

REVISION HISTORICA

PATOLOGIA GEOGRAFICA

HISTORIA NATURAL DE LAS HEPATITIS B Y D EN COLOMBIA

BERNARDO BUITRAGO GARCIA (1)

INTRODUCCION

Después del descubrimiento del virus de la hepatitis delta (VHD) en Italia, en 1977, por Mario Rizzetto y de sus estudios complementarios sobre el mismo (1,2), en los cuales demostró que era un virus ARN imperfecto, al cual le es imprescindible el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (AgHBs) para replicarse, fue iniciada una cascada de investigaciones sobre este exótico agente patógeno y la enfermedad por él producida, especialmente sobre su biología, epidemiología e inmunología, en brotes epidémicos de Europa y los Estados Unidos de Norteamérica y sobre su epidemiología y clínica, en endemo-epidemias del norte de Suramérica. Tomando como base este hallazgo, en el año de 1984 se detectaron anticuerpos contra este virus (antiHD) en un lote de inmunoglobulinas comerciales, obtenidas del suero de soldados estadounidenses, cuando en 1944 regresaron de Europa al finalizar la Segunda Guerra Mundial; se pensó que el VHD había sido transmitido a la población de los Estados Unidos por miembros del ejército norteamericano de regreso a su país natal (3). Sin embargo, debido a estudios seroepidemiológicos publicados en 1983 y 1984, realizados entre la población indígena Yucpa, del noroccidente de Venezuela, en la frontera nororiental de Colombia, practicados por Stephen C. Hadler y col. (4,5), fue posible demostrar la infección por VHD en este grupo étnico, muy severamente afectado por hepatitis. La identificación inmuno-histoquímica satisfactoria de

este agente, por medio de marcadores tisulares en cortes histológicos muy antiguos, que habían sido procesados desde 1936 y mantenidos en bloques de parafina, en el archivo del Instituto Nacional de Salud, en el viejo Instituto Carlos Finlay, nos permitió reconocer el VHD en 81 de 100 especímenes de pacientes fallecidos hacía 50 o más años, por la denominada Hepatitis de la Sierra Nevada de Santa Marta, especímenes que fueron remitidos para este estudio al doctor Hans Popper, a la Universidad de Nueva York, N.Y., quien los estudió con el doctor Swang N. Tung, de los NIH en Bethesda, Maryland en donde inobjetablemente se demostró el VHD en 73% de estos hígados, de 1 en los cuales producía un daño histológico muy distinto del descrito en las hepatitis por virus delta de Europa y Norteamérica y que, teniendo en cuenta la fecha de este hallazgo (6,7), el VHD no era de reciente introducción al continente americano viniendo de Europa Occidental, sino que, su presencia entre nosotros databa de un siglo o algo más, posiblemente procedente de algunos focos del occidente de Africa, de España o de Portugal (3).

A partir de esta hipótesis sobre su aparición en nuestro continente, se revisaron los resultados de más de 57.500 hígados de nuestro archivo de viscerotomía, de los cuales, más de 10.000 tienen diagnóstico anatomopatológico compatible con hepatitis de diversas etiologías, fundamentalmente aquellas de presumible etiología viral, por sus caracteres histológicos.

(1) Patólogo. Asesor del Grupo de Vigilancia Epidemiológica, I.N.S.

Con este propósito, se utilizó complementariamente el material bibliográfico colombiano, en gran parte proporcionado por Augusto Gast Galvis, médico patólogo, primer jefe del Laboratorio de Anatomía Patológica, del antiguo Instituto Carlos Finlay, para efectuar la revisión histórica de un problema médico severo, que tanto él en Colombia estudiaba desde 1941 (8,9), como otro investigador sobre este tópico, el médico epidemiólogo colombiano, Jorge Boshell Manrique, cuando en 1965 trabajaba en la región de Labrea, en Brasil (10) y ya tenía información sobre las publicaciones de George H. Ramsey en 1931 (11), Bauer JH y Kerr A. en 1933 (12) y de Luis Patiño Camargo en 1941 (8), quienes fueron los pioneros de este estudio y que consideraban que tanto clínica, como epidemiológica e histopatológicamente era diferente, de la en esa época más conocida y difundida, la fiebre amarilla (FA), pero sin tener conocimiento de cuál podría ser el agente etiológico de la primera, imaginando que podría ser debida a agentes tóxicos como las aflatoxinas o como los picornavirus de la hepatitis A (VHA), ya desde el primer estudio de Gast, identificado como el agente productor de la hepatitis infecciosa epidémica transmitida por vía fecal-oral (13).

Esta revisión, de tipo descriptivo, permitió definir que la enfermedad estaba presente en nuestro territorio desde comienzos de 1900, esto debido a los conocimientos clínicos y a la vocación por la narrativa escrita de algunos médicos antioqueños de aquella época, tal como se verá más adelante y también establecer tres períodos distintos de su investigación, basados en los métodos diagnósticos empleados en cada uno de ellos, a saber:

La primera, desde 1905 hasta 1932, cuando el diagnóstico se realizaba sólo con metodología clínica y epidemiológica, sin apoyo del laboratorio clínico o con sólo escasa colaboración de éste, en pruebas serológicas de protección.

La segunda, desde 1933 hasta 1970, cuando se contaba con la ayuda importante de las pruebas bioquímicas y bacteriológicas de laboratorio clínico y del estudio anatomopatológico.

La tercera, desde 1971 hasta nuestros días, en la cual existe adicionalmente otra herramienta para

apoyo del diagnóstico clínico, con marcadores virales serológicos y tisulares.

DESCRIPCION

Primera Epoca: la primera narración de un grave brote epidémico, intrafamiliar, con elevada mortalidad, en el suroeste antioqueño, de 1905 a 1906, fue hecha por Calle MA., según Luis Patiño Camargo en 1941, en publicación de la Revista de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia (8). Ver Cuadro 1.

Montoya W., en 1921, publicó en la Revista Clínica de Medellín (13) los resultados de su estudio sobre la que denominó Ictericia Familiar y Contagiosa en las veredas Rincón Santo (13 casos), El Pajero (8 casos) y El Fox (6 casos), de los cuales 13 eran hombres y 14 mujeres, siendo menores de 20 años 13 de ellos (48.1%). La mortalidad fue muy elevada: cuatro fallecieron por hepatitis fulminante en plazo de 8 a 19 días, veintiuno murieron en un período de meses, entre 5 y 14, cuatro de ellos, desconociéndose la cifra exacta en 10 enfermos y otro adicional sobrevivió 5 años. No pudo obtenerse información alguna sobre 5 pacientes. El menor de los afectados tenía 7 meses de edad y tuvo una evolución letal.

La revisión de la sintomatología descrita por este autor muestra que en el momento de la consulta, los 27 enfermos tenían ictericia y 26 alteraciones gastrointestinales, incluyendo náusea y vómitos. En 23 hubo ascitis con astenia, anorexia y diarrea en 10 de éstos, con hepatomegalia en 9 y esplenomegalia en 5, epistaxis y dolor epigástrico en 4 y acolia y coluria en 2. Uno presentó artritis monoarticular de la rodilla y sólo 1 presentó fenómenos ataxo-adi-námicos. Entre los 21 sobrevivientes que pudieron seguirse, todos desarrollaron hepatitis crónicas.

Segunda Epoca: a continuación, entre 1931 y 1970 se estudió la Fiebre con Ictericia de la Sierra Nevada de Santa Marta, en el departamento del Magdalena, tratando de establecer un diagnóstico diferencial con la hepatitis de la FA, endémica en las estribaciones de la Sierra Nevada y con la leptospirosis, las cuales fueron descartadas por inoculación en animales de laboratorio, pero sin lograr

CUADRO 1
EPIDEMIAS DE HEPATITIS ATRIBUIBLES A
VHB-VHD EN ANTIOQUIA (1905-1931)

Autor, Población Estudiada y fecha	Enfer-	Fallecidos
	mos	mos
Calle MA. Epidemia familiar de 45 días de duración, en población minera de las veredas Caracol, Taparal y Corcovado. Titiribí. 1905-1906	17	14 (82.3%)
Henao E, López MA. Vereda Tacamocho. Puerto Berrío. Se discutió sobre la posibilidad de Fiebre Amarilla. 1915.	4	1 (25.0%)
Henao E, López MA. Vereda Malena. Puerto Berrío. 1915.	1	1 (100.0%)
Villa W. Epidemia familiar. Salgar. 1916	14	6 (42.9%)
Uribe LE. Epidemia familiar. Cuatro en una misma casa. Envigado. 1916	11	(?)
Montoya W. Titiribí. Algunos casos evolucionan a la cronicidad. 1916.	28	5 (17.9%)
Montoya W. (14) Epidemia familiar. Minas auríferas El Zancudo: Rincón Santo, El Pajero y el Fox. Titiribí. Relata casos agudos, fulminantes y crónicos. 1916	27	22 (81.5%)
López MA. Veredas: San Antonio, La Mariposa y Puerto Berrío. 1922	9	7 (77.8%)
Orozco J. (15) Veredas Corcovado, Sitio Viejo, Pasajero, Rincón Santo y Titiribí. No hubo casos urbanos. 1920-1926	39	21 (53.9%)
Martínez L. Campamentos del ferrocarril del Cauca. En veranos intensos. 1923	2	2 (100.0%)
Pérez Parra F. Informa algunos casos sin precisar su número		
Villa Restrepo R. (16) Epidemia familiar de 144 horas de duración. Concordia. 1931	5	5 (100.0%)

aclarar su etiología. George H. Ramsey, epidemiólogo de la División Internacional de la Fundación Rockefeller estudió las historias clínicas o los certificados de defunción de 283 de estos enfermos, de los cuales murieron 32 (11.3%) entre 1923 y 1931 con un cuadro de fiebre con ictericia en las localidades de Santa Marta, Ciénaga, Aracataca, Sevilla, Riofrío, Santa Ana y Tucurínca y también tuvo ocasión de examinar algunos pacientes durante la fase aguda, convalescentes o ya completamente recuperados, haciendo una meticolosa investigación epidemiológica, clínica y solo discretamente paraclinica (11).

Curiosamente, en la historia de una de estas enfermedades que él atendió, menciona una recaída de su hepatitis, el día 20o., con reaparición de fiebre, ictericia y de otros síntomas; en la actualidad este fenómeno se conoce como la forma bifásica de la HVD (18), que ocurre en 10 a 20% de las co-infecciones por VHB con VHD (19) y se presenta entre 1 a 5 semanas después de la aparición de los síntomas iniciales, lo cual, usualmente no ocurre en la sobre-infección por VHD, es decir, cuando un portador de AgHBs se infecta adicionalmente por virus delta (19). Posteriormente, tomó y remitió al Laboratorio de FA de la Fundación Rockefeller 434 sueros de residentes en la Zona Bananera y en la ciudad de Barranquilla, que fueron inoculados en ratones para efectuar prueba de protección contra FA, que dieron resultados negativos, con excepción de 2 que vivían en estas 2 áreas cuando ocurrió la última epidemia de FA urbana.

También envió sueros de 15 convalescentes para efectuar la misma prueba en monos, cuyos resultados fueron negativos, al igual que los sueros de 3 pacientes fallecidos durante la fase aguda, para estudiar una posible leptospirosis, con resultados también negativos. Además y en asocio con un médico de la United Fruit y con otro médico colombiano, Jorge Llinás Olarte, practicaron la primera necropsia en la niña de 12 años, en mayo 17 de 1931, quien había tenido la recaída y fallecido a consecuencia de ella, en el Hospital de Santa Marta, seguida por otras 3 necropsias en varones de 32, 21 y 35 años, respectivamente. Estas vísceras se enviaron a H.C. Clark, en el Laboratorio Conmemorativo Gorgas en la Ciudad de Panamá y a Oscar Klotz, en la Universidad de Toronto, Canadá. Todos

los informes de patología describen cambios por fijación tisular deficiente, con necrosis y hemorragia central del lobulillo, degeneración turbia hepatocitaria, esteatosis generalizada y colestasis intrahepática. Clark concluye que los cambios no son de FA ni de leptospirosis, en uno de los casos (U.F.Co. No. 27), diagnóstico compartido, en julio 29 de 1931 por Raymond O. Dart, en Ancon, Zona del Canal de Panamá. Klotz, por su parte, debido a la necrosis con Cuerpos de Councilman, su distribución, los cambios acidofílicos de los núcleos hepatocitarios y la carencia de inflamación, concluyó que le eran más sugestivos de FA amarílica e hizo hincapié en que, a nivel renal, solo en uno de los casos logró descubrir micropartículas calcáreas, diferentes de los cilindros cálcicos generalizados que se encuentran en la FA. También descarta una espiroquetosis del hígado. En conclusión Ramsey no definió cuál era el agente etiológico, pero por su capacidad de contagio, insiste en que debería efectuarse una investigación más meticulosa para determinar, así como sobre sus características epidemiológicas. Ver Cuadro 2.

