero a la restante nada se le detectó. De las 5 que habían sido transfundidas en alguna ocasión, 2 presentaron anti-HBs exclusivamente y 1 además del anti-HBs presentó HBsAg solo en secreción endocervical; a 2 nada se les detectó. Estos datos que ellas me proporcionaron no son completamente fidedignos, quizás debido al temor infundado de la trascendencia legal de su respuesta y a la obligatoriedad de su asistencia al Centro de Salud. Sin embargo, son considerables los factores de riesgo que conllevan los antecedentes médicos reportados por ellas, sumado a su promiscuidad sexual alta. Ver cuadro No. 7, No. 8 y No. 9.

La mayoría de las prostitutas de la muestra eran salvadoreñas, pero no se demostró ninguna relación entre nacionalidad y presencia de alguno de los dos marcadores de HBV investigados. Ver cuadro No. 10.

El tiempo de ejercer la prostitución, que se podría traducir en un mayor tiempo de promiscuidad sexual y de exposición al HBV según sea incrementado el tiempo de prostituirse sexualmente, tampoco se asoció en forma directa a la frecuencia de presentar el antígeno y anticuerpo investigados. Tal vez esto se deba a que este dato quizás sea el menos fidedigno de lo que refirieron y a que, entonces el 58% de ellas se ubica en el rango de 1 año o menos de actividad. Esto se aprecia mejor en el cuadro No. 11. Estos resultados si discrepan de otros trabajos en los que se ha demostrado relación direc-

ta entre un mayor tiempo de ejercer la prostitución y evidencia de infección por HBV (35,57,86,102,110).

Este estudio en resumen, demuestra que al igual que en otras latitudes el grupo de prostitutas en Mazatenango es un grupo de alto riesgo de exposición al HBV, lo que hace necesario incluir dentro del programa de Profilaxia Sexual su investigación serológica rutinaria y ser categorizado de primordial importancia su cobertura al momento, en un futuro tal vez no muy lejano, que se desarrolle un programa de prevención por vacuna contra la hepatitis B en nuestro país; que es posible detectar el HBsAg en algún fluido corporal (o por lo menos en secreción endocervical uterina) sin demostrarlo simultáneo en sangre; que debe existir algún mecanismo de transmisión sexual de la hepatitis B, toda vez que se demostró que la secreción endocervical contiene el HBsAg que es infectante. En cuanto a la metodología del presente estudio, ELISA para detectar HBsAg es sumamente específico y sensible, únicamente comparable al radioinmunoensayo, con la ventaja de que el primero requiere equipo menos sofisticado y es menos peligroso que el segundo (18,20,48,59,112,119,120); mientras que para el anti-HBs, la contraelectroforesis es muy específica pero poco sensible, lo que habla a favor de que no registra prácticamente (bien llevada la técnica) falsos positivos (20,59,116).

Futuros estudios nacionales de hepatitis B en prostitutas deberían realizarse investigando, además de los marcadores del presente trabajo, anti-HBc, HBeAg y anti-HBe. Además realizar alguna investigación inmunohistoquímica de biopsias de cérvix uterino tratando de descubrir HBsAg y HBcAg, correlacionándolo con los hallazgos de marcadores serológicos.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. La infección por el virus de la hepatitis B tiene una alta frecuencia de presentación en el grupo de prostitutas de Mazatenango, demostrándose el HBsAg y/o el anti-HBs en el 50% de nuestra muestra de estudio.
2. HBsAg se demostró más frecuentemente en secreción endocervical que en sangre. En 7 prostitutas de la muestra se demostró HBsAg en secreción endocervical uterina sin demostrarlo simultáneamente en sangre.
3. Confirmamos reportes extranjeros considerando al grupo de prostitutas como de alto riesgo de exposición al HBV, y una fuente potencial de su diseminación.
4. Incorporar el examen periódico serológico para investigar el HBV, como parte del Programa de Profilaxia sexual que se lleva a cabo en el grupo de prostitutas.
5. Hay necesidad de realizar más estudios sobre la epidemiología de la hepatitis B en Guatemala, especialmente en el grupo de prostitutas, homosexuales y embarazadas, para conocer más precisamente su impacto.
6. Considerar a los grupos de alto riesgo de exposición al HBV para categorizarlos al momento de emprender una campaña de vacunación contra la hepatitis B.

