

Marcadores serológicos de hepatitis viral (A, B, C)

en pacientes con hepatitis aguda y crónica

Palabras clave: Hepatitis viral aguda y crónica, hepatitis viral tipo A, hepatitis viral tipo B, hepatitis viral tipo C.

Key words: Acute and chronic viral hepatitis, viral hepatitis type A, viral hepatitis type B, viral hepatitis type C.

Recibido: 28/04/2008
Aceptado: 22/05/2008

Gustavo Barriga Angulo,* Carlos Arumir Escorza,* Fabiola Mercado González,* Xóchitl Molina Flores*

* Personal adscrito al Laboratorio Clínico Hospital de Infectología, CMR, IMSS.

Correspondencia:
Dr. Gustavo Barriga Angulo
Laboratorio Clínico, Hospital de Infectología,
Centro Médico la Raza IMSS.
Círculo Interior S/N y Seris
Colonia La Raza, México D.F.

Resumen

Se analizaron y tabularon estadísticamente los resultados obtenidos en 3,731 estudios serológicos para hepatitis viral de los tipos A, B y C en el mismo número de pacientes con sospecha clínica de infección. Se utilizó el equipo automatizado AXYM y las técnicas inmunoenzimática de micropartículas (MEIA) y de RIBA. A pesar de la disponibilidad de inmunización específica y efectiva para el virus de la hepatitis viral de tipo B, y de métodos y criterios bien establecidos para la prevención de su transmisión, este agente etiológico fue el más encontrado, seguido por el de la hepatitis C, combinaciones de ambos, y el de tipo A. Uno de cada cuatro pacientes con serología positiva al virus B fue considerado como altamente infectante por la presencia del antígeno «e» del virus B; la prueba confirmatoria para hepatitis viral de tipo C fue positiva sólo en 71.6% de los 247 casos repetidamente reactivos. Los diagnósticos clínicos más frecuentes en los pacientes reactivos fueron el de infección renal crónica en hemodiálisis y el de hepatitis viral crónica o aguda.

Abstract

We studied and analyzed statistically the results obtained in 3731 serological studies for viral hepatitis A, B, and C, in the same number of patients using and automatized equipment AXYM™ and the MEIA and RIBA techniques. In spite of disponibility of effective vaccine and guidelines for prevention of transmission for the hepatitis B virus, this form was the most frequent type of hepatitis, followed by the type C, combinations of both, and the type A, 25% of the patients with hepatitis B was considered highly infectious by the presence of antigen «e»; the confirmatory test for hepatitis C (RIBA), was positive only in 71.6% of the total repeatedly reactive EIA patients, renal insufficiency and chronic and acute viral hepatitis were the most frequent clinical diagnosis.

Introducción

Apartir del descubrimiento de los diferentes agentes etiológicos de las diversas formas de hepatitis viral y el desarrollo de pruebas serológicas sensibles y específicas para determinar la pre-

sencia de sus diferentes antígenos y anticuerpos, se han logrado importantes avances en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las formas agudas y crónicas de hepatitis viral. Las primeras generaciones de pruebas eran menos sensibles y específicas que las disponibles actualmente; la in-

corporación de antígenos obtenidos por recombinación y síntesis de péptidos, así como la automatización, han permitido incrementar sensiblemente su especificidad y sensibilidad; sin embargo, como los diferentes marcadores serológicos de hepatitis viral son muy numerosos, algunos se presentan en la fase aguda, pero no en la crónica y viceversa; otros son transitorios, desaparecen o persisten por años; la interpretación de los mismos resulta en ocasiones difícil para el clínico. Asimismo, la prevalencia de los mismos varía notablemente de país a país, de año en año, de unidad médica a unidad médica.¹⁻¹⁴ Con objeto de conocer la prevalencia actual de los diferentes marcadores de hepatitis viral en pacientes con cuadros agudos o crónicos de hepatitis viral, se tabularon los resultados de los estudios serológicos para hepatitis A, B y C, realizados durante el lapso de un año en el Laboratorio de Inmunología del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza, de pacientes provenientes de unidades médicas de segundo y tercer nivel de atención en quienes se sospechó clínicamente la posibilidad de la infección con estos virus.

144

Material y métodos

Se analizaron y tabularon estadísticamente los resultados obtenidos en 3,731 estudios serológicos de marcadores de hepatitis viral de tipos A, B y C, realizados en el mismo número de pacientes.