Esta sería recomendación motivó a la División de Sanidad Internacional de la Fundación Rockefeller para enviar en marzo de 1932 a los médicos J.H. Bauer y J.A. Kerr a establecer un Laboratorio de Investigación en Santa Marta, por medio de un Convenio con el gobierno colombiano, que designó

CUADRO 2

EPIDEMIA DE HEPATITIS ATRIBUIBLE A VHB-VHD EN SANTA MARTA

Autor, Población Estudiada y Fecha	Enfermos	Fallecidos
Ramsey GH. Zona Bananera de Santa Marta y Ciénaga, Magdalena. 1923-1931.	283	32 (11.3%)
Describió un caso de Recaída, actualmente Forma Bifásica (18) por Co-Infección (19)		

a Luis Patiño Camargo como colaborador en el estudio y también al personal médico del Servicio Departamental de Higiene del Magdalena y al de la United Fruit Company, Eduardo Ureta y Lawrence M. Drennan, respectivamente. Por no haber casos agudos de esta hepatitis en el momento de iniciar la investigación de laboratorio, realizaron una pesquisa de FA en Santa Marta, Ciénaga, Barranquilla, Sitio Nuevo y Cartagena, analizando las condiciones sanitarias, el grado de infestación por *Ae. aegypti* y tomando sueros para efectuar pruebas de protección contra FA en 56 niños, entre 6 y 10 años, en Barranquilla, las cuales fueron negativas. En Cartagena se estudió la sangre de 69 niños, entre 6 y 12 años, de las cuales solo una tenía niveles protectores bien definidos. En Santa Marta se recolectaron 58 sueros, ninguno de los cuales evidenció capacidad protectora contra FA. En Ciénaga se estudiaron 55 muestras de suero, de niños de 6 a 10 años, no encontrando facultad protectora en ninguna. En total, se hicieron pruebas de protección anti-amarílica en 268 niños, con edades entre 6 y 10 años, nacidos y criados en varias ciudades importantes de la Costa Atlántica, encontrando solo un caso con facultad protectora, lo cual define la carencia de FA en esta región durante los 10 años anteriores (12).

Sin embargo, el estudio de *Ae. aegypti* en Barranquilla reveló un elevado índice aéxico en una pesquisa de 200 casas tomadas al azar. En Cartagena solo fueron investigadas 40 y aunque el índice aéxico también estaba elevado, fue inferior al de Barranquilla. En Santa Marta fueron inspeccionadas 100 habitaciones, encontrándose un índice bajo. En Ciénaga también se estudiaron 100, con un índice aéxico tan elevado como el de Barranquilla.

Hasta 1932, cuando fue realizada esta investigación, nunca había sido informada la enfermedad de Weil en la Costa Atlántica colombiana y los sueros de convalescientes remitidos al doctor Max Theiler en Nueva York, fueron claramente negativos para leptospirosis y tanto Ramsey como Theiler llegaron a la conclusión que esta hepatitis no tenía ninguna relación sero-inmunológica con la leptospirosis ictero-hemorrágica, ni tampoco los hígados de viscerotomía que les fueron remitidos, coloreados con Levaditi.

Así pues, Bauer, Kerr y Patiño concluyen que esta fiebre con ictericia, observada entre 1930 y 1931, no fue FA y en el estudio histopatológico de 2 hígados de pacientes fallecidos por la enfermedad, fueron diagnosticados como hepatitis agudas y un tercero, fue clínicamente diagnosticado por ellos como una hepatitis catarral aguda. Los casos más graves, los menos frecuentes, se acompañan de ictericia que persiste durante mucho tiempo, con vómitos de carácter alarmante, que hace difícil su diagnóstico diferencial con la FA, pero su orina contiene abundante bilis y escasa albúmina, a la inversa de lo que ocurre en la FA y además, en los casos letales presentan fiebre muy alta al final, rara vez visto en la FA. Describen de nuevo el caso de recaída, en la niña estudiada por Ramsey 20 días después del primer ataque de hepatitis, anotando que su recidiva fue más grave y al morir, su hígado fue estudiado por Klotz, quien anota el hallazgo de alguna fibrosis antigua junto a las tríadas portales, opinando que corresponden a un ataque anterior de hepatitis. En sus conclusiones anotan: “una misma persona puede experimentar más de un ataque y que la inmunidad, si va seguida de otro ataque, debe durar relativamente poco tiempo”. Además, esta hepatitis es diferente de la enfermedad de Weil, que de existir, debe ser muy rara en la Costa Atlántica de Colombia (12).

A continuación, cuando Gast en 1937, organizó el Servicio de Viscerotomía para la Vigilancia Epidemiológica de la FA en Antioquia, por el estudio anatomopatológico de hígados de personas fallecidas por enfermedad febril de menos de 10 días de duración, se estableció un procedimiento para diagnóstico diferencial entre la FA y la entonces denominada Hepatitis Epidémica del Suroeste de Antioquia. Entre 50 casos mortales procedentes de Concordia, Salgar, Titiribí y Ebéjico, de los cuales 41 venían de los 2 primeros municipios, entre 1938 y 1949, observó que esta endemia había mantenido un promedio de 4.2 muertes anuales, con un máximo de 9 casos en 1941 y solo de 1 en 1945 que se repitió en 1947. La mortalidad anual máxima llegó a 16 casos en los meses de mayo y junio, en su mayoría entre menores de 20 años, produciendo el deceso en 32 de 50 enfermos, de los cuales más de la mitad murieron en menos de 5 días, veintiuno entre 3 y 5 días y trece entre 6 y 8 días.

Su descripción histopatológica de estos hígados, fundamento de nuestra ulterior descripción (6,9), sub-divide la morfología en las variedades aguda o de atrofia amarilla aguda y subaguda o de atrofia amarilla subaguda, mencionando las células en araña, llamadas células en mórula por otros autores, que corresponden a hepatocitos con degeneración grasa microvacuolar generalizada, con uno o dos núcleos de localización central y con protoplasma marginado, simulando una célula vegetal. En la variedad subaguda habla de regeneración parenquimatosa y dice que “en los casos no fatales es posible una restitución ad integrum”, pero hoy sabemos que ésta no ocurre y muy por el contrario, todos estos casos van a evolucionar irreductiblemente a las variedades de hepatitis crónicas con cirrosis post-necrótica, falla hepática y muerte, en plazo de pocos meses o pocos años.

El mayor número de casos mortales en los cuales se estudió su hígado, que alcanzó la cifra de 30 (25.7%), se presentó entre las edades de 5 a 39 años, con 8 decesos entre 0 y 4 años (4.5%) y con 5 en mayores de 40 años (2.9%). No hubo diferencias significativas con relación al sexo. Las localidades que resultaron más afectadas fueron: Riofrío 29 casos, Guacamayal 24 y Santa Marta 22. Anota que en los meses lluviosos de mayo y junio y luego octubre y noviembre, se eleva el número de pacientes y de fallecimientos, con 29 en los 2 primeros y 15 en los segundos, respectivamente. Clínicamente la describe como una enfermedad, generalmente aguda, de 3 a 5 días de duración, precedida algunas veces por escalofríos de breve duración, con cefalea, pulso débil, epigastralgia frecuente y vómitos, inicialmente biliosos y luego negros, con melenas terminales, ictericia generalizada, adinamia, dolor a la palpación hepática, delirio, convulsiones, rigidez nuchal y pérdida del conocimiento.

Aquí Gast insiste nuevamente en una posible etiología viral, refiriéndose a la publicación de Neefe JR y Stokes J., con relación a hepatitis infecciosas epidémicas, aparentemente producidas por un agente transmitido por el agua (13) y, vuelve a repetir la narración de Patiño, en 1936, en su estudio en la Sierra Nevada, cuando un colono se fundó cerca a Aracataca: “hacía uso del agua de un arroyo vecino pero para mayor comodidad resolvió cavar un aljibe, más cerca a su casa. Al poco tiempo

enfermaron de hepatitis los 6 miembros de su familia; fallecieron 2, se recuperaron 4. Todos presentaron fiebre, epigastralgia, raquialgia, vómito negro e ictericia. Posteriormente este colono afirmaba que con la apertura de ese aljibe, habían cavado su propia sepultura” (14).

Revisando la descripción clínica que él hace sobre los casos que estudió y adicionando las descripciones con nuevos casos de esa y otras regiones, hasta 1980, cuando éstas eran remitidas, es posible sumarizar los signos y síntomas más frecuentes de la forma fulminante de esta hepatitis, así:

1. Predominante en menores de 15 años.
2. Pródromos de tipo gripal, 2 a 3 semanas antes con astenia, fatigabilidad y anorexia.
3. Comienzo insidioso con fiebre moderada y escalofríos.
4. Ictericia presente, cuando el paciente acude a la consulta.
5. Náuseas y vómitos.
6. Sintomatología neurológica, usualmente presente cuando el paciente acude a la consulta, con desorientación, excitación psicomotriz, estupor, delirio, meningismo, convulsiones, coma e incontinencia esfinteriana.
7. Coluria.
8. Epigastralgia.
9. Hepatomegalia que se reduce paulatinamente en plazo de 48 a 72 horas, con dolor a percusión y palpación del hígado.
10. Cefalea.
11. Escalofríos.
12. Hematemesis.
13. Hemorragias muco-cutáneas.
14. Diarrea.
15. Acolia.
16. Melena.
17. Esplenomegalia, si el caso está evolucionando a la cronicidad.

Tercera Epoca: gracias a la aparición de la técnica de doble inmunodifusión en gel de agar de Ouchterlony, Baruch S. Blumberg, Harvey J. Alter y Sam Visnich, los dos primeros trabajando en el Instituto para Investigación de Cáncer en Filadelfia y el último del NIH en Bethesda, descubren en 1963 un nuevo antígeno, en el suero de un aborigen australiano que por su hemofilia había sido politrans-

fundido, que rendía una clara línea de isoprecipitinas y que sólo daba una tinción débil con el Sudán Negro, pero lo hacía bien con el Azocarmín, empleado para la tinción de proteínas. A este “nuevo antígeno” lo nombraron Antígeno Australiano (20). Luego, en 1970, D.S. Dane, C.H. Cameron y Moya Briggs, del Hospital Middlesex de Londres, publican el hallazgo con microscopía electrónica, de partículas parecidas a virus en el suero de 3 pacientes con hepatitis, positivos para el antígeno australiano y sugiere que estas partículas de 42 nm. podrían corresponder al virión total y que, las partículas de 22 nm. esféricas o tubulares son desechos de la envoltura viral (21). Con la técnica de doble inmunodifusión, Lars O. Magnius y Ake Espmark del Departamento de Virología del Laboratorio de Bacteriología Estatal de Estocolmo, Suecia, publican el encuentro de otro antígeno ligado al Australiano, al que llaman “Antígeno e”, en el año de 1972 (22).

Los estudios epidemiológicos subsecuentes mostraron que tanto el antígeno australiano como el antígeno e, son indicadores de replicación activa del virus de la hepatitis B (VHB) y por ende, un individuo positivo para cualquiera de estos 2 marcadores es un “portador” con capacidad de transmitir la infección a otras personas inmunológicamente vírgenes, por su sangre o sus derivados, por contacto sexual o por transmisión vertical, madre a hijo, que hoy sabemos ocurre hasta entre 75 a 90%, en el post-parto inmediato.

Además, el desarrollo de tecnologías con mayor sensibilidad y rapidez procedimental, como la inmuno-electroforesis de contracorriente y el radioinmuno-análisis (RIA), este último con aplicabilidad al laboratorio clínico asistencial desde la década del 70, facilitó el establecimiento de diagnósticos diferenciales con otras hepatitis como la epidémica por virus A (HVA) y ampliar el conocimiento científico sobre la clínica y características epidemiológicas de la HVB, por el hallazgo del anticuerpo (antiHBc) contra el antígeno central (AgHBc), indicador el segundo, de infección previa por el virus B, sin ejercer ninguna actividad neutralizante contra éste, así como la posibilidad de hallar otros marcadores: anticuerpos contra el Antígeno Australiano (antiHBs) y contra el Antígeno e (antiHBe), estos sí, indicadores de poder neutralizante contra el VHB.

Sin embargo, el método más eficaz se logró con el método inmuno-enzimático (ELISA o EIA), por su sensibilidad, rapidez, disminución de los costos y de los remotos, pero aún así, posibles riesgos para el personal de laboratorio.

