

## IV. ADN de VHB en el suero de donadores de sangre sanos

Eduardo Romero-Martínez \*

La hepatitis viral es una de las enfermedades que más se transmite por la transfusión de sangre contaminada, aunque cada vez menos frecuente. El panorama epidemiológico de la HPT cambió en los últimos años; en España se reportaron cifras de 17.5%, en Japón entre 5.2 y 33.9%, en Canadá y Estados Unidos <0.8%. El VHC causó 80 a 90% de las HPT y el VHB 10 a 15%.<sup>1</sup> En México se reportaron cifras de 0.1-10% de HPT, y de éstas entre 14 y 90% fueron causadas por el VHC mientras que entre 52 a 69% por el VHB.<sup>2,3</sup> Esta diversidad se adjudicó a las características epidemiológicas de la población y a la manera de como fue investigada la enfermedad.

El VHB pertenece a la familia de los *hepadnaviridae*, su genoma es ADN semicircular de doble cadena parcialmente, conformado por los genes; "S" que codifica la envolutura (AgsHB), gene "C" codifica la nucleocápside (AgcHB), gene "P" la polimerasa que actúa como transcriptasa reversa y el gene "X" codifica dos proteínas con actividad de transactivadores transcripcionales, que tiene participación en el desarrollo de carcinoma hepatocelular, (Figura 1).

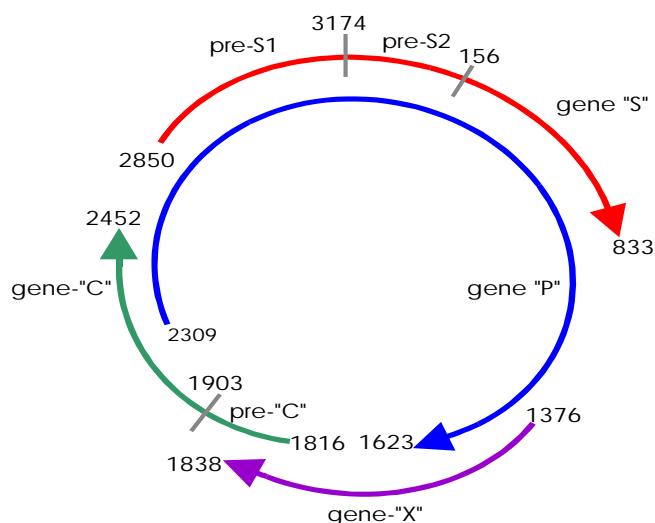


Figura 1 Estructura completa del ADN del VHB. Es una estructura semicircular parcialmente de doble cadena, ya que tiene porciones de cadena sencilla que varían en longitud en las diferentes especies virales, en este caso de la posición 833 a 1376 y 2452 a 2850, las cuales son complementadas por el gene P (14,15).

El VHB habitualmente no destruye al hepatocito, el ataque del sistema inmune del huésped contra el virus es el responsable del daño hepático, sin embargo, la respuesta inmune puede variar en intensidad, así como el curso de la infección desde el punto de vista clínico. Lo más común es que se presente un cuadro agudo de hepatitis con ictericia. El 65% de los casos tiene un curso subclínico, 25% desarrolla episodio de hepatitis aguda y 10% hepatitis crónica. El 99 a 100% de ellos se recuperan, 10 a 30% evolucionan a cirrosis en un lapso de 10 a 15 años aproximadamente e incluso a cáncer hepático, y de 70 a 90% quedan como portadores sanos. Algunos sujetos al recuperarse no tienen proteínas virales y no se consideran de riesgo para complicaciones o para transmisión de infección. En otros puede persistir la infección en tres situaciones clínicas, basadas en el perfil serológico; *infección crónica de VHB* (ADN-VHB >10<sup>5</sup> copias) caracterizado por la presencia de los marcadores virales y transaminasas elevadas, *portador sano silencioso* (ADN-VHB < 10<sup>5</sup> copias) en donde las transaminasas están normales y la *hepatitis B oculta* (ADN-VHB <10<sup>3</sup> copias) en quienes el AgsHB es negativo, pero puede asociarse a la presencia de anti-HBc o anti-HBs, en algunas series con reportes hasta del 12.6%.<sup>4</sup> Este fenómeno se explica por posibles mutaciones en el gene "S" o en el gene "X".<sup>5</sup> con Bajo nivel de síntesis de AgsHB, ausencia en la producción de AgcHB y defecto en la terminación de la replicación viral. Estas mutaciones pueden surgir durante la historia natural de la enfermedad y ser del orden de 2/10kb/año que predisponen al escape inmune.<sup>6</sup>