Para la determinación de los diferentes marcadores serológicos de hepatitis viral se utilizó el equipo automatizado AXYM MR (Abbott Labs., Chicago, IL, USA), con la técnica inmunoenzimática de micropartículas (MEIA), y para la confirmación de anticuerpos al virus de la hepatitis C, la de RIBA MR (HCV Chiron).¹⁵⁻¹⁹

Los reactivos utilizados fueron:

Para la hepatitis tipo B:

1. Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg; V-2).

2. Prueba confirmatoria del antígeno de Superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg confirmatory assay; ES).
3. Anticuerpos al antígeno «e» del virus de la hepatitis B (Anti Hbe; 2.00).
4. Antígeno «e» del virus de la hepatitis B (Hbe; 2.0).
5. Anticuerpo total al antígeno core del virus de la hepatitis viral de la hepatitis B (Core anti-HBc).
6. Anticuerpos IgM al antígeno core del virus de la hepatitis B (Core-M, IgM anti HBc).
7. Anticuerpos al antígeno de superficie al virus de la hepatitis viral tipo B (Ausab-anti-HBs).

Para la hepatitis tipo C

1. Anticuerpos al virus de la hepatitis C (HVC V: 3.0, anti HCV).

Para la hepatitis tipo A:

1. Anticuerpos tipo IgM al virus de la hepatitis A: HAVAB_M

En todos los casos, cada prueba fue considerada como reactiva aunque lo fuera repetidamente; y en el caso de la hepatitis C, cuando se confirmara como positiva en la de RIBA.

El análisis estadístico de los resultados se realizó utilizando la técnica de la Chi-cuadrada con corrección de Yates.^{20,21}

Resultados

Del total de 3,731 serologías realizadas, resultaron repetidamente reactivas a uno o varios marcadores serológicos 855 (22.9%); la mayor parte lo fue a la de tipo B (468), seguida de la C (247); la combinación de B con C (71), la de tipo A (51); de B con A sólo se registró un caso (*figura 1*).

La distribución por sexos en los casos con serología positiva mostró una mayor frecuencia en hombres 465 (60.8%) que en mujeres 299 (39.2%); sin embargo, la hepatitis C fue más frecuente en el sexo femenino (*figura 2*).

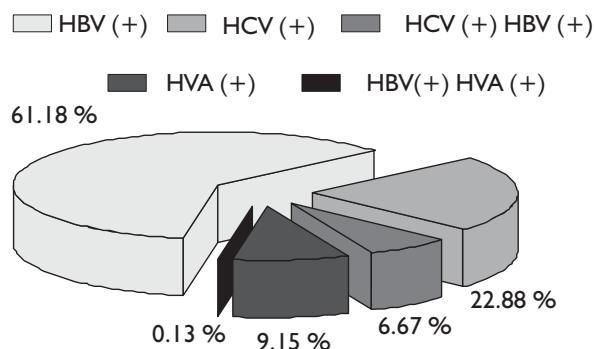


Figura 1. Frecuencia de porcentajes de resultados reactivos de hepatitis A, B y C.

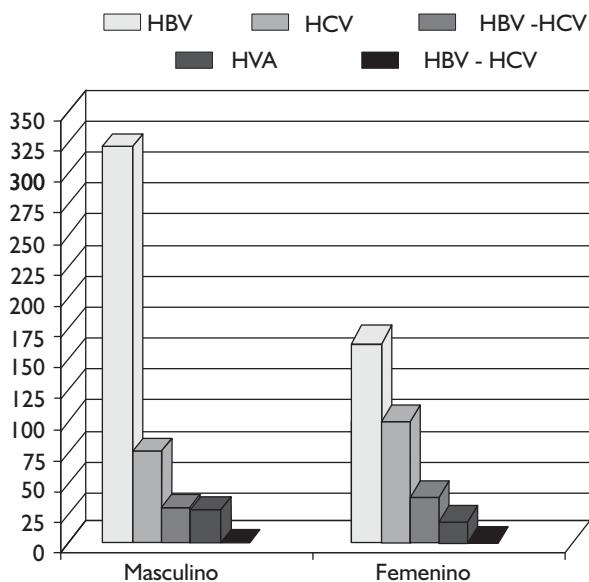


Figura 2. Distribución por sexos de acuerdo a tipo de hepatitis.

El diagnóstico clínico más frecuente fue el de insuficiencia renal crónica 316 (41.3%), seguido por el de hepatitis viral aguda o crónica 301 (39.5%) y otros 147 (19.2%). En 59 pacientes con hepatitis B y en uno con hepatitis C (7.8%) se encontró coexistencia de infección con el HIV-1 (*cuadro I*).