Con el conocimiento de esta antigua y persistente hepatitis y de las publicaciones existentes sobre la epidemiología de la HVB, entre otras, de pacientes con síndrome de Down, en leucémicos y en leprosos en las Filipinas, con elevada prevalencia de VHB en éstos, especialmente de aquellos con lepra lepromatosa, con 9.4% a diferencia de los tuberculoides, con solo 3.4% y con 4.8% entre los controles no afectados por lepra (23) y el deseo de aclarar la etiología de nuestra endemia, originaron dos encuestas epidemiológicas, en 1974 y 1975 (inéditas), de Miguel Guzmán Urrego, médico inmunólogo, Jefe del Laboratorio de Inmunología y Microbiología del INS. Ver Cuadros 3 y 4.

CUADRO 3

PREVALENCIA DE AgHBs EN POBLACION LEPROSA Y NORMAL (RIA) – 1975

	Pacientes	Edad	AgHBs
Sanatorio Agua de Dios, Tocaima, Cund.	144	60-75	a 2 (1.3%)
Población Normal, Utica, Cund.	264	48	a 1 (0.3%)

Estas son dos poblaciones pequeñas, de clima medio, del occidente de Cundinamarca, cercanas entre si y el ya desaparecido Sanatorio de Agua de Dios se hallaba vecino a Tocaima. Adicionalmente, los encuestados para AgHBs fueron 67 mujeres y 77 hombres, de los cuales solo 2 varones, con las edades anotadas en el Cuadro 3, fueron portadores de este antígeno. En Utica, empleada como población sana de control, fueron estudiadas 175 mujeres y 89 varones, entre los cuales solo una mujer de 48 años, fue positiva para AgHBs.

El cuadro 4 muestra la prevalencia de transmisión vertical de AgHBs en el Hospital Materno Infantil de Bogotá, entre los años de 1974 y 1975:

CUADRO 4

PREVALENCIA DE INFECCION PERINATAL POR AgHBs (RIA). – 1974-1975

	n	AgHBs POS
Madres estudiadas	68	3/68
Sangre del cordón umbilical	68	2/68

Esta encuesta permite observar la muy alta capacidad de contagio de madre a hijo, ya que de 3 madres portadoras de AgHBs, dos transmitieron la infección en el parto a sus vástagos correspondientes, en forma vertical.

A propósito del Programa de Vigilancia Epidemiológica que desarrollaron el Ministerio de Salud, el INS y las Secretarías de Salud de los Departamentos del Cesar y del Magdalena, debido al brote epidémico de fiebre amarilla rural que se presentó en esos Departamentos en 1979 (24), el Director de Análisis e Interpretación Epidemiológica del Ministerio de Salud, Manuel Guillermo Gacharná Romero, aprovechó la ocasión y revisó de un pequeño brote de hepatitis fulminante ocurrido en Santa Rosalía, Magdalena, entre noviembre de 1977 y abril de 1978. Describe 7 casos notificados, con fallecimiento de 6 de ellos y recuperación de solo uno, después de 15 días de hospitalización. Seis meses después de iniciado el brote se tomó una muestra probabilística para estudio serológico, encontrándose 12% de positividad para AgHBs y un caso de hepatitis activa, en un paciente sin antecedentes de inyecciones, sueros ni vacunas, fue positivo para el antígeno de superficie del virus B. Concluye que con esta elevada prevalencia de AgHBs, valdría la pena pensar en la muy aventurada posibilidad de una epidemia de hepatitis sérica transmitida por vectores (25).

Dentro del Estudio Nacional de Salud, practicado entre 1977 y 1980 por Oscar Juliao Ruiz, médico salubrista, ex-jefe de la División de Investigaciones Especiales del INS, realizó la encuesta epidemiológica de mayor envergadura hasta este momento sobre portadores de AgHBs, por medio de una muestra probabilística estratificada, que para este estudio de la HVB restituyó una población de 12'880.430 habitantes, subdivididos en una Región Oriental: Norte de Santander, Santander, Boyacá y Cundinamarca, excluyendo el Distrito Especial de Bogotá;

otra Central: Antioquia, Caldas, Tolima y Huila, excluyendo Risaralda y Quindío y otra Pacífica: Chocó, Valle, Cauca y Nariño. Se empleó por primera vez entre nosotros, el método de micro ELISA. La prevalencia más alta para este marcador se encontró en la región Central con 7.1%, luego en la Pacífica con 3.5% y por último en la oriental con 2.8%. La prevalencia promedio de 4.7% y fue mayor en el sexo masculino, con 5.4%, contra 4.1% del femenino. La cifra de portadores de AgHBs alcanzó un promedio de 3.9%, en menores de 19 años (26).

Ante la persistente endemia con brotes epidémicos intrafamiliares, en el caserío de Julio Zawadi, Magdalena y, debido a la angustiosa solicitud de ayuda de sus pobladores, el INS, después del estudio de un hígado de viscerotomía de una niña fallecida por enfermedad febril de corta duración, seguida en el plazo de 3 meses por otras 2 personas, también fallecidas por un cuadro clínico similar, de marzo a mayo de 1981, hizo un estudio clínico, epidemiológico, serológico y anatomopatológico muy concienzudo entre sus 435 habitantes. Con anterioridad, en 1977 y de 1978, el estudio serológico (inédito), de un brote epidémico de un caserío vecino, Santa Rosalía, practicado 2 meses después de su iniciación, evidenció el AgHBs en 13% de las 147 muestras estudiadas, en una población de 412 habitantes, con el mayor porcentaje de positividad en el grupo etario de 5 a 9 años.

En 1981, se estudiaron los macro y microambientes de Julio Zawadi, añadiendo el análisis virológico para marcadores del VHB en 71 sueros, de sus familiares y contactos (79.9% de ellos y 62.3% entre familias tomadas al azar), estudiando por RIA el AgHBs y el AgHBe en los 71 sueros y el antiHBe solo en 13 de ellos. Igualmente se estudiaron marcadores antiHVA y antiFA. También se analizó por RIA el AgHBs en insectos hematófagos capturados, que en su mayoría fueron hembras de *Ae. aegypti*, en el interior de algunas viviendas: ingurgitadas de sangre 47 y vacías 3; de *Cu. pipiens fatigans*: ingurgitadas 7 y vacías 1. Con cebo humano se capturaron a nivel del suelo y a 10 metros de altura, 26 hembras vacías y 1 ingurgitada de *Ae. aegypti* y 22 hembras vacías y 6 ingurgitadas de *Ps. albipens*. En la región de San Pablo se capturaron en el bosque: 1 hembra de *Lu. shannoni* y 4 de *Lu. trinidadensis*. En total

258 hembras y sólo 90 machos. Además, los pobladores informaron de una alta infestación por *Cimex hemipterus*, en toda la región.

Los resultados muestran que entre 12 familias estudiadas, hubo al menos un miembro positivo serológicamente para uno de los 2 marcadores analizados y de las 9 personas de la familia del caso índice, siete eran portadores de AgHBs y uno de ellos era además portador de AgHBe. Entre las restantes familias en las cuales ocurrieron los otros casos, la prevalencia de portadores de antígeno de superficie fue similar al encontrado entre las aquellas tomadas al azar. La positividad para algún marcador empleado, fue elevada, con 28/71 casos estudiados (39.4%) y por grupos etarios su distribución ocurrió así: de 0 a 4 años, 8/71 (12.5%); de 5 a 9 años, 15/71 (53.3%); de 10 a 19 años, 27/71 (44.4%) y de 20 o más años comenzó a descender a 21/71 (33.3%). Uno de los pacientes, un niño de 4 años, mulato, porcedente de Valledupar, Cesar, residente desde solo un año antes en Santa Rosalía, vacunado contra FA en 1979, cuya enfermedad duró solo 8 días, recuperándose completamente, fue negativo para los marcadores contra HVB, pero en 2 de sus 4 hermanos se halló AgHBs. Por lo demás, el marcador antiHA fue positivo en 70/71 muestras (98.6%) y el estudio de AgHBs en los 348 insectos hematófagos estudiados fue negativo. Sobre el estudio de FA, habían sido vacunadas en 1979 y 1980, un total de 65 personas, de las cuales 58 tenían anticuerpos antiFA y, de las 6 del grupo de no vacunados o sin información, tres tenían anticuerpos, o sea que 61/71 (85.9%), eran inmunes. Se concluye que el agente etiológico de la enfermedad debió ser el VHB, pero no se desubrieron aspectos relevantes de la historia natural de la enfermedad ni de su relación con el macro ni el microambiente, permaneciendo desconocido el por qué este virus se comporta tan agresivamente y produce tan elevada mortalidad (27).

En 1982, Francisco Cavanzo, Sydney Fassler, Alba Luz Luque de Bowen, Darío Cadena y Jesús Muñoz, del Hospital San José de Bogotá, publican un estudio de 30 donantes de sangre, voluntarios, asintomáticos, portadores de AgHBs, cuyos hígados mostraron al examen histopatológico, grados ligeros, variables, de alteración hepática. Solo en 5.6% de ellos hubo hepatitis crónica activa (28).

Con respecto a la edición de 1984 (29), en el libro de texto: Fundamentos de Medicina, del CIB de Medellín, la Sección sobre Enfermedades Infecciosas, con David Botero R., Federico Díaz G., Carlos Jaramillo T., Bernardo Posada S., Angela Restrepo M., Marcos Restrepo I. y Hugo Trujillo S., en el Capítulo 37, sobre Enfermedades Virales del Tracto Gastrointestinal y sus Organos Relacionados, se presentan los Cuadros 21 y 22, sobre encuestas esporádicas sobre HVA y más ampliamente sobre HVB en varias ciudades y en diferentes grupos poblacionales de nuestro país, entre 1973 y, hasta cuando las fechas indican, 1976, información que es importante transcribir dada la íntima correlación entre el VHB y el VHD, cuyo hallazgo y tipificación solo se realizó en 1977 por Mario Rizzetto (1,2). Ver Cuadro 5.

CUADRO 5

PREVALENCIA DE INFECCION POR VHB, AgHBs y VHA EN DIFERENTES LOCALIDADES Y POBLACIONES COLOMBIANAS

Autor, Localidad y población estudiada	% de AgH	Otros
1973 Bekeris L, García M y Ariza A. Hospital Militar: donantes	4.1	
pacientes hospitalizados	5.8	
1973 Isaac J, Jaramillo C y Restrepo M.* *Población rural y urbana:	0.0	
antiHBs urbana	4.6%	
antiHBs rural	6.6%	
1974 Adam E, Hollinger FB, Melnick L, Dueñas A y Rawls WE. Prostitutas y monjas de Cali:		
prostitutas	5.0	
monjas	18.0	
instituciones	10.0	
población	9.0	
1975 Jaramillo C. Medellín:		
donantes sanos de sangre antiHBs	2.8	4.8%
1976 Jaramillo C, Berquist KR, Gómez M, Olivares P y Mariaka P. Turbo, Antioquia:		
indígenas Cuna antiHB	0.5	8.7%

Autor, Localidad y población estudiada	% de AgH	Otros
1976 Jaramillo C, Mazzur S, Nath S, Arango L, Dueñas A, Forero MC y Casas M. Donantes sanos de sangre:		
Medellín:	1.0	
antiHBs		29.0%
Bogotá:	24.0	
antiHBs		29.0%
Cali:	0.0	
antiHBs		21.0%
Bucaramanga:	0.0	
antiHBs		10.0%
En todas ellas, el AgHBe y el antiHBe		0.0%
1976 Jaramillo C, Arango AE, Arango L y Ospina ME. *Subtipos predominantes por año, entre donantes AgHBs positivos, de 1974 a 1976:		
"r" 1974		
"y" 1975		
"d-r" 1976		
1976 Arbeláez M, Jaramillo C y col. Hemodializados:	13.0	
antiHBs 10.0%		
** Jaramillo C, Mariaka P, Arango AE y Olivares P. *Pacientes con diagnóstico de hepatitis antiHVA	17.0	83.0%
** Jaramillo C, Mariaka P, Arango AE y Olivares P. Epidemias de hepatitis en Antioquia:		
por VHB 0 a	22.0	
por VHA		78 a
		100%

* Se ignora la localidad.

**Se ignora la fecha.

Sobre los datos arriba consignados no se obtuvo información adicional. Podemos observar, sin embargo, que la mayor parte de la información proviene de Antioquia y especialmente de Medellín, observándose en el último estudio sobre hepatitis en ese Departamento, que la gran mayoría de ellas son producidas por el VHA y sólo un máximo de 22% son debidas al VHB, empleando el marcador contra antígeno de superficie. Hasta ese momento el VHD era desconocido por este grupo de investigadores (29).

