

Informe de marcadores serológicos de las hepatitis virales en el Hospital Central Militar (1992-1994)

Jaime López Cruz,* Oscar Benavides Aguilar,* Eloy Imperial Hernández,* Jacinto G. Olivera Orozco,* Tte. Cor. M.C. José Antonio Frías Salcedo**

RESUMEN

Se comunican los resultados de un estudio retrospectivo de marcadores serológicos para hepatitis viral realizado en el laboratorio de inmunología del departamento de patología clínica del Hospital Central Militar en el periodo comprendido de junio de 1992 a junio de 1994. Se realizaron 614 estudios en 537 pacientes de uno y otro sexo y de todas las edades. Los marcadores fueron diagnósticos para la infección aguda en 34.37%, de los cuales fueron 12.8% positivos para anti-HVA IgM, 10.42% positivos para anti-HBe, 11.07% positivos para anti-HC y 0.32% positivos para anti-HD. La seroprevalencia de hepatitis "A" con anti-HAV IgG fue de 90.8%, se observó disminución de anti-HC durante el último año (16.4% entre 1992-1993 a 8.26% entre 1993-1994). La prevalencia de anti-HBe se presenta sin cambio en el mismo periodo. La hepatitis "D" coexistió en coinfección con hepatitis "B" en los dos casos.

Palabras claves: marcadores, hepatitis viral.

ABSTRACT

A retrospective trial was carried out in order to determine the serum markers for virus hepatitis in the laboratory for special tests from the department of clinical pathology at the Military Central Hospital of México, from June 1992 to June 1994. A whole of 614 tests were performed in 537 patients of both sexes and all ages. The proposed markers were useful to make diagnosis for acute infection in 34.7% of all cases. Positive tests were 12.8% for anti-HVA IgM, 10.42% for anti-HBe, 11.07% for anti-HC and 0.32% for anti-HD. The obtained prevalence of positivity for A hepatitis as anti-HAV IgG was 90.8%. An anti-HC decrease was observed during the last year (16.4% in 1992-1993 and 8.26% in 1993-1994). There were no changes for anti-HBe in the same span. D hepatitis was present in co-infection with B hepatitis in two cases.

Key words: markers, virus hepatitis.

El diagnóstico serológico de hepatitis viral ha venido a revolucionar la detección de la enfermedad y a establecer la prevalencia de la infección desde que se estableció la etiología viral (1940) y se utilizaron procedimientos de laboratorio como la aglutinación, el radioinmunoanálisis, el ELISA y en la actualidad, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y el radioinmunoensayo (RIBA) que detectan los antígenos o anticuerpos generados por el sistema inmunitario del huésped expuesto a los agentes etiológicos de este padecimiento.¹⁻²

En los últimos dos años, en el Hospital Central Militar se empezaron a estandarizar los marcadores serológicos de las

hepatitis virales, por lo que es recomendable conocer su valor diagnóstico, pronóstico y determinar la prevalencia de los distintos tipos de hepatitis en la población militar y derechohabiente de este nosocomio.

Material y método

En el periodo de junio de 1992 a junio de 1994 se analizaron 614 muestras de sangre de 577 pacientes (de uno y otro sexo y todas las edades) en el laboratorio de inmunología del departamento de patología clínica del Hospital Central Militar, con indicación médica de ictericia (92%) y otras (contactos de pacientes con hepatitis, trasfundidos, en diálisis o hemodiálisis) en 8% mediante el método de micro ELISA de marcadores para hepatitis viral y con las técnicas Hepanostika (MR) de Organon Teknika y Mocrowell System 500,

* Alumno de sexto año de la Escuela Médico Militar.

** Jefe del servicio de infectología y del comité de infecciones del Hospital Central Militar, profesor titular de pre y posgrado de la Escuela Médico Militar y Graduados del Servicio de Sanidad Militar.