El riesgo de contraer hepatitis poctransfusión (HPT) disminuyó con la exclusión de los donadores con actividades de riesgo para transmitir hepatitis viral y la implementación de estudios de tamizaje para el rastreo de virus de hepatitis "C" (VHC); anti-VHC y VHB; AgsHB y anti-HBc. Sin embargo, la capacidad preventiva de esta última prueba para infección por VHB es controvertida, porque tiene una baja especificidad y seroprevalencia alta en donadores de sangre 3-4% aproximadamente internacionalmente y 2.1 a 3.4% en nuestro país,<sup>7</sup> esto implica su diferimiento de donaciones futuras de sangre y el desecho de los hemocomponentes correspondientes. Porotrolado, algunas investigaciones<sup>8</sup> han reportado en donadores AgsHB negativos y anti-HBc positivos, la presencia de ADN de

\* Laboratorio de Análisis clínicos, Hospital de Especialidades No. 30, IMSS Mexicali, Baja California.

VHB en el suero de 4 a 7% de ellos y respuesta anamnésica a la vacuna de VHB. En otros<sup>9</sup> no se han confirmado estas observaciones. En nuestro país la Norma Oficial Mexicana para la Disposición de Sangre Humana y sus Componentes con Fines Terapéuticos<sup>10</sup> no contempla la realización de esta prueba en el escrutinio de los donadores de sangre.

Para tratar de esclarecer este fenómeno, en el Banco de sangre del Hospital de Gineco-Pediatría con Medicina Familiar No. 31 (HGP/MF No. 31) del IMSS en Mexicali se estudió un total de 6 368 donadores de sangre, de los cuales resultaron positivos; AgsHB 16 (0.25%), anti-HBc 181 (2.8%), VHC 102 (1.6%) y VIH 5 (0.08%). Se seleccionaron al azar 110 donadores positivos al anti-HBc los cuales conformaron el grupo de estudio y 251 negativos al HBc denominado grupo control. Fueron positivos al AgsHB 4.5% y 0.4% al anti-VHC 10% y 0.8% respectivamente ( $p = 0.0008$ ). Todos fueron negativos al anti-VIH. Del grupo de estudio se seleccionaron 61 muestras de suero para practicarles PCR para ADN-VHB. De este último grupo la combinación de reactividad a otros marcadores virales de hepatitis fue de la siguiente manera; anti-HBc 25/61 (41%), anti-HBc + anti-HBs 24/61 (40%), anti-HBc + AgsHB 2/61 (3%), anti-HBc + anti-VHC 2/61 (3%), anti-HBc + anti-HBs + AgsHB 1/61 (2%), anti-HBc + anti-HBs + anti-VHC 7/61 (11%). En 1/61 (1.6%) se detectó el ADN de VHB.

Estas seroprevalencias corresponden con las de poblaciones de Estados Unidos catalogadas como de baja incidencia de hepatitis viral. El grupo de estudio tuvo mayor seroprevalencia para AgsHB y anti-VHC contrastado con el grupo control ( $p = <0.001$ ), esto sugiere que la determinación de anti-HBc puede ayudar a identificar más precisamente a los donadores con factores de riesgo para transmitir HPT.

Si consideramos al AgsHB como marcador inequívoco de infección de VHB, entonces el anti-HBc tendría que ser 4.8 veces el valor del punto de corte recomendado por el fabricante para asociarse a este marcador, esto favorecería una recuperación de 68% de los donadores diferidos por ser positivos al anti-HBc.