A raíz de los estudios sanitarios de 1982, sobre patología geográfica regional de la Güajira, previos a la instalación de los campamentos para alojar a los trabajadores de las minas de carbón de El Cerrejón, el INS hizo, entre otras varias, una encuesta sobre prevalencia de infección por VHB, de portadores de AgHBs y de prevalencia de infección por VHA, con varios Grupos de trabajo del INS y, especialmente para las hepatitis virales, con los Grupos de Vigilancia Epidemiológica, Inmunología y Virología, con Alvaro Aguilera y Mancel Martínez, médicos salubristas, Miguel Guzmán, médico inmunólogo y Coordinador General del Proyecto y Hernando Groot, médico jefe de Virología, respectivamente. Se estudiaron 1.045 sueros de habitantes de la Alta, Media y Baja Guajira, encontrándose positividad para uno y/o varios marcadores de AgHBs, AgHBe y antiHBc (RIA) de 35% y sólo para AgHBs de 4.4%. Esta tasa de prevalencia de portadores de AgHBs, coloca a esta población como de prevalencia intermedia, a nivel mundial. Con respecto a la prevalencia de infección por VHA, como era esperado, alcanzó la cifra de 93%. Por otra parte, en este estudio apenas se tenía una información muy incipiente sobre el VHD, que había sido recién hallado en el noroccidente de Venezuela y que comprometía a la comunidad indígena Yucpa en la Serranía de Perijá, pero en ese momento, acababa de solicitarse la colaboración de la Oficina Sanitaria Panamericana (OPS) por intermedio del Director del INS en 1982, como se describirá algo más adelante (30).

En 1983, se publicó un estudio seroepidemiológico de infección por VHB entre 762 personas, trabajadores de salud, del municipio de Medellín, efectuado por el Laboratorio Departamental del Seguro Social, la Universidad Pontificia Bolivariana, la Universidad de Antioquia y la Secretaria de Salud de Medellín. Para la detección del AgHBs se usaron las técnicas de inmunoelectroforesis discontinua en gel de agar (CIEF) y el ensayo inmunoenzimático en fase sólida (ELISA), obteniéndose una positividad promedio de 24%, la cual discriminada, nos muestra que las enfermeras de urgencias (30%), cirujanos (28%), personal de la unidad de diálisis y patólogos (27%), personal de Banco de Sangre (26%), bacteriólogas (24%), cirujanos orales y pediatras (21%) estuvieron entre el personal de alta prevalencia de portadores de antígeno HBs, hallán-

dose entre 10 y 18% el personal de salud de los pediatras, anestesiólogos, oncólogos, obstetras y ginecólogos, médicos generales, odontólogos y enfermeras de cuidado intensivo. Entre empleados hospitalarios administrativos y donantes de sangre, fue solo de 4 a 5%, respectivamente (31).

Ya en 1982 se tuvo información, a través del Jefe de Diagnóstico, Investigación y Referencia del INS, doctor Miguel Guzmán Urrego, a su regreso de Venezuela, de un Congreso Científico de su especialidad, sobre una grave hepatitis que causaba enorme mortalidad entre los indígenas Yucpa del noroccidente de Venezuela, en una región limítrofe con nuestro país, la cual tenía similitud con la nuestra de la Sierra Nevada, del suroeste antioqueño, del norte de Norte de Santander y de la colonia penal de Araracuara, en el Caquetá y que, para su estudio contaban con la colaboración de un epidemiólogo norteamericano, del C.D.C. de Atlanta, Georgia, el doctor Stephen C. Hadler, quien, en conjunto con Rizzetto y su grupo de trabajo en Italia, había reconocido al causante de la noxa, el virus de la hepatitis delta (4,5). Se solicitó y se obtuvo la plena colaboración del entonces Director del INS, doctor Carlos Sanmartín Barberi y de la OPS, la cual envió a Hadler en 1983, para coadyuvar en la investigación sobre la hepatitis de la Sierra Nevada de Santa Marta.

Con la gran ayuda prestada por Hadler, fueron seleccionados 100 casos anatomopatológicos procedentes de la Sierra Nevada, en bloques de hígados embebidos en parafina, algunos de ellos con más de 50 años de antigüedad, de los cuales 90 tenían diagnóstico, sobre bases morfológicas puras, de hepatitis fulminantes (HF) y 10 de ellos, como otras hepatopatías, gran parte de éstos diagnosticados por Gast Galvis, los cuales se remitieron a los Estados Unidos.

Allí fueron estudiados por Hans Popper en el Laboratorio Stratton de Anatomía Patológica y Estudio de las Enfermedades Hepáticas, de la Universidad de Nueva York, en Nueva York, para el examen morfológico de rutina y por Swan N. Thung, del Laboratorio de Enfermedades Infecciosas, de los N.I.H. de Bethesda, Maryland, para hacer diagnósticos diferenciales, por procedimientos de inmuno-histoquímica: inmuno-peroxidasa para

AgHBs, antiHBc y antiD empleando la tinción de Victoria Azul para el AgHBs, la cual, careciendo totalmente de especificidad, fue más demostrativa en hígados con autólisis avanzada o con necrosis hepatocitaria muy severa, para la visualización de este antígeno, que los procedimientos basados en el complejo avidina-biotina (6).

Adicionalmente, Hadler organizó con el doctor Mancel Martínez Durán, médico salubrista del Grupo de Vigilancia Epidemiológica, un estudio clínico-epidemiológico de campo, cumplido entre octubre de 1984 y marzo de 1985, en los sitios más afectados de la Sierra Nevada: Riofrío, Santa Rosalía, Varela y Julio Zawadi, tomando sueros de 561 individuos, los cuales se enviaron al Laboratorio de Virología, del Centro para Enfermedades Comunicables (CDC) de Atlanta, Georgia, en donde se estudiaron estos marcadores: IgG-antiHVA, AgHBs, AgHBe, antiHBs, antiHBe y antiD por micro ELISA y antiHBc por RIA; en aquellos AgHBs positivos, se hizo también IgG-antiD. Del estudio fueron excluidos todos los menores de 5 años, para evitar el rechazo de la investigación, puesto que los padres se opusieron a la toma de esta muestra (32).

En esos 4 caseríos se practicó una encuesta probabilística estratificada; así en Riofrío, en donde no se habían presentado casos de hepatitis fulminante durante los últimos 10 años, con población estimada de 3.500 habitantes, se tomaron 165 muestras de suero, que restituyen una población de 3.094 personas. En Santa Rosalía, en donde ocurrió un brote con 10 muertes en 1978, cuya población estimada era de 800 habitantes, se tomaron 112 muestras, las cuales restituyen una población de 563 personas. En el caserío de Varela, donde ocurrieron 3 fallecimientos durante 1980, con población estimada de 600 personas, fueron sanadas 139 personas, restitutivas de una población de 581. Finalmente en Julio Zawadi, donde se había presentado el brote más reciente, con 13 decesos, cuya población estimada era también de 600 habitantes, se tomaron 145 muestras de sangre, para restituir una población de 573.

La prevalencia de infección por VHA, VHB y de portadores de AgHBs, se expresa en el Cuadro 6:

CUADRO 6

PREVALENCIA DE INFECCION POR VHB, VHA Y DE PORTADORES DE AgHBs Oct 1984-Mar 1985

Localidad	Infección VHB	AgHBs POS	VHD POS	VHA POS
Riofrío	56%	9%	6%	99%
Santa Rosalía	69%	11%	25%	100%
Varela	51%	11%	7%	100%
Julio Zawadi	75%	18%	63%	97%
Cifra promedio	68%	12%	25%	99%

Como puede observarse rápidamente, la prevalencia de infección promedio por VHA es muy alta y la de infección por VHB también lo es; la de portadores de antígeno de superficie coloca a estos individuos como de alta prevalencia, de acuerdo con la caracterización internacional. Además, la cifra individual, de población infectada con VHD en Julio Zawadi, es exagerada. La estratificación etaria de portadores de AgHBs con infección por VHD sobreagregada, aparece en el Cuadro 7:

CUADRO 7

PREVALENCIA ETARIA DE INFECCION POR VHD EN PORTADORES DE AgHBs Riofrío, Santa Rosalía, Varela y Julio Zawadi Oct 1984-Mar 1985

Grupos Etarios	n Muestras	Prevalencia de Portadores AgHBs	Prevalencia de Infectados con VHD
5-9 años	84	17(24%)	4/17 (25%)
10-14 años	182	24 (15%)	7/24 (29%)
15 años	295	20 (8%)	6/20 (30%)

Estas cifras nos muestran que, posiblemente hay un descenso del total de portadores del antígeno de superficie con el transcurso de los años, tal vez por la capacidad de perfeccionamiento inmunológico para neutralizar la replicación viral, de una infección

adquirida muy tempranamente en la vida y, que no hay incremento en la tasa de infección por VHD, posiblemente producido alta letalidad desencadenada en estos portadores, por el injerto de este exótico y altamente agresivo virus delta (3).

Sincrónicamente con este estudio, entre octubre de 1983 y junio de 1984, la Universidad del Norte en Barranquilla actuaba también en la investigación de una epidemia de hepatitis que ocurría en esa ciudad, con presumible etiología viral. Se hizo un estudio cuidadoso de carácter clínico, epidemiológico e inmunológico, por parte de Enrique Fals Borda, Oscar Páez Rodríguez, Alfredo Remolina, Antonio Iglesias Gamarra, Freddy Trujillo Dada, Edisson Quiroz Caro, Florentino Rey Matiz y Carlos Barrera Guarín, que fue publicado en 2 apartes, en 1986, contando con la buena asesoría de un laboratorio clínico particular (EFB y FRM) bien dotado tecnológicamente. Inicialmente fueron estudiados 100 casos, añadiendo 20 más, posteriormente. Durante 6 meses de seguimiento de la epidemia, en la cual 67% eran menores de 12 años, siendo HVA aguda el 96% de ellos y HVB aguda, el 18%. En 10% de los pacientes existía co-infección aguda por las dos hepatitis. En mayores de 12 años y en adultos, un 43% tenían marcadores indicativos de fase aguda para HVA, 53% los tenían para HVB y en 6.4% coexistían para ambas hepatitis. En los estratos socioeconómicos bajo y bajo-bajo, en menores de 12 años, fueron afectados 82% por VHA y 5% por VHB. En el estrato medio-bajo, fue de 82% para HVA y de 12% para HVB. En los estratos medio y alto, llegó a 69% para HVA, 28% de los cuales tenían también infección por VHB.

Entre los mayores de 12 años, los pertenecientes a estratos bajos tenían una prevalencia de infección por VHB un 75% y de solo 13% para VHA. En el medio-bajo, esta fue de 47% para VHB y de 33% para VHA. En los estratos altos, 59% eran positivos para HVA y solo 26% para HVB. El estudio de los contactos, en menores de 12 años indicó que 74% se habían relacionado con el VHA y 27% con el VHB. Este mismo estudio, en mayores de esa edad, señaló que 96%, como debe suponerse, habían tenido contacto con el VHA y, como cifra no esperada, 65% lo habían tenido con el VHB. La cefalea, las artralgiyas y la anorexia, fueron significativamente ($p < 0.05$) más frecuentes entre los mayores

de 12 años y los adultos, en tanto que, la ictericia y la hepatomegalia lo fueron entre los menores de esta edad. El estudio de macerados de hembras de insectos hematófagos reveló una muy discreta positividad para AgHBs, indicando la remota posibilidad de ser vectores, aunque de orden mecánico solamente (33,34).

Viene luego, en 1985, la publicación sobre una encuesta seroepidemiológica de Karin E. Ljunggren, Manuel E. Patarroyo, Ronald Engle, Robert H. Purcell y John L. Gerin, realizada por la primera de ellos, pertenecientes al Departamento de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario de Lund, Suecia, al Laboratorio de Inmunología del Hospital San Juan de Dios de la Universidad Nacional, Colombia, a la División de Virología Molecular, del Centro Médico de la Universidad de Georgetown, en los E.E. U.U. y al Laboratorio de Enfermedades Infecciosas de los NIH de Bethesda, también de ese país, respectivamente, repitiendo la toma de muestras de sangre, ya efectuada por Alvaro Aguilera, entre los habitantes de Julio Zawadi (44 muestras), Santa Rosalía (47 muestras) y por primera vez, Aracataca (54 muestras), en el Departamento del Magdalena. Simultáneamente se tomaron sueros controles en Bogotá, en donde la prevalencia de infección por VHB, VHD y VHA era apenas fragmentariamente conocida, para ser empleada como región control, comparada con las mismas prevalencias en las poblaciones del margen occidental de la Sierra Nevada; se tomaron entonces, muestras de 53 pacientes con ictericia y sospecha de hepatitis viral y de 366 individuos controles aparentemente sanos o con dolencias no relacionadas con el hígado. Se estudiaron por RIA los siguientes marcadores: AgHBs, antiHBs, antiHBc, AgHBe, antiHBe, antiHVA e IgM-antiHVA.