En relación con los marcadores serológicos encontrados en los pacientes con hepatitis B y C, 326 (60.5%) sólo mostraron anticuerpos, 52 (9.6%) únicamente antígenos y 160 (29.7%) combinaciones de éstos; 90 (16.7%) un solo marcador; 223 (41.4%) dos marcadores; 161

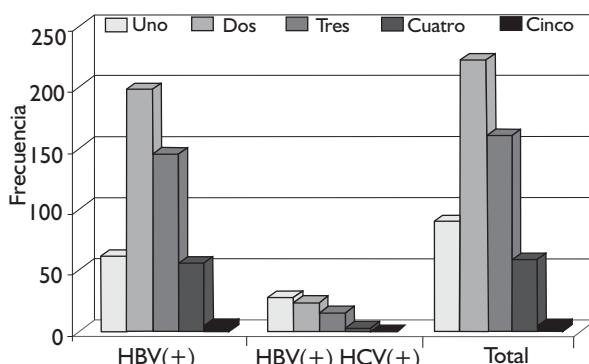


Figura 3. Número de marcadores serológicos reactivos a hepatitis B y C.

(29.9%) tres marcadores; 59 (10.9%) cuatro marcadores y cinco (1.1%) cinco marcadores (*figura 3, cuadros II y III*).

En los pacientes con serología positiva repetidamente reactiva a hepatitis C, o combinada con HVB, 228 (71.6%) fueron positivos a la prueba confirmatoria, 53 (16.6%) fueron indeterminados y 37 (11.8%) negativos (*cuadro IV*).

Ciento diez pacientes fueron positivos al antígeno «e» del VHB, 238 al de superficie y 110 a combinaciones de los dos.

145

Discusión

De los resultados obtenidos en este estudio destacan varios hechos:

- A) El virus de la hepatitis viral del tipo B (HVB) fue el agente etiológico causal más frecuente, seguido por el virus de la hepatitis viral del tipo C, las combinaciones de ambos y la de tipo A (*figura 1*).
- B) El diagnóstico clínico más frecuente en los pacientes que mostraron reactividad a los virus de las hepatitis B y C fue el de insuficiencia renal crónica en hemodiálisis (*cuadro I*).
- C) Uno de cada cuatro pacientes con serología positiva al VHB fue considerado como altamente infectante por la presencia del Ag «e» del VHB.

Cuadro I. Diagnósticos clínicos de pacientes con serología positiva.					
Dx clínicos motivo envío	HBV	HCV	HBV-HCV	HAV	HBV-HAV
Insuf. renal crónica	219	50	47	0	1
Prob. HBV	60	0	0	0	0
Prob. HCV	10	63	7	0	0
Prob. HAV	0	0	0	9	0
Prob. hepatitis	0	0	0	30	0
Hepatitis viral aguda	29	6	0	12	0
Hepatitis viral crónica	44	29	11	0	0
Cirrosis	3	5	0	0	0
HIV	59	1	0	0	0
Preoperatorio	9	4	0	0	0
LED	0	7	0	0	0
NHM	0	3	0	0	0
Padecimiento hematológico	0	3	0	0	0
Diversos	35	4	5	0	0
Total	468	175	70	51	1

LED = Lupus eritematoso diseminado NHM = Neoplasia hematológica maligna

Cuadro II. Frecuencia y tipos de marcadores serológicos.

	HBV (+)	HBV (+) HCV (+)	Total
Sólo acs	273	53	326
Sólo ag	47	5	52
Ag y acs	148	12	160
Totales	468	70	538

Cuadro III. Tipos y número de marcadores serológicos.

No. marcadores	HBV (+) HBV (+)	HBV (+) HCV (+) HBV (+) HCV (+)	Total
Uno	62	28	90
Dos	199	24	223
Tres	146	15	161
Cuatro	56	3	59
Cinco	5	0	5
Total	468	70	538

 χ^2 Bondad de ajuste = 257.66Hay diferencias en la distribución de los marcadores HBV(+) a $p < 0.01$ χ^2 Bondad de ajuste = 43.86Hay diferencia en la distribución de los marcadores HBV (+) HCV (+) a $p < 0.01$

D) La prueba «confirmatoria» (RIBA), en los 247 pacientes repetidamente reactivos en la prueba de ELISA para el VHC, fue positiva sólo en 71.6% de ellos (*cuadro IV*).

E) 12.6% de los pacientes reactivos al VHC y 0.5% de los reactivos al VHB presentaban también infección con el virus de la inmunodeficiencia humana (*cuadro I*).

