

Virus B de la hepatitis

José Antonio Arroyo-Pérez*

* Subdirector Técnico. Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea. Secretaría de Salud.

Antecedentes

La infección por virus B de la hepatitis (VHB) es una causa importante de hepatitis crónica, cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular; aproximadamente 2 millones de personas están infectadas con el VHB y más de 350 millones son portadores crónicos del virus.^{1,2} La infección crónica por VHB se define por la presencia de antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) en el suero, durante al menos seis meses. Además, la presencia de antígeno e de la hepatitis B (HBeAg) indica replicación viral activa y una mayor probabilidad de transmisión del virus. Se estima que el 10% de todas las infecciones de VHB progresa a la infección crónica.³

Distribución

La hepatitis por virus B es endémica en todo el mundo con pocas variaciones estacionales. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) el VHB es 50 a 100 veces más infeccioso que el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y la vacuna tiene una eficacia del 95% en la prevención de la infección; así mismo, aproximadamente el 45% de la población mundial vive en zonas donde la prevalencia del VHB es alta (8% o más de la población es HBsAg positivo); el 43% vive en zonas de endemicidad intermedia (2-7% es HBsAg-positivo), y el 12% vive en zonas de baja endemicidad (menos del 2% es HBsAg-positivo).⁴ Se estima que entre 500,000 y 700,000 personas con infección crónica por VHB mueren de carcinoma hepatocelular o cirrosis cada año. El VHB es responsable de hasta un 80% de todos los casos de carcinoma hepatocelular en el mundo.⁵

Variabilidad genética

El virus es miembro de la familia *Hepadnaviridae*, la cual incluye virus recuperados de una gran variedad de especies animales; en el caso de los mamíferos, son capaces de infectar roedores, primates y seres humanos.⁶ El VHB contiene una doble cadena parcial de ADN de aproximadamente 3,200 pares de bases. El VHB replica a través de ARN intermediario y es potencialmente propenso a errores durante la replicación. El error de las frecuencias es similar a los errores de los retrovirus y otros virus de ARN.⁷ El VHB posee un genoma de doble filamento con cuatro genes; cada uno codifica una proteína estructural específica:⁸

1. El gen S codifica para el recubrimiento del virus (antígeno de superficie).
2. El gen C codifica para el antígeno de la nucleocápside (centro), así como para el antígeno precentro (e).
3. El gen X codifica para dos proteínas reguladoras requeridas para la replicación del virus.
4. El gen P codifica para la polimerasa del ADN.

La alta variabilidad genética del VHB está reflejada por sus ocho genotipos (A al H), cada uno con una prevalencia geográfica particular. Los genotipos F y H se consideran endémicos de América Latina. El grupo de mayor prevalencia genética en América Central y del Sur, el genotipo F, se subdivide en dos subtipos y a su vez en cinco grupos relacionados con áreas geográficas definidas. El genotipo H se ha descrito en México y Centroamérica. Otros genotipos del VHB se encuentran en los países de América Latina y reflejan la migración desde otras zonas geográficas en la re-

gión. Los genotipos A y D son la huella de la colonización europea que se inició en el siglo XVI; los genotipos B y C indican la llegada de personas del sudeste de Asia.⁷

Tamizaje

La prevalencia de infección por VHB en donadores de sangre tiene una distribución heterogénea, esto se debe a la propia prevalencia mundial, siendo mayor en países asiáticos y africanos.⁴ En México, el método inmunoenzimático de ELISA de tercera generación se emplea actualmente en la mayoría de los bancos de sangre para la determinación de HBsAg;⁹ sin embargo, el riesgo residual de transmisión de VHB no es totalmente eliminado, ya que pueden obtenerse resultados falsos negativos durante la primera fase de la enfermedad, en donde se tienen niveles muy bajos de HBsAg. Además, la existencia de variantes del HBsAg, debidas a mutaciones en uno o varios sitios del determinante «a», se sabe causan dificultades durante la realización de la prueba de tamizaje.¹⁰

Es importante recordar que algunas pruebas para determinar la presencia de HBsAg dan resultados falsos negativos debido a que no pueden detectar mutaciones en la región inmunodominante del determinante «a»; un ejemplo de ello es cuando ocurre la sustitución de treonina a leucina, en la posición 143 ó 145. Se ha observado también que existen resultados falsos negativos, en donde hay múltiples sustituciones de aminoácidos entre las posiciones 105 y 164.¹¹