RESUMEN

Se investigó en 50 prostitutas controladas en el Centro de Salud de Mazatenango (Suchitepéquez) el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) en sangre y secreción endocervical uterina mediante el método de ELISA, y su anticuerpo (anti-HBs) en sangre utilizando la contraelectroforesis, con los objetivos de demostrar que las prostitutas constituyen una fuente potencial importante en la transmisión de la hepatitis B en Guatemala, y de correlacionar el hallazgo serológico de sus marcadores con su detección simultánea en muestras de secreción endocervical uterina.

El HBsAg se detectó más frecuentemente en secreción endocervical (7) que en sangre (2); sorpresivamente en ninguna de las 7 prostitutas a quienes se les detectó HBsAg en secreción endocervical se logró demostrar HBsAg sérico simultáneamente, no obstante a 2 de ellas se les encontró anti-HBs. Con las 2 prostitutas que tuvieron HBsAg sérico sucedió lo mismo en forma inversa, no demostrándoseles el antígeno en secreción endocervical; a una de las dos se le halló anti-HBs. En total fue a 9 prostitutas (18%) a quienes se les detectó HBsAg, ya sea en sangre o secreción endocervical. Anti-HBs se presentó con mayor frecuencia que HBsAg, demostrándose en 20 prostitutas (40%). En 4 de ellas se encontró HBsAg y anti-HBs simultáneamente. 50% del total de prostitutas de la muestra tuvieron por lo menos uno de los dos marcadores de HBV investigados.

Para nuestro país, el encontrar evidencia de infección pasada o reciente por el HBV en un 50% de la muestra en estudio, que son personas aparentemente sanas, es inusitado en base a los estudios existentes a la fecha, aunque perfectamente normal considerando múltiples reportes extranjeros. Concluimos confirmando en Mazatenango que el grupo de prostitutas, es un grupo de alto riesgo de exposición y transmisión del HBV.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Adam, E. **et al.** Type B hepatitis antigen and antibody among prostitutes and nuns: a study of possible venereal transmission. **J Infect Dis** 1974 Mar; 129(3):317-321
2. Ahtone, J. **et al.** Laboratory diagnosis of hepatitis B. **JAMA** 1983 Apr 15; 249(15):2067-2069
3. Alter, H.J. **et al.** Transmission of hepatitis B to chimpanzees by hepatitis B surface antigen-positive saliva and semen. **Infect Immun** 1977 Jun; 16(3):928-933
4. Bancroft, W.H. **et al.** Transmission of hepatitis B virus to gibbons by exposure to human saliva containing hepatitis B surface antigen. **J Infect Dis** 1977 Jan; 135(1):79-85
5. Beasley, R.P. **et al.** Hepatitis B immune globulin (HBIG) - efficacy in the interruption of perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state; initial report of a randomised double-blind placebo-controlled trial. **Lancet** 1981 Aug 22; 2(8243):388-393
6. Beasley, R.P. **et al.** Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus; a prospective study of 22707 men in Taiwan. **Lancet** 1981 Nov 21; 2(8556):1129-1132
7. Beasley, R.P. **et al.** Postnatal infectivity of hepatitis B surface antigen-carrier mothers. **J Infect Dis** 1983 Feb; 147(2):185-190

8. Beasley, R.P. et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. **Lancet** 1983 Nov 12; 2(8359):1099-1102
9. Behring Institute. **Enzygnost-HBsAg; enzyme immunoassay for detection of hepatitis B surface antigen.** W. Germany, Behringwerke A.G., 1982. s.p. (Publicación técnica No. 228)
10. Blainey, J.D. et al. Is the urine infective in serum hepatitis? (letter). **Lancet** 1971 Apr 17; 1(7703):797
11. Blumberg, B.S. et al. A "new" antigen in leukemia sera. **JAMA** 1965 Feb 15; 191(7):101-106
12. Blumberg, B.S. et al. A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia and hepatitis. **Ann Intern Med** 1967 May; 66(5):924-931
13. Blumberg, B.S. et al. Australia antigen and hepatitis (special communication). **JAMA** 1969 Mar 10; 207(10):1895-1896
14. Blumberg, B.S. Australia antigen and the biology of hepatitis B. **Science** 1977 Jul 1; 97(4298):17-25
15. Bodansky, H.J. Lack of transmission of viral hepatitis type B after oral exposure to HBsAg-positive saliva. **Br Med J** 1979 Nov 17; 2(6200):1263-1264
16. Bolan, R.K. et al. Hepatitis B and sexual practices (letter). **Ann Intern Med** 1982 May; 96(5):678