Llama la atención que el virus de la hepatitis viral del tipo B continúa siendo la forma predominante de hepatitis viral en nuestros pacientes. En estudios previos realizados en este Centro Médico hace ya más de 20 años, la hepatitis B era también la forma más frecuente

Cuadro IV. Resultados de la prueba confirmatoria de RIBA en pacientes con serología positiva a hepatitis C (EIA).

Resultado	HVC + HVB			%
	HVC	HVB	Total	
HVC:EIA:R-RIBA:R	175	53	228	71.6
HVC:EIA:R-RIBA:IND	39	14	53	16.6
HVC:EIA:R-RIBA:NEG	33	4	37	11.8
Totales	247	71	318	100.0

R: Reactivo

IND: Indeterminado

NEG: Negativo

de infección tanto en pacientes con hepatitis viral aguda o crónica,^{22,23} como en diversas categorías del personal de salud,²⁴ sobre todo en cirujanos dentistas,²⁵ además de demostrarse la presencia del virus en las superficies ambientales de Laboratorios Clínicos y Servicios de Hemodiálisis, Nefrología y Hematología.²⁶ Esta situación es por demás paradójica, ya que actualmente se cuenta con inmunización específica y efectiva para este virus, además de que las recomendaciones para prevenir su transmisión a pacientes y personal de servicios de hemodiálisis, y a todo el personal de servicios de salud, han sido difundidas y actualizadas periódicamente.²⁷⁻²⁹

Estos hechos podrían explicarse por la transmisibilidad del virus de la hepatitis viral de tipo B, 30 veces mayor que las de los virus de la hepatitis viral del tipo C y que el de la inmunodeficiencia humana; por su resistencia en condiciones de infectividad en el ambiente inanimado por períodos prolongados; por el incremento en el número de pacientes en estadios finales de insuficiencia renal crónica tratados con hemodiálisis en las dos últimas décadas, proceso con repetidas oportunidades de transmisión de agentes infecciosos; además por la inmunosupresión concomitante de este tipo de pacientes; o bien, porque el personal de servicios de salud no lleva a cabo adecuadamente las medidas de prevención de control de infecciones y la necesaria vacunación.³⁰⁻³²

El desarrollo y aplicación de las numerosas pruebas disponibles actualmente para el diagnóstico serológico de la infección con los virus de las hepatitis virales A, B, C, D y E, ha permitido diferenciar claramente las formas agudas de las crónicas, su infectividad relativa, su pronóstico y tratamiento, la efectividad de las inmunizaciones, la detección de portadores en donadores potenciales de órganos y tejidos y la prevención de su transmisión perinatal y ocupacional.³³⁻³⁵

Dados los bajos porcentajes de positividad y el elevado número de resultados indeterminados obtenidos con la «prueba confirmatoria» de RIBA y su elevado costo, en los casos con serología positiva a la prueba de ELISA para la hepatitis de tipo C, es razonable considerar el empleo de técnicas cualitativas de ácidos nucleicos para este propósito.

Referencias

1. Blumberg BS. Australia antigen, hepatitis and leukemia. *Tokio J Med Sci* 1968; 76: 1-9.
2. Blumberg BS. Viral hepatitis and test for the Australia antigen and antibody. *Bull Wld Hlth Org* 1970; 42: 957-992.
3. Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus like particles in serum of patients with Australia antigen associated hepatitis. *Lancet* 1970; 1: 659.
4. Choo Q L, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non B. Viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-362.
5. Provost PJ, Hilleman MR. Propagation of human hepatitis A virus in cell culture *in vitro*. *Proc Soc Exp Biol Med* 1979; 160: 213-221.
6. Rizzetto M, Canese MG, Arico S. Immunofluorescence detection of a new antigen/antibody system (Delta/anti-Delta) Associated with hepatitis B virus in liver and serum of HBsAg carriers. *Gut* 1977; 18: 997-1003.
7. Balayan MSS. Evidence in non - A, non B hepatitis for a virus transmitted via the fecal oral route. *Intervirology* 1983; 20: 23-31.
8. Zaaijer HL. Hepatitis B virus antibodies among patients with hemophilia, blood donors, and hepatitis patients. *J Med Viral* 1995; 46: 244-246.
9. Kruger P, Aldershvile J, Mathiesen LR, Nielsen JO. Acute type B hepatitis among HBsAg negative patients detected by anti-HBc IgM. *Hepatology* 1982; 2: 50-53.
10. Mortimer PP, Vandervelde EM, Lany JV, Cohen BJ, Tedder PS. The Anti - HBc IgM response in the acute and convalescent phases of acute hepatitis. *J Infect* 1981; 3: 339-347.
11. Tanaka T, Lau JY, Mikokami M, Orito E, Tanaka E, Kiyosawa K. Simple fluorescent enzyme immunoassay for detection and quantification of hepatitis C viremia. *J Hepatol* 1995; 23: 742-745.
12. Pawlotsky JM. Use and interpretation of hepatitis C virus diagnostic assays. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 127-137.
13. Dimitrakakis M, Walters MJ, Wootten. Detection of IgM antibodies to delta antigen after coinfection and superinfection with delta virus. *J Med Virol* 1986; 20: 305-311.
14. Coleman PF, Chen YC, Mushahwar IK. Immunoassay detection of hepatitis B surface antigen mutants. *J Med Virol* 1999; 59: 19-24.
15. Skidmore S. Recombinant immunoblot assay for hepatitis C antibody. *Lancet* 1990; 335: 1346.
16. Chardhary R, Maclean C. Evaluation of first and second generation RIBA Kits for detection of antibody to hepatitis C virus. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 2329.
17. Lisker M. Endemicidad de la hepatitis E. *Rev Gast (Mex)* 1994 (suppl 2) 59: 143 (Abst 155).