En Bogotá, el grupo de pacientes fue positivo para antiHVA en 94% y en 71% de los controles. Las infecciones agudas por HVB aumentaban con la edad, llegando a 10/43 (23%), aunque tanto la hepatitis A como la B fueron los agentes etiológicos comunes en las hepatitis de los adultos. En las 3 comunidades de la costa atlántica se obtuvieron cifras muy altas de prevalencia de infección por VHA, con un promedio de 98%; esta prevalencia fue significativamente mayor, entre menores de 15 años que la hallada en Bogotá: 98/40 ($p < 0.001$).

De los 53 pacientes de Bogotá, 14 (26.4%) fueron positivos para cualquier marcador de HVB (AgHBs y/o antiHbc y/o antiHBs), siendo la cifra superior en aquellos de 26 años o más; para el marcador AgHBs solo, la prevalencia fue de 18.9%, siendo el doble (7/23) en el sexo femenino. Entre los 366 controles solo hubo 26 positivos (7.1%) para cualquier marcador y la positividad para AgHBs ocurrió en 6 casos (1.6%). En 1444 muestras de los 3 casos estudiados, la prevalencia de infección para VHB, con positividad para cualquier marcador llegó, como se puede suponer, a 70.1%, habiendo aportado Julio Zawadi y Santa Rosalía 82 de 101 casos (81.1%) y para AgHBs solo, a 12.4%, habiendo aportado Julio Zawadi y Santa Rosalía 17 de los 18 casos positivos (94.5%) y Aracataca, el único caso restante entre 18 (5.5%).

En Bogotá, ninguno de los positivos del grupo de pacientes tenía antiHD, pero en 3, dos de las cuales eran enfermeras de la Unidad de Hemodiálisis del Hospital San Juan de Dios, se encontró AgHVD, sin que fuera posible hacer un seguimiento de la o las personas infectantes. En el grupo control, ninguno fue positivo para AgHVD ni para antiHD. Por otra parte, en Julio Zawadi, entre 10 portadores de AgHBs, hubo 6 individuos con antiHD y 1 positivo para el AgHVD. En forma semejante, en Santa Rosalía, entre 7 portadores de AgHBs, no hubo ningún caso de antiHD, pero si se encontró uno positivo para el AgHVD. En Aracataca solo hubo 1 portador de AgHBs el cual fue negativo para marcadores de VHD (35).

Finalmente, en 1986, aparecieron 2 publicaciones sobre sendos estudios iniciados en nuestro Instituto desde 1983, con Hadler, Popper, Thung, Gerber, Purcell y Maynard, en los Estados Unidos de Norteamérica. La primera, con respecto a los cambios morfológicos característicos del hígado, generados por la hepatitis de la Sierra Nevada de Santa Marta, así como el reconocimiento del virus delta como su agente etiológico y la segunda, sobre las características epidemiológicas de esta enfermedad. A propósito de la primera, ya desde marzo 19 de 1984, Hadler había enviado una carta en la cual menciona que Popper había quedado muy sorprendido con la calidad de la preservación de los especímenes de los hígados que le habíamos enviado, especialmente los embebidos en parafina y que, entre los que ya

había revisado, la mitad tenían positividad para VHD; además, sus cambios morfológicos eran idénticos a los observados en los del brote epidémico de Venezuela y en los procedentes de Labrea, Brasil.

En la publicación sobre los cambios morfológicos, de esta peculiar hepatitis, cuyas características histológicas son casi diagnósticas, se añaden, a los previamente publicados por Gast, en nuestro laboratorio de patología, los siguientes, usando microscopía de luz, con tinciones de rutina:

1. La mayoría de las células parenquimatosas presentan microesteatosis con vacuolas de 3 a 6 micras, núcleo central y engrosamiento de la membrana celular, dando una imagen similar a la de una célula vegetal, con hiperplasia de las células de Kupffer que fagocitan micro-gránulos PAS-positivos y diastasa-resistentes; hay necrosis hepatocitaria acidofílica, granular o masiva en sólo 5 a 15% de las células, acompañada de cariorrexis; se observa densa infiltración de tríadas portales pequeñas y medianas por linfocitos y macrófagos, que levemente permean el lobulillo, con mínima y esporádica fibrosis, sin afectar los grandes tractos portales, los conductos biliares ni las venas hepáticas.
2. La imagen es idéntica a la anterior con 15 a 50% de necrosis acidofílica, de distribución focal en el lobulillo; no hay alteración relevante de la trama de reticulina; se aprecia proliferación ligera de conductos biliares, de arterias y arteriolas, llegando hasta los tractos portales con discreta inflamación crónica a su alrededor, ocasionalmente en medio de pseudo-puentes que alcanzan las tríadas; los hepatocitos periportales preservados, son cuboides y adoptan un aspecto pseudoductal ramificado.
3. La necrosis eosinofílica es submasiva o masiva, con hepatocitos o grupos de ellos, aislados en medio de la necrosis; son habitualmente redondeados, con o sin núcleo (Cuerpos de Councilman); además existe severa infiltración linfocitaria que se "desparrama" dentro del lobulillo ("piecemeal necrosis"); la trama reticular muestra escaso colapso focal.
4. En la mayoría de los casos con necrosis acidofílica moderada (Estadío 2), hay agregados de

dimensiones variables, linfo-mono-plasmocitarios y mezcla de macrófagos con gránulos PAS-positivos reemplazando los hepatocitos necrosados y ligera inflamación parietal en las vénulas tributarias de las venas hepáticas; hay además proliferación de conductos biliares, con disposición ductular irregular de hepatocitos periportales.

5. La necrosis eosinofílica hepatocitaria es moderada, con edema e inflamación más acentuada que en los estadios previos, separando los hepatocitos entre sí; algunos tienen citoplasma basófilo, en ocasiones con microesteatosis o con grandes vacuolas que desplazan el núcleo a la periferia celular, dispuestos cadenas dobles de células, con aspecto regenerativo definido; los hepatocitos periportales adoptan un patrón ductular y que ocasionalmente contienen tapones biliares prominentes.
6. Hay necrosis perivenosa difusa en la Zona 3, que se extiende en grados variables a la Zona 2, adicionada a los cambios del Estadio 5, con colapso reticular parcial y microhemorragias en medio del tejido conectivo; se ven hepatocitos aislados o islotes de ellos en regeneración, en medio de las áreas necróticas y arreglo pseudo-ductular irregular de hepatocitos periportales.
7. Sólo en uno de los hígados se vió la estructura acinar atravesada por septos fibrosos en medio de los cuales hay conductos biliares e infiltrado inflamatorio, envueltos por hepatocitos que forman cadenas gemelas, algunos de ellos con micro y macroesteatosis, cuyos contornos son irregulares y no redondeados, como se observa en los nódulos regenerativos (6).

El diagnóstico diferencial de esta hepatitis, en cuanto respecta a la degeneración grasa microvacuolar de las células parenquimatosas, excluye la observada en el hígado graso de la preñez y la del empleo de muy elevadas dosis de tetraciclinas, especialmente cuando se usan en mujeres embarazadas, debido a la necrosis eosinofílica y a la inflamación de las tríadas portales en la primera. Con relación a la observada en pacientes que han recibido ácido valproico o valproatos, Popper afirma que puede ser diferenciada debido a que se acompaña de otro

patrón de necrosis; personalmente nunca he estudiado ningún hígado con cambios por este fármaco que puede ser hepatotóxico en algunos pacientes. Con el síndrome de Reye, aunque la microesteatosis es la misma, la necrosis es solo ínfima o no existe. Con respecto a la FA, de la cual nuestro archivo tiene aproximadamente 1.000 casos, que he revisado y estudiado personalmente, el cuadro histológico total guarda varias semejanzas, por cuanto también muestra microesteatosis y cuerpos acidofílicos, aunque de grado y distribución arquitectural distintas. En la FA, los Cuerpos de Councilman, producto de esta necrosis, tienen una distribución lobulillar muy definida: los hepatocitos situados alrededor de la vena central, la presentan pero sólo esporádicamente o como decía Gast, en forma salpicada; a nivel medio-zonal (Zona 2), la necrosis ya se hace confluyente en grados variables, para retornar a ser salpicada, aunque más severa en las células parenquimatosas periportales que en las pericentrales (6); además, los hepatocitos respetados presentan aumento del tamaño nuclear, con nucleolo o nucleolos muy prominentes y en general, con extravasación eritrocitaria intersticial, más destacada en la Zona 2. Además, en esta hepatitis amarílica, a diferencia de la HVD, si existe restitución "ad integrum" del parénquima hepático necrosado, cuando el paciente sobrevive.

Por otra parte, un hecho relevante es que las modificaciones morfológicas presentes en nuestra HVD, al igual que las observadas en Brasil, Venezuela y Perú, son otras de las publicadas sobre esta en Europa y en los EE. UU. de Norteamérica, por carecer de la necrosis acidofílica y por no existir o ser solo ínfima, la esteatosis microvacuolar, ya que los cuerpos acidofílicos que presenta son los usuales que se ven en otras variedades de hepatitis, evolucionen o no a la muerte y carecen de la granularidad presente en la nuestra (6). La positividad para VHD está relacionada con la buena preservación del espécimen, aunque es menor importante que para la detección del AgHBs, encontrándose positividad para VHD en 16/17 hígados bien preservados (94%) y en 27/37 hígados moderadamente preservados (73%). Esta positividad también tiene relación con el grado de severidad de la lesión hepatocitaria, siendo mayor en las necrosis acidofílicas leves y moderadas que aquellas con necrosis masiva y acentuada inflamación.

El AgHBc se evidenció en 19% de estos hígados y en 8, la positividad cubrió un gran número de células (10% de núcleos positivos). Curiosamente, como se describió antes, la positividad del AgHBs, de 20% por método inmuno-histoquímico, fue superada por un método más económico y disponible para laboratorios con limitaciones financieras, la coloración de Victoria Azul (36). También lo es el hecho de la ocurrencia de esta enfermedad, en el norte de Suramérica, entre grupos indígenas (37) o mestizos descendientes de éstos, que usualmente pertenecen a bajos niveles socioeconómicos, como entre los Yucpa Venezolanos, la población indígena de la región de Labrea, Brasil y en general en toda la Amazonia (3,4,10,37,38,39). En una pequeña encuesta de prevalencia de infección por VHD, realizada por la División de Gastroenterología, en Turín, Italia, por el Grupo de Antonio Ponzetto, en asocio con el Laboratorio de Virología del Servicio de Salud de Medellín, Antioquia, Colombia, que es la segunda ciudad del país, se estudiaron 323 pacientes, portadores de AgHBs en esa ciudad, siendo todos negativos para antiHD (RIA). Esto sugiere que en las grandes urbes colombianas, la prevalencia de infección por VHD es muy baja, a diferencia de la que ocurre en pequeños conglomerados aislados, principalmente indígenas, como los del norte del Departamento de Norte de Santander, en La Gabarra, Río de Oro y otros caseríos del municipio de Tibú (etnia Bari) y que esta alta endemia de infección no se ha trasladado de estos caseríos a las grandes ciudades, como también se presenta en Venezuela y Brasil (40).

En nuestra segunda publicación de 1986, con Hadler y Popper y colaboradores, sobre los caracteres epidemiológicos de la Hepatitis de la Sierra Nevada de Santa Marta, basados en los estudios de Vigilancia Epidemiológica iniciados por Gast en 1936 y continuados en nuestro laboratorio de Patología del INS hasta 1983, cuando se inició este análisis epidemiológico, hubo 81 casos fallecidos y estudiados por anatomía patológica, hasta 1970. Se observó que esta endemia había estado presente en algunos caseríos, distantes unos 50 km. de la ciudad de Santa Marta, por más de 50 años. La mortalidad más alta ocurrió entre 1940 y 1947 cuando llegó a 1.25 casos por 1.000 habitantes por año, en Guacamayal, cuya población, según el censo de 1938 era de 4.000 habitantes. Sus edades

oscilaban entre 20 meses y 49 años y los niños de 5 a 14 años fueron los más afectados (58%). En el sexo masculino la cifra el doble de la de las mujeres: hombres 63% y mujeres 37%. La duración de la enfermedad fue característicamente corta: 40% de los pacientes murieron en 3 días y 45% entre 4 y 6 días después de la iniciación de la sintomatología. El daño histológico tuvo poca, pero significativa relación con los días de sobrevida ($p < 0.05$), ya que en pacientes con lesión de grados ligero a moderado (Grados 1 a 2), ésta fue de 3.7 días, opuesta a los 5.7 días, de aquellos con hepatopatía más grave (Grados 3 a 7), (6).