17. Burrel, C.J. Nipping hepatitis B in the bud (editorial). **Me J Aust** 1984 Aug 18; 141(4):204-205
18. Cáceres, A. et al. Diagnóstico inmunológico de infección por el virus de la hepatitis B en pacientes susceptibles guatemaltecos. **Revista del Colegio Médico de Guatemala** 1981 sep; 2:7-13
19. Cardona, M.A. **Análisis epidemiológico de hepatitis viral tipo B.** Tesis (Médico y Cirujano)-Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1981. 35p.
20. Castillo Vásquez, Graciela. **Diagnóstico de la hepatitis B por la detección del HBsAg por el método de ELISA y estudio de un grupo de población a riesgo de infección.** Tesis (Químico-Biólogo)-Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Guatemala, 1980. 44p.
21. Congreso Centroamericano y Nacional de Microbiología, 6^o 2^o, Guatemala, 1983. **Epidemiología de la hepatitis B en Guatemala.** 5-9 de diciembre de 1983. Guatemala, 1983. s.p. (mimeografiado)
22. Chevillotte, G. et al. Interaction between hepatitis B virus and alcohol consumption in liver cirrhosis; an epidemiologic study. **Gastroenterology** 1983 Jul; 85(1):141-145
23. Chung, W.K. et al. Prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus: a comparison between the efficacy of passive and passive-active immunization in Korea. **J Infect Dis** 1985 Feb; 151(2):280-286

24. Dandoy, S.E. *et al.* Hepatitis B exposure incidents in community hospitals. **Am J Public Health** 1984 Aug; 74(8):804-807
25. Dane, D.S. *et al.* Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. **Lancet** 1970 Apr 4; 1(7649):695-698
26. Darani, M. *et al.* Hepatitis B antigen in vaginal secretions (letter). **Lancet** 1974 Oct 26; 2(7887):1008
27. De Hoop, D. *et al.* Hepatitis B antigen and antibody in the blood of prostitutes visiting an outpatient venerology department in Rotterdam. **Br J Vener Dis** 1984 Oct; 60(5):319-322
28. Deinhardt, F. *et al.* Viral hepatitis. **Bull WHO** 1982; 60(5):661-691
29. Delaplane, D. *et al.* Fatal hepatitis B in early infancy: the importance of identifying HBsAg-positive pregnant women and providing immunoprophylaxis to their new borns. **Pediatrics** 1983 Aug; 72(2):176-180
30. Dienstag, J.L. Hepatitis B virus infection: more than meets the eye (editorial). **Gastroenterology** 1978 Dec; 75(6):1172-1174
31. Dietzman, D.E. *et al.* Hepatitis B surface antigen (HBsAg) and antibody to HBsAg; prevalence in homosexual and heterosexual men. **JAMA** 1977 Dec 12; 238(24):2625-2626