Bélgica, para destacar los siguientes marcadores serológicos:

*Anti-HAV IgG

*Anti-HAV IgM

El diagnóstico serológico de la infección aguda por virus de hepatitis A (VHA) requiere la detección de IgM que siempre está presente al inicio de la enfermedad, este anticuerpo no confiere protección. El desarrollo de anticuerpos IgG se relaciona con neutralización del VHA, proporciona protección contra la infección por dicho virus, pero sólo por algunos meses.^{1,3}

* HBeAg

* Anti-HBe

* Anti-HBc IgM

* Anti-HBc IgG

La infección por virus de hepatitis B (VHB) requiere la detección de antígenos y anticuerpos. El antígeno de superficie del virus de hepatitis B (HBsAg) lo produce el hepatocito, es el primero en aparecer a los 30 a 50 días del contacto o una a tres semanas antes de la ictericia, indica enfermedad o estado portador, por lo que el paciente se considera trasmisor, persiste hasta por seis meses. La eliminación de este Ag en etapa aguda significa la recuperación de la infección; sin embargo, en las hepatitis crónicas no existe correlación de dicha eliminación.^{1,2,17}

El anticuerpo contra el antígeno de superficie (anti-HBs) aparece en forma tardía y 80% de los casos se identifican de dos a ocho semanas después de la desaparición del antígeno. Significa recuperación de la enfermedad.

El antígeno del VHB (HBeAg) se localiza en el núcleo del hepatocito. Su presencia traduce la replicación viral y, por tanto, el paciente es trasmisor.

El anticuerpo contra el HBeAg (anti-HBeAg) es el primero en aparecer. Existen dos tipos: IgM que aparece en la sexta a octava semana del contagio y persiste hasta dos años y el IgG que se detecta cuando se depura el IgM y permanece por varios años después de la recuperación clínica; aunque no se le conoce función protectora su presencia indica el inicio de recuperación del paciente.

El antígeno E (HBeAg) aparece de 15 a 30 días y persiste hasta por dos años. Se relaciona con hepatitis activa y replicación viral y en ausencia de su anticuerpo (anti-HBeAg) se relaciona con el estado de portador.^{1,2,4}

El anti-HBeAg se manifiesta a los 15 a 30 días de la aparición del HBeAg y permanece por dos años, su presencia indica un riesgo mínimo de desarrollo de hepatitis crónica y terminación de la fase aguda con menor grado de infectividad.^{1,2,4,14-16}

*Anti-HC

El 60 a 80% de los pacientes con hepatitis crónica noA noB parecen tener anticuerpos detectables con la prueba recombinante para el virus de la hepatitis C (VHC), 60% para proteína c100-3, otro método es la detección del anticuerpo contra el centro del VHC (anti-HCVc). Este último es el más confiable (95%) para el serodiagnóstico de hepatitis C junto con la detección del ARN viral por reacción en cadena de polime-

rasa (PCR) por radioinmunoensayo (RIBA) que detecta en más de 95% de los casos con gran sensibilidad y especificidad, por lo que es prueba confirmatoria de infección por VHC; cuando los anticuerpos son negativos el diagnóstico de la infección por VHC se establece con RIBA positivo.⁵⁻¹³

*Anti-HD y

*HDAg.

La infección aguda por virus de hepatitis D (VHD) puede diagnosticarse por la presencia del antígeno delta (HDAg). La técnica de diagnóstico más adecuada durante la etapa aguda es el inmunoensayo para el anti-HD IgM. El HDAg sirve para hacer diagnóstico de infección crónica; sin embargo, requiere técnica invasiva y está sujeto a error en la recolección de la muestra, por lo que la detección de anticuerpos (anti-HDIgG) ofrece una opción más específica.¹

Resultados

El análisis a dos años muestra los siguientes datos: de 614 muestras de 537 pacientes se encontraron 558 marcadores anti-HAV IgG positivos (90.8%), de anti-HAV IgM 79 pacientes (12.8%), todos con IgG positivo para HAV, de anti-HBs 106 positivos (17.2%), para HBsAg 85 positivos (13.8%), de HBeAg 56 positivos (9.12%) de anti-HBe 64 positivos (10.42%), de anti HBcIgM 82 positivos (13.3%), de anti-HBcIgG 85 positivos (13.8%), de anti-HC 68 positivos (11.07%), de anti-HD 2 positivos (0.32%) y HDAg tres (0.48%).