El estudio histológico antiHD por inmunoperoxidasa indicó que su positividad fue significativamente más alta entre los más jóvenes, entre aquellos que vivían en localidades con alta prevalencia de la enfermedad y entre aquellos con lesiones precoces y en los especímenes con duración más breve entre su muerte y la toma de la viscerotomía de hígado (7).

En 1987 ocurrió en el Golfo de Urabá chocoano y antioqueño un brote de hepatitis fulminante, que estudió el Servicio de Salud de Antioquia con Unisalud de Ríosucio, Chocó, con caracteres similares a los descritos en la de la Sierra Nevada, en las márgenes del río Atrato y sus afluentes, iniciado en el municipio de Ríosucio, cercano a la Zona Bananera del Chocó y a Panamá; ésta y las poblaciones vecinas afectadas, a saber: Cintadó, Apartadó, Turbo y Quibdó, que se ubican en un área de bosque húmedo tropical, con altísimo índice pluviométrico (el segundo en el mundo). Hay unos 5.000 habitantes en el casco urbano y 40.000 en el rural. Son negros puros, descendientes de esclavos africanos en un 90%, que durante la colonia fueron traídos para dedicarlos a la explotación de minas de oro y platino de esa región y que actualmente viven en paupérrimas condiciones socio-económicas.

Se ignora cuál fue realmente el número de enfermos y de muertos, debido a un deficiente registro sanitario, pero los últimos se estiman en unos 25, entre negros e indígenas (etnia Katío-Emberá-Uanana), con muerte confirmada de 8, en 4 de los cuales hubo estudio anatomopatológico post-mortem, hallándose necrosis hepática masiva en 3 y submasiva en 1. Seis de ellos pertenecían a una misma familia

y eran convivientes: tres sobrinos, un primo y un hermano del caso índice, un agricultor de 22 años; sus edades oscilaban entre los 6 años, el primo y los 33 años, un ama de casa sin ninguna relación familiar y procedente de otra vereda; 5/8 casos eran menores de 18 años. La enfermedad se caracterizó por astenia, adinamia, mialgias, hematemesis, dolor epigástrico, melenas y dolor abdominal, con evolución de 3 días, que al final tenía compromiso del sistema nervioso central, con inconciencia, convulsiones, etc. y muerte. El estudio de marcadores serológicos se hizo en el caso índice y en otros 5 fallecidos, estudiando AgHBs, IgG-antiHBc en los 5 y, del tipo IgM-antiHBs, solo en los positivos para antígeno de superficie; el antiHD se estudió en todos aquellos que fueron positivos para uno o más marcadores de VHB, por ELISA en fase sólida y RIA. Adicionalmente fueron estudiados 492 sueros: 19 convivientes de los casos fatales; 31 contactos no convivientes, residentes en la misma localidad; 38 no convivientes en Ríosucio, en la zona urbana cercana a Chintadó y en 57 funcionarios de salud, pertenecientes a los hospitales de Apartadó, Antioquia y Ríosucio, Chocó, practicando el mismo tipo de estudio anterior.

Entre los últimos, hubo 32% positivos para VHB y 4% para VHD. De los AgHBs-positivos, un 83% tenían anticuerpos anti-HBs, solo un 11% eran portadores de antígeno de superficie y en 6% había infección activa. De los 18 casos HVD- positivos, 9 fueron considerados como inmunes, 6 como sobreinfectados y 3 como coinfectados. En Chintadó, lugar de origen de los casos fatales se halló la mayor prevalencia de infección por VHB y VHD, con 50% y 29%, respectivamente. De 376 muestras de funcionarios de salud, 4 sufrían infección activa por VHB y 12 eran portadores de AgHBs; tres tenían coinfección por VHD, 2 tenían sobreinfección y 4 fueron considerados inmunes. La prevalencia de infección por VHB entre médicos, enfermeras y odontólogos, fue de 31% y sorprendentemente, ésta fue más alta entre el personal de Servicios Generales con 43%, de laboratorio 33% y de oficios varios con 32%. En la mujer de 33 años, solo se encontró positividad para antiHBc, lo cual se entiende actualmente, debido a que, para su replicación el HVD necesita del AgHBs en su totalidad. Se hace mención, en este estudio, de la sobreinfección como responsable del 70% de las hepatitis fulminantes y

de la coinfección, que se asocia a una mayor supervivencia de los pacientes, pero con el residuo de hepatopatía crónica (41).

Hoy se considera que la sobreinfección causa hepatitis aguda en 50 a 70% entre los afectados; que su forma de presentación bifásica es rara y que la mayoría de los casos se vuelven portadores permanentes de VHB, con títulos elevados de IgM-antiHD; además el VHD inhibe la replicación del VHB, con desaparición del marcador AgHBs pero con presencia del antiHBs, en el suero, durante las fases aguda y crónica. En cambio, la coinfección, ocasiona las formas bifásicas en 10 a 20% de los pacientes y la variedad fulminante en 3 a 25% de ellos, con aparición del AgHD entre 1 y 10 días después de la iniciación de los síntomas, entre 18 a 86% de los enfermos y de la anti-HD, con predominio de la IgM-antiHD, entre 1 y 3 semanas después del inicio (19).

El grupo del Departamento de Medicina Interna del Hospital San Juan de Dios de Santa Marta, el Servicio Seccional de Salud del Magdalena, en Santa Marta y el Hospital Brigham and Women, de Boston, en los E.E. U.U., en un programa organizado por el médico internista Alvaro Villanueva, repiten una encuesta de seroprevalencia de infección por HVA, HVB y HVD, entre 1980 y 1983, en 258 muestras de suero de habitantes de Santa Marta, Santa Rosalía, Julio Zawadi y Aracataca, Magdalena, incluyendo a 20 enfermos cuya biopsia hepática demostraba hepatitis fulminante, 10 de ellos provenientes de Julio Zawadi y 10 de Santa Rosalía, que tenían evidencia serológica de positividad para AgHBs, antiHBs o antiHBc y antiHD, publicada en 1987 (42). Demostraron positividad antiHA en 77 a 93% de los habitantes.

El AgHBs fue positivo en 30.5% de las muestras de Santa Rosalía, en 55% de las de Julio Zawadi, en 48.5% de las de Santa Marta y en sólo 2.5% de las de Aracataca, como era previamente de esperarse. El marcador antiHD, fue positivo en 13.7% de estos mismos casos en Julio Zawadi, en 22% en Santa Rosalía y negativo en Aracataca. La historia clínica de todas estas personas excluyó la drogadicción parenteral, transfusiones sanguíneas y prácticas homosexuales, como mecanismos de transmi-

sión de estos virus, en la región. La letalidad en los casos de hepatitis fulminantes llegó a 78% de éstos y los esteroides no modificaron el curso de la dolencia. Su sintomatología no tuvo diferencias con las usuales de otras causas de falla hepática y su mecanismo de transmisión permanece ignoto.

En otros centros científicos del país también se practicaron encuestas epidemiológicas sobre HVB, entre los cuales mencionaremos las siguientes:

En Cali, en 1984, el Hospital Universitario del Valle, por el médico patólogo Edgar Duque, en conjunto con una de las Profesoras Auxiliares del Departamento de Patología de la Facultad de Salud, presentó un estudio sobre AgHBs entre 20.485 donantes de sangre, de abril de 1980 a abril de 1983. La prevalencia del antígeno fue de 0.55%, de la cual el sexo femenino representó el 0.41% y el masculino el 0.60%. La infección aumentaba con la edad y no existía diferencia en cuanto a la procedencia de donantes de otras ciudades del departamento ni de otros departamentos del país (43).

En el Hospital Universitario Lorencita Villegas de Santos, de Bogotá, los médicos residentes Lía Sanmiguel Ardila y Mauricio Luna Ortíz, presentaron en 1988 una tesis para optar a su grado de Especialistas en Pediatría, en el Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario, titulada: Prevalencia de antígeno de superficie de hepatitis B en embarazo. Transmisión vertical. Fue realizado entre 200 mujeres voluntarias, con promedio de edad de 28.1 años, que asistieron a control prenatal de consulta externa, durante el último trimestre de su gravidez. Durante el parto se les tomó una muestra de 3 ml. de sangre periférica y otra, también de 3 ml. del cordón umbilical del niño. La técnica empleada fue micro ELISA y cualquier resultado positivo fue repetido en 3 ocasiones. Solo dos madres (1%) fueron positivas para el AgHBs: una era una instrumentadora que había sufrido hepatitis comprobada, un año antes de su embarazo y cuyo producto fue negativo para el antígeno HBs a los 3, 6 y 9 meses del parto. La segunda no tenía ningún antecedente de contagio y su recién nacido fue también negativo para este antígeno, al nacer y al tercer mes de edad. A las 2 madres se les estudió el AgHBe cuyo resultado fue negativo (44).

Nuevamente en 1988, el grupo de trabajo de Patología y Laboratorio Clínico de la Universidad del Valle, estudiaron 2 marcadores serológicos de HVB, el AgHBs y el antiHBs, entre 209 personas del Hospital Universitario y la Unidad Regional de Salud de Cali: 70 auxiliares de laboratorio, 68 bacteriólogas, 52 médicos y 19 odontólogos, con la técnica RIA de fase sólida. Solo un individuo, auxiliar de laboratorio fue positivo para el AgHBs (0.5%). Sin embargo, la positividad antiHBs fue: 30.8% de los médicos, 21.1% de los odontólogos, 18.6% de los auxiliares de laboratorio y 16.2% de las bacteriólogas. Se deduce que este grupo de trabajadores de salud es de alto riesgo para adquirir esta infección y se recomienda una profilaxis activa a través de la vacunación (45).

El Departamento de Medicina Interna y Patología Infecciosa, del Hospital Universitario San Juan de Dios de Bogotá, por medio del médico patólogo-infectólogo, Jaime Saravia Gómez, trabajando con Otto A. Sussmann P., Néstor Rueda R. y Gloria E. Pardo, elaboraron el estudio: prevalencia de marcadores serológicos y portadores crónicos asintomáticos del virus de la hepatitis B en el Hospital Universitario San Juan de Dios. Informe Preliminar. 1986-1987. Se recolectaron 188 muestras de suero de personal médico y paramédico del hospital, teniendo en cuenta: edad, sexo, lugar de trabajo, tiempo de experiencia, posibles contactos, factores de riesgo y antecedentes de enfermedad hepática, así como la vacunación previa contra el VHB. Por micro ELISA se estudiaron estos marcadores: AgHBs, AgHBe, antiHBs, antiHBe y antiHBc de las variedades IgM e IgG. Un 44.3% de la población estudiada había estado en contacto con el virus B, puesto que poseían al menos 1 marcador positivo. Las unidades de trabajo mostraron las siguientes cifras de positividad: Unidad Renal 100%, Anatomía Patológica 66%, Medicina Interna 55.9%, Unidad de Cuidados Intensivos 55.6%, Ginecología 54.5%, Cirujía 48%, Urgencias 44.4%, Patología Infecciosa 42.8%, Estudiantes 40%, Laboratorio Clínico 33.3% y Perinatología 31.4%. En relación con la población total de 188 trabajadores, el más alto porcentaje de prevalencia se encontró en Medicina Interna con 19/34 (10.1%), Cirujía con 12/25 (6.4%) y Perinatología con 11/35 (5.9%). De acuerdo con el tiempo de experiencia, la mayor positividad se observó en el grupo de 5 a 9 años,

con 15.4%, seguido del de 1 a 4 años, con 13.8%. Entre el personal estudiado, un 17.6% resultó infectante, por su positividad para AgHBs, AgHBe y/o antiHBc. De este grupo, sólo un 24% tenía evidencia clínica o paraclínica sugestiva de hepatopatía (comunicación personal), (46).

En 1988, el Instituto Materno Infantil, del mismo Hospital San Juan de Dios de Bogotá, publicó su encuesta sobre prevalencia de marcadores serológicos de virus B en madres, un estudio realizado desde diciembre de 1987, por el método de micro ELISA para AgHBs, entre 175 madres y sus 175 vástagos. Hubo positividad para AgHBs en 17 de ellas (9.5%) y el promedio de edad materna entre las positivas fue de 23.2 años y el de las negativas, de 26 años. En 10 (66.6%) de las positivas no se halló ningún factor de riesgo asociado con una mayor probabilidad de ser portadoras asintomáticas de este virus. En dos de ellas (13.2%) había promiscuidad sexual, en 1 (6.6%) había el antecedente de hepatitis viral, en 1 (6.6%) el de transfusiones y, finalmente en 1 (6.6%), había el de trabajo en un empleo de alto riesgo. Ninguna era fármaco-dependiente. A todas las madres positivas se las estudió adicionalmente para AgHBe y antiHBc, con resultados completamente negativos. Los neonatos de estas mujeres, no tuvieron ninguna manifestación clínica de la enfermedad, ni presentaron positividad para el antígeno HBs (47).