32. Feinman, S.V. *et al.* Hepatitis B surface antigen in saliva of HBsAg carriers. **J Lab Clin Med** 1975 Jan-Jun; 85(6):1042-1048
33. Foutch, P.G. *et al.* Concomitant hepatitis B surface antigen and antibody in thirteen patients. **Ann Intern Med** 1983 Oct; 99(4):460-463
34. Fox, R.A. *et al.* Hepatitis-associated antigen in chronic liver disease. **Lancet** 1969 Sep 20; 2(7621):609-612
35. Frosner, G.G. *et al.* Prevalence of hepatitis B antibody in prostitutes. **Am J Epidemiol** 1975; 102(3):241-250
36. Fulford, K.W.M. *et al.* Australia antigen and antibody among prostitutes. **Am J Epidemiol** 1975; 102(3):241-250
37. Gerber, M.A. *et al.* Antibodies to hepatitis B core antigen in hepatitis B surface antigen-positive and -negative chronic hepatitis. **J Infect Dis** 1977 Jun; 135(6):1006-1009
38. Gerety, R.J. *et al.* Newly licensed hepatitis B vaccine; known safety and unknown risks. **JAMA** 1983 Feb 11; 249(6):746-746
39. Gilbert, G.L. *et al.* Prevention of vertical transmission of hepatitis B; the place of routine screening in antenatal care, and the case for immunization of infants at risk. **Med J Aust** 1984 Aug 18; 141(4):213-216
40. Giles, J.P. *et al.* Relation of Australia/SH antigen to the Willowbrook MS-2 strain. **N Engl J Med** 1969 Jul 17; 281(3):119-122

41. Gocke, D.J. *et al.* Hepatitis antigen; correlation with disease and infectivity of blood-donors. *Lancet* 1969 May 31; 1(7605):1055-1059
42. Goudeau, A. *et al.* Lack of anti-HBc IgM in neonates with HBsAg carrier mothers argues against transplacental transmission of hepatitis B virus infection. *Lancet* 1983 Nov 12; 2(8359):1103-1104
43. Grob, P.J. *et al.* Fecal Sh (Australia) antigen in acute hepatitis. *Lancet* 1971 Jan 30; 1(7692):206-208
44. Hanson, M. *et al.* Prevalence of anti-HBc in anti-HBs positive individuals: implications for selecting vaccine candidates. *Am J Clin Pathol* 1984 Dec; 82(6):716-719
45. Health and Public Policy Committee, American College of Physicians; Philadelphia, Pennsylvania (U.S.A.). Hepatitis B vaccine. *Ann Intern Med* 1984 Jan; 100(1):149-150
46. Heathcote, J. *et al.* Hepatitis B antigen in saliva and semen. *Lancet* 1974 Jan 19; 1(7847):71-73
47. Heathcote, J. *et al.* Role of hepatitis B antigen carriers in non-parenteral transmission of the hepatitis B virus. *Lancet* 1974 Aug 17; 2(7877):370-371
48. Hill, H.R. *et al.* Enzyme-linked immunosorbent assay and radioimmunoassay in the serologic diagnosis of infectious diseases. *J Infect Dis* 1983 Feb; 147(2):258-262
49. Hindman, S.H. *et al.* "e" antigen, Dane particles, and serum DNA polymerase activity in HBsAg carriers. *Ann Intern Med* 1976 Oct; 85(4):458-460

50. Hirschman, R.J. *et al.* Virus-like particles in sera of patients with infectious and serum hepatitis. *JAMA* 1969 Jun 2; 208(9):1667-1670
51. Hoofnagle, J.H. *et al.* Antibody to hepatitis B virus core in man. *Lancet* 1973 Oct 20; 2(7834):869-873
52. Hoofnagle, J.H. Serologic markers of hepatitis B virus infection. *Annu Rev Med* 1981; 32:1-11
53. Howard, C.R. *et al.* Viral antigens and antibodies in hepatitis B infection. *J Clin Pathol* 1978 Jul; 31(7):681-687
54. Jawetz, E. *et al.* *Manual de microbiología médica*. 8a. ed. México, Manual Moderno, 1979. 650p. (pp. 448-462)
55. Jeffries, D.J. *et al.* Australia (hepatitis-associated) antigen in patients attending a venereal disease clinic. *Br Med J* 1973 May 26; 2(5864):455-456
56. Johnson, P.J. Of woodchucks and men: the continuing story of hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Br Med J* 1982 May 29; 284(6329):1586-1587
57. Kaklamani, E. *et al.* Hepatitis B serology in Greek prostitutes: significance of the different serum markers. *J Hyg* 1980; 84(2):257-261
58. Kanai, K. *et al.* Prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus (HBV) to children of e antigen positive HBV carrier mother by hepatitis B immunoglobulin and HBV vaccine. *J Infect Dis* 1985 Feb; 151(2):287-290