Por otro lado, en 1.6% (1/61) de los donadores anti-HBc positivos se detectó ADN-VHB y también se asoció a la presencia de anti-HBs; ambas pruebas con títulos altos 15 y 27 veces el punto de corte respectivamente, lo cual se asocia con exposición previa al VHB. Bajo estos criterios de selección se podría recuperar al 78.6% de los donadores diferidos inicialmente por resultar positivos al anti-HBc, que correspondería con una seroprevalencia teórica de 0.7% y posiblemente una reducción de las perdidas en 4.6 veces.

La presencia de anti-HBc en ausencia de AgsHB puede indicar etapas tempranas de la infección por VHB, convalecencia temprana, infección crónica con niveles bajos de AgsHB y mutantes de VHB, o recuperación inmune de la infección con títulos altos de anti-HBs. A esta

situación también se le ha denominado Hepatitis B Oculta, en donde la cantidad de ADN-VHB es  $< 10^3$  copias.<sup>4</sup>

Concluimos que sí existe asociación entre los anti-HBc y la presencia de ADN-VHB en el suero de los donadores de sangre sanos. Es recomendable utilizar la determinación de anti-HBc rutinariamente en los bancos de sangre con características similares al Banco de Sangre del HGP/MF No. 31 del IMSS en Mexicali, en la selección de los donadores de sangre, pero con ajuste del punto de corte en 15 veces más positivo. Consideramos que la pobre eficacia del anti-HBc para prevenir HPT-B es por el punto de corte inadecuado recomendado por el fabricante y la determinación de anticuerpos totales de la prueba esto por la baja especificidad (80%) y el pobre valor predictivo positivo 7.6% de la determinación de anti-HBc totales CORZYME de laboratorio Abbott. Existe correlación positiva ( $r = 0.37$ ) entre los títulos de anti-HBc y anti-HBs, además, se conoce que cuando estos son altos, indican exposición previa al VHB. Por otro lado, 41% de los donadores anti-HBc positivos lo son también al anti-HBs, esto aumenta la probabilidad de que un donador anti-HBc positivo se haya expuesto al VHB. Sin embargo, si contribuye en la prevención de esta enfermedad. De tal manera que sólo aquellos con títulos altos se excluirían y se considerarían para rastrearlos ADN-VHB en el suero.

## Referencias

1. Alter HJ. Transfusion Transmitted Hepatitis C and non-A, non-B, non-C. *Vox Sanguinis* 1994;67(s3):19-24.
2. Sánchez MA, Robles-Díaz G. Hepatitis Post-transfusión: Comienzo y Desaparición. *Rev Gastroenterol Méx* 1994;59:4-9.
3. Robles DG. El Papel de la Secretaría de Salud en la Prevención de las Enfermedades por Transfusión de Sangre. III. Hepatitis. *Gaceta Med Méx* 1994;190:415-9.
4. Torbenson M, Thomas DL. "Ocult Hepatitis B" *The Lancet Infectious Diseases* 2002;2(8)
5. Kenneth WL, Kirchner TJ. "Hepatitis B" *Am Fam Physician* 2004;69(1):75-82.
6. Blum HE, Lian TJ, Galun E, Wands JR. Persistence Of Hepatitis B Viral DNA After Serological Recovery From Hepatitis B Virus Infection. *Hepatology* 1991;14:56-62.
7. Romero ME. Selección de Donadores Sanguíneos. Identificación de anti-HBc Para Evitar Hepatitis Postransfusional. *Rev Med IMSS* 1998;36(4) 327-332.
8. Cabrerizo M, Bartolomé J, de Sequera P, Caramelo C, Carreño V. Hepatitis B Virus DNA in Serum and Blood Cells of Hepatitis B Surface Antigen Negative Hemodialysis Patients and Staff. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1443-1447.
9. Douglas DD, Taswell HF, Rakela J, Rabe D. Absence of Hepatitis Virus DNA Detected by Polymerase Chain Reaction in Blood Donors Who Are Hepatitis B Surface Antigen Negative and Antibody to Hepatitis B Core Antigen Positive From a United States Population With a Low Prevalence of Hepatitis B Serological Markers. *Transfusion* 1993;33:212-216.
10. Norma Oficial Mexicana NOM-003-SSA2-1993 Para la Disposición de Sangre Humana y sus Componentes con Fines Terapéuticos. *Diario Oficial de la Federación*, Lunes 18 de Julio de 1994.