La detección de mutantes de HBsAg está influenciada por el formato de las pruebas de tamizaje y por los sitios de unión de los anticuerpos monoclonales. Las pruebas con combinaciones de diferentes anticuerpos, monoclonales y/o policlonales, son menos susceptibles a los cambios en los aminoácidos en el determinante «a».¹¹

Algunos países como Estados Unidos y Japón han implementado como política las pruebas de detección anti-core del virus de la hepatitis B (anti-HBc); la asociación entre HBsAg negativos, anti-HBc positivo y transmisión del VHB por transfusión se ha señalado en varios informes de casos; sin embargo, un efecto secundario indeseable en la implementación de la detección de anti-HBc ha sido diferir de manera indefinida a los donantes con anti-HBc falso positivo, esto derivado de la baja especificidad de los ensayos y la falta de una prueba confirmatoria.¹²

Cuando existe un resultado HBsAg positivo y anti-HBc positivo en el donante, es una indicación de infección por VHB. Cuando sólo el resultado anti-HBc es positivo, podría corresponder a un individuo infectado por el VHB en el pasado y que ha superado la infección, o puede tratarse en el peor de los casos de un periodo de ventana, por lo que son necesarios estudios adicionales para aclarar con precisión la situación exacta del donante.¹³

Recientemente, los ensayos de detección de VHB mediante amplificación de ácidos nucleicos, ya sea analizando muestras de forma individual o en mini-mezclas, ofrecen la posibilidad de disminuir el tiempo en que la infección puede ser detectada; sin embargo, la limitante en la implementación de esta técnica es su elevado costo y la necesidad de contar con personal, equipo e instalaciones especializadas.

Referencias

1. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733-45.
2. Zuckerman JN, Zuckerman AJ. Current topics in hepatitis B. *J Infect* 2000; 41: 130-6.
3. CDC (Centers for Disease Control). FAQs for Health Professionals. Hepatitis B. Disponible en: <http://www.cdc.gov/hepatitis/HBV/HBVfaq.htm#overview>. Último acceso el 20 de julio de 2009.
4. WHO (World Health Organization). Introduction of hepatitis B vaccine into childhood immunization services. Management guidelines, including information for health workers and parents. 2001: 4-5.
5. Roper AM, Danovara HC, Andrus JK. Progress in vaccination against hepatitis B in the Americas. *J Clin Virol* 2005; 34 Sup 2: S14-19.
6. Aiba N, Nishimura H, Arakawa Y, Abe K. Complete nucleotide sequence and phylogenetic analyses of hepatitis B virus isolated from two pileated gibbons. *Virus Genes* 2003; 27: 219-26.
7. Campos RH, Mbayed VA, Pineiro y Leone FG. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Latin America. *J Clin Virol* 2005; 34 Sup 2: S8-13.
8. Gish RG, Ganado AC. Chronic hepatitis B: current epidemiology in the Americas and implications for management. *J viral Hepatol* 2006; 13: 787-98.
9. Secretaría de Salud. Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea. Reporte de resultados del control de calidad externo en serología de la Red Nacional de Laboratorios de Banco de Sangre. México. 2008.
10. Levicnik SS. Hepatitis B surface antigen escape mutant in first time blood donor potentially missed by a routine screening assay. *Clin Lab* 2004; 50: 49-51.
11. Gerlich W. Diagnostic problems caused by HBsAg mutants: a consensus report of an expert meeting. *Intervirology* 2004; 47: 310-3.
12. Kleinman et al. Frequency of HBV DNA detection in US blood donors testing positive for the presence of anti-HBc: implica-

tions for transfusion transmission and donor screening. Transfusion 2003; 43: 696-704.

13. López L, López P, Arago A, Rodríguez I, López J. Risk factors for hepatitis B and C in multitransfused patients in Uruguay. J Clin Virol 2005; 34 Sup 2: S69-74.

Correspondencia:

QFI José Antonio Arroyo-Pérez

Othón de Mendizábal Núm. 195, Col. Zacatenco,
Del. Gustavo A. Madero, 07360; México. D.F.

E-mail: arroyo.qfi@gmail.com

www.medigraphic.com