59. Kaplan, S.L. *et al.* Rapid identification of the invading microorganism. **Pediatr Clin North Am** 1980 Nov; 27(4): 783-803
60. Koff, R.S. *et al.* Contagiousness of acute hepatitis B; secondary attack rates in household contacts. **Gastroenterology** 1977 Feb; 72(2):297-300
61. Kohler, P.F. *et al.* Prevention of chronic neonatal hepatitis B virus infection with antibody to the hepatitis B surface antigen. **N Engl J Med** 1974 Dec 26; 291(26):1378-1380
62. Kojima, M. *et al.* Correlation between titer of antibody to hepatitis B core antigen and presence of viral antigens in the liver. **Gastroenterology** 1977 Oct; 73(4):664-667
63. Koziol, D.E. *et al.* The development of HBsAg-positive hepatitis despite the previous existence of antibody to HBsAg. **J Immunol** 1976 Dec; 117(6):2260-2262
64. Krugman, S. The newly licensed hepatitis B vaccine; characteristics and indications for use. **JAMA** 1982 Apr 9; 247(14):2012-2015
65. Krugman, S. *et al.* Infectious hepatitis; evidence for two distinctive clinical, epidemiological, and immunological types infection. **JAMA** 1967 May 1; 200(5):365-373
66. Krugman, S. *et al.* Viral hepatitis; new light on an old disease. **JAMA** 1970 May 11; 212(6):1019-1029
67. Krugman, S. *et al.* **Enfermedades infecciosas**. 5a ed. México, Interamericana, 1979. 491p. (pp. 84-112)

68. Kryger, P. *et al.* Increased risk of infection with hepatitis A and B viruses in men with a history of syphilis: relation to sexual contacts. **J Infect Dis** 1982 Jan; 145(1):23-26
69. Le Bouvier, G.L. The heterogeneity of Australia antigen. **J Infect Dis** 1971 Jun; 123(6):671-675
70. Le Bouvier, G.L. Subspecificities of the Australia antigen complex. **Amer J Dis Child** 1972 Apr; 123(4):420-424
71. Le Bouvier, G.L. *et al.* Concurrently circulating hepatitis B surface antigen and heterotypic anti-HBs antibody. **J Immunol** 1976 Dec; 117(6):2262-2264
72. Lim, K.S. *et al.* Role of sexual and non-sexual practices in the transmission of hepatitis B. **Br J Vener Dis** 1977 Jun; 53(3):190-192
73. Littenberg, B. *et al.* Hepatitis B vaccination; three decision strategies for the individual. **Am J Med** 1984 Dec; 77(6):1023-1026
74. London, W.T. *et al.* Australia antigen and acute viral hepatitis. **Ann Intern Med** 1969 Jan; 70(1):55-59
75. Macek, C. AIDS transmission: what about the hepatitis B vaccine? **JAMA** 1983 Feb 11; 249(6):685-686
76. Marién, A. *et al.* Hepatitis viral B. **Acta Médica Costarricense** 1980; 23(1):71-79
77. Marwick, Ch. No obvious reason for HBV double hit. **JAMA** 1983 Jul 1; 250(1):20

78. Maselli P., R. Hepatitis tipo B en Guatemala. **Revista del Colegio Médico de Guatemala** 1978 sep; 29(3):107-110
79. Mazzur, S. Menstrual blood as a vehicle of Australia antigen transmission. **Lancet** 1973 Apr 7; 1(7806):749
80. Mazzur, S. **et al.** Distribución de marcadores de virus de hepatitis B (VHB) en la sangre de donadores de 13 países del hemisferio occidental: Actas del Taller Latinoamericano de la Cruz Roja sobre hepatitis B. **Bol Of Sanit Panam** - 1980 sep; 89(3):239-247
81. Munday, P.E. **et al.** Contact tracing in hepatitis B infection. **Br J Vener Dis** 1983; 59(5):314-316
82. Nelson, W.E. **et al.** **Tratado de pediatría**. 7a ed. Barcelona, Salvat, 1980. 1922p. (pp. 923-927)
83. Ogra, P.L. Immunologic aspects of hepatitis associated antigen and antibody in human body fluids. **J Immunol** 1973 May; 110(5):1197-1205
84. Omata, M. **et al.** Comparison of serum hepatitis B surface antigen (HBsAg) and serum anticore with tissue HBsAg and hepatitis B core antigen (HBcAg). **Gastroenterology** 1978 Dec; 75(6):1003-1009
85. Organización Panamericana de la Salud. Hepatitis B y hepatitis delta. **Boletín Epidemiológico OPS** 1984; 3(3):1-8
86. Papaevangelou, G. **et al.** Prevalence of hepatitis B antigen and antibody in prostitutes. **Br Med J** 1974 May 4; 2 (5913):256-258