Por su parte, el INS había continuado su estudio sobre prevalencia de infección por VHD en el territorio colombiano, (48) después de la encuesta que había venido realizando el Grupo de Vigilancia Epidemiológica desde 1984, cuando, en conjunto con el de Virología estudió, en ese año, una epidemia de hepatitis en la planta de productos lácteos de Valledupar, Cesar. Allí se tomaron y estudiaron 220 sueros de 133 empleados y de 34 de sus familiares y, adicionalmente en forma comparativa, sueros de 33 de prostitutas de la localidad. Entre los trabajadores la prevalencia de infección por VHB fue de 58% y la de portadores de AgBs, 11%; entre los familiares, la primera fue de 38%, con un 15% de portadores. Entre las prostitutas, la prevalencia de infección por VHB llegó a 74% y la de portadoras de antígeno HBs, a 30%. En una forma que no logramos explicar, la prevalencia de infección por VHD fue 0%.

En la región de La Gaborra y Río de Oro, pequeños caseríos habitados por la etnia Bari, del municipio de Tibú, en el Norte de Santander, en 1987, a partir del diagnóstico anatomopatológico de hepatitis fulminante en un niño, sitios que por lo demás, habían permanecido silentes anteriormente, se inició un estudio de seroprevalencia para HVB y HVD. Pudo encontrarse que la prevalencia promedio de infección por VHB alcanzaba la cifra increíble de 93%, la de individuos con presencia de los 2 marcadores: antiHBc y AgHBs, llegó a 53% y y la de AgHBs solo, fue de 0%. La prevalencia de infección por virus delta fue 5% entre varones y 2% en mujeres. No fue posible estudiar a los menores de 5 años, aunque por encima de esta edad, la prevalencia fue extremadamente alta para VHB, oscilando entre 90 y 100% en el grupo etario de 45 o más años.

Después del anterior estudio y a partir del diagnóstico histopatológico de hepatitis fulminante, en 1989, en un niño procedente del centro oriente del país, en Vaupés, predominantemente habitado por indígenas Cubeo, se inició una encuesta serológica para estudio de virus de hepatitis B y D. Se estudiaron 152 sueros, de 67 hombres y 85 mujeres, cuyas edades oscilaban entre 0 y 55 o más años. En esta encuesta fueron incluidos además 72 empleados del Servicio Seccional de Salud del Vaupés, que en su mayoría, son también indígenas. Entre todos ellos, la prevalencia de infección por VHB fue de 50% y la de portadores de antiHBc y AgHBs, 4%; la de portadores de antígeno de superficie solo, de 2%. La positividad antiHD fue de 7% en los hombres y de 2% en mujeres. La infección por virus B es muy alta entre los menores: así, de 0 a 5 años es de 25%; cuando llegan a los 15 años ya es de 60% y de 34 a 40 años, alcanza un 80%. La infección por VHD fue de 33% en niños entre 1 a 4 años, de 9% entre 5 a 14 años, de 11% entre 15 y 44 años e inexplicablemente de 0% en mayores de 45 años.

Entre los 72 trabajadores del Servicio Seccional de Salud, hubo 25/72 (35%) de positividad para infección por el virus B, obteniéndose la cifra mas elevada entre las auxiliares de enfermería, siendo afectadas 8/18 (11%).

Un estudio realizado entre 3.500 habitantes de raza negra, de una plantación de palma africana en

Imbilí, Nariño, en el extremo sur occidente del país, al sur del puerto de Tumaco, dentro de un estudio de salud promovido por la Sociedad Colombiana de Parasitología y Medicina Tropical, en 1989, por medio de su Presidente, el médico infectólogo Carlos Arturo Espinal. Hasta ese momento, se desconocía totalmente la prevalencia de infección por estos 2 virus hepatotrópicos en esa región del territorio colombiano. Se analizaron 150 muestras de suero de ambos sexos, con edades entre 18 y 55 años y con una edad promedio de 28. La positividad de infección por VHB fue de 35%; la de portadores de antiHBc y AgHBs, de 17% y la de portadores de AgHBs solo, de 5.3%. Sorprendentemente, la de infección por VHD, fue de 2%. (48).

También en 1989, a partir de un caso índice diagnosticado por histopatología en el INS, originario de Puerto Esperanza, Guainía, en el extremo centro oriental colombiano, habitado por la etnia Guahibo, cercano a la frontera con Venezuela, se estudiaron sueros de 105 personas, entre pacientes, familiares y contactos, con edades entre 0 y 55 o más años, con edad promedio de 26, encontrándose una positividad promedio para infección por VHB, de 71/105 (67.6%). Entre 0 y 14 años, ésta fue de 38/105 (36.24).

Finalmente, entre 1989 y 1990, también a partir de un caso índice, por diagnóstico histopatológico, se descubrió un nuevo foco epidémico en el sur de nuestro territorio, en la Amazonía, sobre el Río Caquetá, en el Departamento de Amazonas, el caserío de El Encanto, entre niños y adolescentes, indígenas Uitoto (San Rafael de Carapará). Se estudiaron 454 sueros, de pacientes y de algunos familiares y contactos, con edades entre 0 y 59 años, de las cuales 86% eran de menores de 14 años. Hubo 314/454 (69%) individuos infectados por VHB. La prevalencia de portadores de AgHBs fue de 22%.

Entre 0 y 4 años la cifra de infectados por VHB fue de 50%, que ascendió a 64%, entre 5 y 9 años y a 71.5%, de 10 a 14 años y se mantuvo así hasta los 44 años para luego descender a 33%. Entre los 15 y los 44 años, la cifra de portadores de HgBs fue 29%, para descender a 0%, por encima de esa edad; hay que añadir que en este último grupo etario sólo se estudiaron 3 personas. Hubo 5 pacientes

entre menores de 14 años, de los cuales fallecieron 3; diez pacientes adicionales se recuperaron. (37,48,49, 50).

Otros estudiosos del tema y en varios centros hospitalarios han realizado encuestas de prevalencia de HVB. Una de ellas fue realizada en 1991, en la Caja Nacional de Previsión en Bogotá, por las bacteriólogas Sandra Henao y Norma Sandoval, entre 194 personas, de las cuales, 174 eran miembros del personal de salud de la Institución y en 20 pacientes que durante el estudio estuvieron sometidos a hemodiálisis. Se analizaron los marcadores: AgHBs, antiHBs y antiHBc por el método de micro ELISA. Entre el personal de salud la prevalencia de infección por VHB fue de 19/174 (11%), la de portadores de antígeno de superficie de 1/174 (0.6%) y la de antiHBs de 11/174 (6.3%). Discriminando sus funciones, se observó que las cifras más altas ocurrían entre los cirujanos: el antiHBc era positivo en 5/27 (2.8% del total de la muestra), 3/27 (0.2% del total de la muestra) y en ninguno se encontró AgHBs. El segundo fue ocupado por los médicos generales, con 4/14 (2.3% del total de la muestra) de positivos para antiHBc, 3/14 (1.7% del total de la muestra) de positivos para antiHBs y tampoco hubo ninguno positivo para antígeno HBs. En el tercer lugar se hallaban las instrumentadoras quirúrgicas, con 3/26 (1.7% del total de la muestra) para antiHBc, 1/26 (0.6% del total de la muestra y 1/26 (0.6% del total de la muestra), siendo la única persona portadora de este antígeno. Entre los ortopedistas hubo 2/16 (1.1% del total de la muestra) para antiHBs, 1/16 (0.6% del total de la muestra), con negatividad completa para antígeno de superficie. A nivel de las enfermeras, también se encontraron 2/12 (1.1% del total de la muestra) positivas para antiHBc y para antiHBs, siendo negativas para AgHBs. Entre las bacteriólogas solo hubo 1/30 (0.6% del total de la muestra) con positividad para antiHBc y para antiHBs y negatividad para AgHBs. Entre las auxiliares de cirugía y en un solo odontólogo de la Institución hubo 1/29 casos positivos para antiHBc, con negatividad para antiHBs y AgHBs. Tres urólogos, dos nefrólogos y un anestesiólogo fueron negativos para los 3 marcadores. Entre el grupo de pacientes sometidos a hemodiálisis, 9/20 (45%) fueron positivos para antiHBs, 8/20 (40%) lo fueron para antiHBs y todos fueron negativos para el antígeno de superficie (comunicación personal).

También entre diciembre de 1990 y marzo de 1991, la Clínica Palermo de Bogotá, hizo un estudio interno de prevalencia de infección por VHB, organizado por la Dirección de la Clínica y ejecutado por su Laboratorio Clínico, entre 192 trabajadores de la Institución. La prevalencia de infección por VHB, con análisis de AgHBs y anti-HBc por micro ELISA, fue de 5/192 (2.6%) y la de AgHBs fue idéntica, con 5/192 (2.6%) (comunicación personal).

El INS y el Ministerio de Salud, ejecutaron durante el último trimestre de 1991 y en 1992, en asocio con el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) de Cuba, una encuesta de prevalencia entre 335 personas, cubriendo personal médico, paramédico, auxiliar de laboratorios y administrativo, del INS y del Ministerio, estudiando cada muestra de suero con doble prueba realizada en Bogotá y en La Habana, los marcadores para antiHBs, antiHBs y AgHBs por el método de micro ELISA. Las tasas de prevalencia fueron: para AgHBs 0.9%, para antiHBs 0.9% y para antiHBc 5.1%. La tasa promedio de prevalencia de infección por VHB, 12.8%. Este meticuloso estudio ya fue remitido en forma completa para su publicación en *Biomédica*.

Hay otros estudios sobre el tópico, en ejecución en Santafé de Bogotá y en varias otras instituciones sanitarias del país, cuyo objetivo es el de colaborar en la investigación sobre una o ambas de estas dos problemáticas noxas, al menos midiendo su magnitud de transmisión y prevalencia con el propósito de usar uno de los métodos más eficientes para prevenirlas, la vacunación contra la hepatitis B, los cuales serán publicados en su momento oportuno, por sus autores y entidades responsables de su divulgación.

COMENTARIO

Se cumplió una revisión de la literatura médica colombiana, con carácter escuetamente descriptivo, como se mencionó inicialmente sobre las hepatitis virales B y D, cuyo análisis epidemiológico será objeto de otra publicación, hepatitis las cuales fueron conocidas y publicadas en Antioquia desde 1905, por Calle y posteriormente por Montoya, con la observación de las manifestaciones clínicas y de sus caracteres epidemiológicos, como es su elevada transmisión intrafamiliar, en su variedad más severa de presentación, la hepatitis fulminante, siempre acompañada de muy alta letalidad y denominada en diferentes épocas

como: ictericia familiar y contagiosa, hepatitis epidémica, fiebre con ictericia, hepatitis febril, ictericia endémica y epidémica, fiebre de Concordia, fiebre con ictericia de la Sierra Nevada de Santa Marta y Hepatitis de Santa Marta, entre nosotros.

También nos satisface observar que con la divulgación de los resultados de esta investigación, se ha venido incrementando el interés por conocer cuán grande es, en cada uno de los sitios de trabajo, el problema que representan para la salud pública del país estas dos hepatitis virales.

Hasta donde tenemos conocimiento, esas fueron las primeras descripciones sobre ésta, tan agresiva hepatitis, en el continente americano y tal vez en el mundo, hecho que nos llena de honra, especialmente a quienes con gran vocación hemos dedicado nuestra actividad en el INS, algunos ya durante 30 años, al estudio de la patología del hígado, inicialmente sobre la base del diagnóstico morfológico con la simple coloración de hematoxilina y eosina, habiendo, eso si, tenido la fortuna de haber podido comprobar estos diagnósticos casi característicos de la lesión hepática por el virus delta, en pacientes con replicación activa del virus de la hepatitis B que los infectó antes o simultáneamente, usando marcadores inmunes, primero serológicos y posteriormente tisulares, a partir del descubrimiento de los así llamados, antígeno de superficie, por Blumberg en 1965 y antígeno delta, por Rizzetto en 1977. Profesamos un enorme reconocimiento por nuestros predecesores en este estudio: Ramsey, Bauer, Patiño Camargo y muy especialmente por Augusto Gast Galvis, quien con una gran curiosidad científica perfeccionó los elementos para el diagnóstico anatomopatológico de esta hepatitis, cuya etiología no alcanzó a conocer, el mismo que sentimos por otro colega colombiano, Jorge Boshell Manrique, cuando radicado en Brasil y trabajando en la región de Labrea, reconoció a la homóloga nuestra, que allí denominaron fiebre negra o fiebre de Labrea. Nuestro agradecimiento es muy sincero para Stephen C. Hadler, Hans Popper, Swan N. Thung, Michael A. Gerber, Robert H. Purcell y James E. Maynard, en los Estados Unidos de Norteamérica, quienes con su equipo tan bien calificado y prestándonos toda su colaboración, nos permitieron llegar al diagnóstico específico del agente etiológico y a definir las características epidemiológicas de esta hepatopatía.