18. Minihan M. Rising challenge of immunoassay development. *Bio-medical Scientist* 2006; 2: 128-132.
19. Diepersloot RJA, Zantvliet Y, Oostrom V, Gleaves AC. Comparison of chemoluminescent immunoassay with two microparticle enzyme immunoassays for detection of hepatitis B virus surface antigen. *Clin Diag Lab Immunol* 2000; 7(6): 865-866.
20. Rosner B. Fundamentals of biostatistics. 5th ed. Pacific Grove, Ca: Duxbury Ress, 2000.
21. Harkness WL, Katz. Comparison of the power functions for the kit of independence in 2 x 2 contingency. *Tables. Ann Math Statis* 1964; 35: 1115-1127.
22. Barriga AG, Cano DC, Trejo YS, Villarreal UC, Pérez RG, Ruiz SP. Hepatitis viral aguda: Diagnóstico de laboratorio. *Infectología* 1985; 4: 106.
23. Barriga AG, Estrada CM, Trejo YS, Peredo LVMA, Ruiz SP. Avances recientes en seroepidemiología de hepatitis viral B en México. *Infectología* 1985; 3: 79.
24. Barriga AG, Yucaipa S, Ruiz SP, Peredo LVMA. Exposición ocupacional a la hepatitis viral del tipo B en un Centro Médico. *Rev Med IMSS* 1984; 23: 169.
25. Barriga AG, Banes AG, Portville GA, Trejo YS, Castillo TNP. Seroepidemiología de la hepatitis viral del tipo B en cirujanos dentistas. *Rev Med IMSS Mex* 1989; 27: 205.
26. Barriga AG, Trejo YS, Ruiz SP, Peredo LVMA. El medio hospitalario en la transmisión de hepatitis viral B. *Infectología* 1985; 2: 48.
27. MMWR Recommendations for Preventing transmission among chronic hemodialysis patients. *CDCMMWR* 2001; 50 (RROS): 1-43.
28. MMWR Immunization of health-care workers. *CDCMMWR* 1997, RR18, 46.
29. Gunson RN, Shouval D, Roggendorf M, Zaaijer H, Nicholas H, Holzmann H. Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infection in health care worker. (HCWs) guidelines for prevention of transmission o/HBV and HVC from HCW to patients. *J Clin Virol* 2003; 27: 213-230.
30. Favero MS, Maynard JE, Peterson NJ. Hepatitis B antigen on environmental surfaces. *Lancet* 1973; 2: 1455.
31. Soriano V, Pouti M, Bonacini M. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from a HIV-HBV international. Panel AIDS 2005; 18, 19(3): 221-240 .
32. Bond WW, Favero MS, Peterson NJ, Gravelle CR, Ebert JW, Maynard JE. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. *Lancet* 1981; 1: 550-551.
33. Mortimer D. Review article: Hepatitis B and liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1031-1041.
34. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Sem Liver Dis* 2005; 25 (suppl 1): 3-8.
35. Omana VN, Gouliang X, Vaughan G, Margolis HS. Diagnosis of hepatitis A infection: A Molecular approach. *Clin Microb Rev* 2006; 19, 1: 63-79.