87. Papaevangelou, G. **et al.** Hepatitis B antigen in prostitutes. **Br J Vener Dis** 1974 Jun; 50(3):228-230
88. Perrillo, R.P. **et al.** Spontaneous clearance and reactivation of hepatitis B virus infection among male homosexuals with chronic type B hepatitis. **Ann Intern Med** 1984 Jan; 100 (1):43-46
89. Pineda, A. Antígeno asociado a la hepatitis en una población de donadores de sangre. **Revista del Colegio Médico de Guatemala** 1972 sep; 23(3):191-193
90. Pontisso, P. **et al.** Detection of hepatitis B virus DNA in mononuclear blood cells. **Br Med J** 1984 May 26; 288(6430):1563-1566
91. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B infection (editorial). **Lancet** 1984 Apr 28; 1(8383):939-941
92. Prince, A.M. An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. **Proc Natl Acad Sci USA** 1968 Jul 15; 60(3):814-821
93. Prince, A.M. Relation of Australia and SH antigens (letter). **Lancet** 1968 Aug 24; 2(7565):462-463
94. Prince, A.M. **et al.** Immunologic distinction between infectious and serum hepatitis. **N Engl J Med** 1970 Apr 30; 282(18):987-991
95. Prince, A.M. Prevalence of serum-hepatitis-related antigen (SH) in different geographic regions. **Am J Trop Med Hyg** 1970; 19(5):872-879

96. Ray, M.B. *et al.* Differential distribution of hepatitis B surface antigen and hepatitis B core antigen in the liver of hepatitis B patients. *Gastroenterology* 1976 Sep; 71(3): 462-469
97. Salom E., I. *et al.* Hepatitis viral B. *Acta Médica Costarricense* 1980; 23(1):81-87
98. Sasaki, T. *et al.* Co-occurrence of hepatitis B surface antigen of a particular subtype and antibody to a heterologous subtypic specificity in the same serum. *J Immunol* 1976 Dec; 117(6):2258-2259
99. Scott, R.McN. *et al.* Experimental transmission of hepatitis B virus by semen and saliva. *J Infect Dis* 1980 Jul; 142(1):67-71
100. Scott, R.McN. *et al.* Factors relating to transmission of viral hepatitis in a United States military population stationed in Thailand. *Am J Epidemiol* 1981; 113(5):520-528
101. Scott, R.McN. *et al.* Transmission of hepatitis B virus (letter). *Ann Intern Med* 1982 Jul; 97(1):147
102. Schreeder, M.T. *et al.* Hepatitis B in homosexual men: prevalence of infection and factors related to transmission. *J Infect Dis* 1982 Jul; 146(1):7-15
103. Sevillano, M.L. *et al.* Prevalencia de los marcadores del virus de la hepatitis B en la población sanitaria de un hospital general. *Rev Esp Enferm Apar Dig* 1984 jun; 65(6):503-510