BIBLIOGRAFIA

1. Rizzetto M, Canese MG, Arico S, Crivelli O, Trepo C, Bonino F, Verme G. Immunofluorescence detection of a new antigen-antibody system (delta-antidelta) associated to hepatitis B virus in liver and serum of HBsAg carriers. *Gut*. 1977; 18: 997.
2. Rizzetto M. The Delta Agent. *Hepatology*. 1983; 3(5): 729.
3. Maynard JE, Hadler SC, Fields HA. Delta hepatitis in the Americas: an overview. In: Rizzetto M, Gerin JL and Purcell RH, eds.: *The hepatitis delta virus and its infection*. New York, N.Y., Alan R. Liss. 1987: 493.
4. Hadler SC, Popper H, Purcell RH, Ponzetto A, Gerber MA, Thung SN, de Monzon M, Rivera D, Bracho A, Anzola E, Mondolfi A, Ishak KG. Morphologic evolution of frequently fatal delta agent infection in Venezuelan indians. In Verme G, Bonino F and Rizzetto M, eds. *Viral hepatitis and delta infection*. New York, N.Y., Alan R. Liss. 1983; 177.
5. Hadler SC, de Monzon M, Ponzetto A, Anzola E, Rivero D, Mondolfi A, Bracho A, Francis DP, Gerber MA, Thung SM, Gerin JL, Maynard JE, Popper H, Purcell RH. Delta virus infection and severe hepatitis. An epidemic in the Yucpa Indians of Venezuela. *Ann Intern Med*. 1984; 100 (3): 339.
6. Buitrago B, Popper H, Hadler SC, Thung SC, Gerber MA, Purcell RH, Maynard JE. Specific histologic features of Santa Marta hepatitis: a severe form of hepatitis delta-virus infection in Northern South America. *Hepatology*. 1986; 6 (6): 1285.
7. Buitrago B, Hadler SC, Popper H, Thung SC, Gerber MA, Purcell RH, Maynard JE. Epidemiologic aspects of Santa Marta hepatitis over a 40-year period. *Hepatology*. 1986; 6 (6): 1292.
8. Patiño Camargo L. Informe del manuscrito "Resultado del examen de las primeras 5.000 muestras de hígado humano obtenidas en Colombia para estudio de la Fiebre Amarilla", trabajo original presentado a la Academia Nacional de Medicina por el doctor Augusto Gast Galvis. *Rev Fac Med Bogotá*. 1941; 10: 113.
9. Gast Galvis A. Fiebre amarilla y hepatitis epidémica en el Departamento de Antioquia. 1939-1949. *Antioquia Med*. 1950; 1: 196.
10. Boshell Manrique J. Studies on the Amazon fever (Febre de Labrea, Febre Negra). In: *Belem Virus Laboratory Annual Report*, Belem, Para. FSESP. 1966.
11. Ramsey GH. Fever with jaundice in the Province of Santa Marta, Colombia. Preliminary Report. Presented to the International Division of the Rockefeller Foundation. 1931.
12. Bauer JH y Kerr JA. Una enfermedad pirtica confundida con la fiebre amarilla en la Costa del Atlántico de Colombia. *Bol Of Sanit Panamer*. 1933; 12 (6): 696.
13. Neefe JR, Stokes J. An epidemic of infectious hepatitis apparently due to a water borne agent. *JAMA*. 1945; 128: 1063.
14. Gast Galvis A. Hepatitis febril de Santa Marta. *Salubridad (Organo del Ministerio de Salud Pública)*. 1955; 1 (2): 45.
15. Montoya W. Ictericia familiar y contagiosa. *Rev Clin Medellin*. 1923; 2 (20-24): 556.
16. Orozco J. Ictericia endmica y epidmica de Titiribí. Tesis de Grado. *Medellín*. 1931.
17. Villa Restrepo R. Fiebre de Concordia. Tesis de Grado. *Medellín*. 1931.
18. Craig JR, Govindarajan S, DeCock KM. Delta viral hepatitis. Histopathology and course. Sommers SC, Rosen PP and Fechner RE, eds.: In: *Pathology Annual*. 1986; Part 2; 21: 1. Norwalk, Connecticut, Appleton-Century-Crofts.
19. Hadler SC, Fields HA. Hepatitis Delta Virus In: *Text Book of Human Virology*. Robert B. Belshe, eds.: *Mosby Year Book*; 1991: 749.
20. Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A "New" antigen in leukemia sera. *JAMA*. 1965; 191: 541.
21. Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet*. 1969; 2: 983.
22. Magnius LO, Espmark A. Brief Report: a new antigen complex co-occurring with Australia Antigen. *Acta Path Microbiol Scand; Section B*; 1972: 80:335.
23. Blumberg BS, Gertstley BJS, Hungerford DA, London DT, Sutnick AI. A serum antigen (Australia Antigen) in Down's syndrome, leukemia, and hepatitis. *Ann Intern Med*. 1967; 66 (5): 924.
24. Vidales H, Buitrago B, Sanín LH, Morales A, Groot H. Estudio de un brote epidémico de fiebre amarilla selvática en el pie de monte de la Sierra Nevada de Santa Marta. *Biomédica*. 1981; 1 (4): 171.
25. Gacharná Romero MG. 50 años de estudio de un síndrome de etiología desconocida: la hepatitis de la Sierra Nevada de Santa Marta. *Universitas Med*. 1979. 21: 48.
26. Juliao O. Prevalencia de antígeno de superficie de hepatitis B en Colombia. Aceptado para Publicación en *Biomédica*. 1992.
27. Aguilera A, Morales A, Buitrago B, Guzmán M, Peña C, Márquez G. Hepatitis fulminante epidémica de la Sierra Nevada de Santa Marta. 1.- Estudio de un brote en la localidad de Julio Zawadi, Ciénaga, Magdalena, Colombia. *Biomédica*. 1981; 1 (4): 187.

28. **Cavanzo F, Fassler S, de Bowen D, Cadena D, Muñoz J.** Lesiones hepáticas en portadores asintomáticos del antígeno de superficie para la hepatitis B. *Acta Med Col.* 1982; 7 (3): 109.
29. **Botero D, Díaz F, Jaramillo C, Posada B, Restrepo A, Restrepo M y Trujillo H.** Capítulo 37. Enfermedades Virales del Tracto Gastrointestinal y sus Organos Relacionados. En: Vélez H, Borrero J, Restrepo J y Rojas W, eds: *Fundamentos de Medicina. Tercera Edición.* CIB, Medellín. Colombia. 1984: 360.
30. **Aguilera A, Martínez M, Guzmán M, Groot H y col.** Informe epidemiológico de El Cerrejón. Informe Interno del Instituto Nacional de Salud. 1982.
31. **Arroyave ML, Echeverry ML, Jaramillo C, Marín G, Navarrete L, Ramírez ML, Ramírez R, Vega Y, Torres Y.** Infección por el virus de la hepatitis B (VHB) en el personal de Instituciones de Salud de Medellín, Colombia. *Medicina U.P.B.* 1983; 4 (1): 17.
32. **Martínez M, Hadler SC, Maynard JE, Pachón Rosas T, Erazo O, Buitrago B.** Prevalencia de hepatitis A, B y D en Colombia. Encuesta en cuatro poblaciones de la Zona Bananera. Departamento del Magdalena. Colombia. *Biomedica.* 1987; Suplemento 1: 92.
33. **Fals Borda E, Páez Rodríguez O, Remolina A, Iglesias Gamarra A, Trujillo Dada F, Quiroz Caro E, Rey Matiz F, Barrera Guarín C.** Análisis clínico, epidemiológico e inmunológico de una epidemia de hepatitis viral en Barranquilla. *Salud Uninorte.* 1986; 3 (2): 75.
34. **Fals Borda E, Páez Rodríguez O, Remolina A, Iglesias Gamarra A, Trujillo Dada F, Quiroz Caro E, Rey Matiz F, Barrera Guarín C.** Análisis clínico epidemiológico de una epidemia de hepatitis en la ciudad de Barranquilla. II. Resultados. *Salud Uninorte.* 1986; 3 (3): 161.
35. **Ljunggren KE, Patarroyo ME, Engle R, Purcell RH, Gerin JL.** Viral hepatitis in Colombia: a study of the "Hepatitis of the Sierra Nevada de Santa Marta". *Hepatology.* 1985; 6 (2): 299.
36. **Tanaka K, Mori W, Suwa S.** Victoria blue-nuclear fast red stain for HBs antigen detection in paraffin section. *Acta Pathol Japan.* 1981; 31: 93.
37. **Buitrago B, Martínez M, Rossi F, Boshell y de Correa LS.** Hepatitis B y D en diferentes grupos indígenas colombianos. Informe epidemiológico. Remitido para publicación en *Biomédica.* 1992.
38. **Gayotto LCC.** Hepatitis delta in South America and specifically in the Amazon Region. In: John L. Gerin, Robert H. Purcell and Mario Rizzetto, eds: *The Hepatitis Delta Virus.* New York, Wiley-Liss. 1989: 21.
39. **Popper H, Buitrago B, Hadler SC, Thung SN, Gerber MA, Purcell RH, Maynard JE.** Pathology of hepatitis delta infection in the Amazon Basin. In: Rizzetto M, Gerin JL and Purcell RH, eds: *The hepatitis delta virus and its infection.* New York, N.Y., Alan R. Liss. 1987: 121.
40. **Hele C, Jaramillo C, Forzani B, Avanzini L, Ponzetto A.** Lack of evidence of hepatitis delta virus infection in an HBsAg positive urban population in Colombia. In: Rizzetto M, Gerin JL and Purcell RH, eds: *The hepatitis delta virus and its infection.* New York, N.Y., Alan R. Liss. 1987: 515.
41. **Arboleda M, Jaramillo C, Echeverry ML, Arbeláez P, Gutiérrez F, Yaruro C, Muriel AJ, Ramírez R.** Un nuevo foco de hepatitis fulminante aguda por virus delta: Urabá, Colombia, Suramérica. 1987-1988. Informe Preliminar. X Jornadas Latinoamericanas de Hepatología, Medellín, Colombia. 1988.
42. **Villanueva A, García R, Ospino P, Ariza P, Frasser PA.** Fulminant hepatitis of the Sierra Nevada de Santa Marta. A superinfection of delta virus on hepatitis B virus. In: IV. Delta Hepatitis. Abstracts 1987 International Symposium. *J Med Virol.* 1987; 21 (4): 32A (93).
43. **Duque E, Aristizábal T.** Antígeno de superficie de hepatitis tipo B en dondantes de sangre del Hospital Universitario del Valle, Cali. *Colombia Med.* 1984; 15 (1): 10.
44. **Sanmiguel Ardila L, Luna Ortiz M.** Prevalencia de antígeno de superficie de hepatitis B en embarazo y transmisión vertical. Tesis de Grado en Pediatría. Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario. 1988.
45. **Duque E, Aristizábal T, Restrepo RL.** Marcadores serológicos de hepatitis B (AgHBs y antiHBs) en personas de alto riesgo. *Colombia Med.* 1988; 19 (3): 98.
46. **Saravia Gómez J, Sussmann OA, Rueda N, Pardo GE.** Prevalencia de marcadores serológicos y portadores crónicos asintomáticos del virus de la hepatitis B en el hospital San Juan de Dios. Informe Preliminar. 1986-1987, comunicación personal.
47. **Sierra F, Gómez RD, Botero RC, Saravia J, Sussman O, Pardo G, Arguello M.** Frecuencia de marcadores serológicos del Virus B en maternas. *Rev Col Gastroent.* 1988; 3 (3): 331.
48. **Buitrago B, Martínez M, Hadler SC, Maynard JE, Boshell J, Rossi F, Espinal CA, Shapiro C.** Surveillance of hepatitis delta virus infection in Colombia, South America. In: John L. Gerin, Robert H. Purcell and Mario Rizzetto, eds: *New York, Wiley Liss.* 1991: 115.
49. **Hadler SC, de Monzon M, Bensabath G, Martínez M, Schatz G, Fields HA.** Epidemiology of hepatitis delta virus infection in less developed countries. In: John L. Gerin, Robert H. Purcell and Mario Rizzetto, eds: *New York, Wiley Liss.* 1991: 21.
50. **Sjogren MH, Colichon A.** Hepatitis B and delta hepatitis infection in Peru. In: John L. Gerin, Robert H Purcell and Mario Rizzetto, eds: *New York, Wiley Liss.* 1991: 97.