104. Sherlock, S. Landmarks in viral hepatitis. *JAMA* 1984 Jul 20; 252(3):402-406
105. Shiraki, K. *et al.* Acute hepatitis B in infants born to carrier mothers with the antibody to hepatitis B e antigen. *J Pediatr* 1980 Nov; 97(5):768-770
106. Smedile, A. *et al.* Influence of delta infection on severity of hepatitis B. *Lancet* 1982 Oct 30; 2(8305):945-947
107. Stevens, C.E. Viral hepatitis in pregnancy: the obstetrician's role. *Clin Obstet Gynecol* 1982 Sep; 25(3):577-584
108. Stites, D.P. Métodos clínicos de laboratorio para la identificación de antígenos y anticuerpos. En: Fundenberg, H.H. *et al.* *Inmunología clínica*. 2a ed. México, Manual Moderno, 1980. 877p. (pp. 377-421)
109. Szmunes, W. *et al.* Familial clustering of hepatitis B infection. *N Engl J Med* 1973 Nov 29; 289(22):1162-1166
110. Szmunes, W. *et al.* On the role of sexual behavior in the spread of hepatitis B infection. *Ann Intern Med* 1975 Oct; 83(4):489-495
111. Szmunes, W. *et al.* Antibody against the hepatitis type B core antigen; a new tool for epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1976; 104(3):256-263
112. Tabor, E. *et al.* Specificity of tests for antibody to hepatitis B surface antigen in patients with concomitant antibody and antigen (letter). *Ann Intern Med* 1984 Aug; 101(2):277

113. Tong, M.J. *et al.* Hepatitis associated antigen and hepatocellular carcinoma in Taiwan. **Ann Intern Med** 1971 Nov; 75(5):687-691
114. Trepo, C.G. *et al.* Detection of e antigen and antibody: correlations with hepatitis B surface and hepatitis B core antigen, liver disease, and outcome in hepatitis B infections. **Gastroenterology** 1976 Nov; 71(5):804-808
115. UCLA Conference. The liver and the antigens of hepatitis B. **Ann Intern Med** 1976 Oct; 85(4):488-496
116. Valdez Rodas, Olga I. **Investigación del HBsAg en pacientes con desordenes inmunológicos.** Tesis (Químico-Biólogo)-Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Guatemala, 1980. 37p.
117. Velasco, M. Hepatitis no-A, no-B. **Rev Med Chile** 1980 oct; 108(10):931-935
118. Villarejos, V.M. *et al.* Role of saliva, urine and feces in the transmission of type B hepatitis. **N Engl J Med** 1974 Dec 26; 291(26):1375-1378
119. Voller, A. *et al.* Enzyme immunoassays in diagnostic medicine; theory and practice. **Bull WHO** 1976; 53(1):55-65
120. Voller, A. y D.E. Bidwell. **The enzyme linked immunosorbent assay (ELISA); a guide abstracts of microplate applications.** London, 1979. 128p. (pp. 6-33)
121. Wands, R.J. *et al.* Hepatitis aguda. En: Thorn, G.W. *et al.* **Medicina Interna/Harrison.** 5a ed. México, Prensa Médica, 1979. T.2. (pp. 1890-1902)

122. Wong, V.C. *et al.* Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carrier state of HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin; double-blind randomised placebo-controlled study. **Lancet** 1984 Apr 28; 1(8383):921-926
123. World Health Organization. Prevention of hepatocellular carcinoma by immunization; a W.H.O. meeting. **Bull WHO** 1983; 61(5):731-744
124. Wright, R. *et al.* Australia antigen in acute and chronic liver disease. **Lancet** 1969 Jul 19; 2(7612):117-121
125. Wright, R.A. Hepatitis B and the HBsAg carrier; an outbreak related to sexual contact. **JAMA** 1975 May 19; 232(7):717-721

Bo Bo
E. Guadalupe

Universidad de San Carlos de Guatemala
 FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
 OPCA — UNIDAD DE DOCUMENTACION

CENIRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS

DE LA SALUD

(C I C S)

CONFORME:

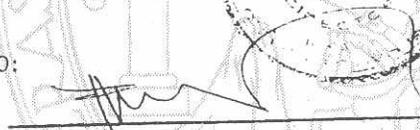


Dr. Dra. Carmen Villagrán de Tercera
REVISOR
MEDICO CIRUJANO
Colegiado 3177

SATISFECHO.


Dr. MARIO Y ROMANO
Col. No. 963
REVISOR.

APROBADO:



DIRECTOR DEL CICS

IMPRIMASE:


Dr. Mario René Moreno Cámara
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.
U S A C .
Guatemala, 15 de Julio de 1985

Los conceptos expresados en este trabajo son responsabilidad únicamente del Autor. (Reglamento de Tesis, Artículo 23).