Enseguida se comunican los resultados en dos periodos de un año cada uno:

Durante el periodo de junio de 1992 a junio de 1993 se procesaron 225 muestras de 203 pacientes, se encontraron 203 marcadores anti-HVA IgG positivos (90.2%), de anti-HAV IgM 29 positivos (12.8%), todos con IgG positivo para HVA, de anti-HBs 41 positivos (18.2%), para HBsAg 33 positivos (14.6%), de HBeAg 26 positivos (11.5%), de anti-HBe 29 positivos (8.4%), de anti-HBcIgM 29 positivos (8.44%), de anti-HBcIgG 16 positivos (7.1%), de anti-HC 37 positivos (16.4%), de anti-HD ninguno y HDAg uno (0.44%).

En el periodo de junio de 1993 a junio de 1994 se procesaron 375 muestras de 364 pacientes, se encontraron 344 marcadores anti-HAV IgG positivos (91.7%), de anti-HAV IgM 47 pacientes (12.5%), todos con IgG positivo para HAV, de anti-HBs 65 positivos (17.33%), para HBsAg 42 positivos (11.2%), de HBeAg 30 positivos (8%), de anti-HBe 35 positivos (9.3%), de anti-HBcIgM 53 positivos (14.3%), de anti-HBcIgG 69 positivos (18.4%), de anti-HC 31 positivos (8.26%), de anti-HD 2 positivos (0.53%) y HDAg dos (0.53%).

Discusión

Se diagnosticó infección aguda en 34.37% de los casos. De estos 12.88% corresponde a anti-HAV IgM, 9.12% corresponde a HBeAg, 11.07% corresponde a anti-HC y el

0.48% corresponde al HDAg, esto nos indica que de tres muestras una será positiva para alguno de los marcadores en etapa aguda (cuadro 1).

Cuadro 1. Frecuencia de positividad para infección aguda de los marcadores virales

Periodo	No. Ptes.	No. Est.	Hep. A	Hep. B	Hep. C	Hep. D
1992-1994	537	614	14.1%	52.8%	11.7%	0.48%

Fuente: Archivo del laboratorio de inmunología del departamento

En el análisis por tipo de hepatitis se encontró en infección aguda a 14.1% del total de hepatitis A, al 12.8% de casos de hepatitis B y a 11.7% de casos de hepatitis B y a 11.7% de casos de hepatitis C.

Se muestra que en 90.8% de los casos existe positividad para anti-HAV, lo que demuestra que la mayoría de la población estuvo expuesta a este virus en alguna etapa de su vida (cuadro 2).

Cuadro 2. Marcadores de hepatitis "A" en el Hospital Central Militar

Periodo	No. ptes.	No. est.	Anti-HAV IgG	Anti-HAV IgM
1992-1993	203	225	203(90.2%)	29(12.8%)
1993-1994	364	375	344(91.73%)	47(12.5%)

Fuente: Archivo del laboratorio de inmunología del departamento de patología clínica del Hospital Central Militar.

La detección de anti-HAV IgG puede eliminarse por lo mencionado en el párrafo anterior y, de esta manera, se pueden abatir costos.

En el caso de hepatitis B se demuestra que 9.12% de 614 muestras corresponde a la etapa aguda (de replicación viral), por lo que nos sumamos al criterio de medidas universales de seguridad en el manejo de sangre y derivados al considerar contaminados todos los productos.

Cuando se comparan los dos periodos se observa que la hepatitis A y B permanece constante en su incidencia y disminuye casi 50% en la hepatitis C, lo que puede explicarse por un mejor manejo de la sangre y sus derivados, así como un mejor empleo de las técnicas y procedimientos de protección (cuadro 3).

Cuadro 3. Marcadores de hepatitis "B" en el Hospital Central Militar

Periodo	No. ptes.	No. est.	HBsAg	HBeAg
1992-1993	203	225	33(14.6%)	26(11.5%)
1993-1994	364	375	42(11.2%)	30(8%)

Fuente: Archivo del laboratorio de inmunología del departamento de patología clínica del Hospital Central Militar.

En la hepatitis C se concluye que disminuyó en 50% entre un periodo y otro de este estudio, por lo que recomendamos que se efectúen pruebas de mayor sensibilidad y especificidad para determinar la verdadera incidencia y determinar si se encuentran en fase infectante, si corresponden a memoria inmunológica o están en etapa aguda (cuadro 4).

Cuadro 4. Marcadores de hepatitis "C" en el Hospital Central Militar

Periodo	No. ptes.	No. est.	Anti-HC
1992-1993	203	225	37(16.4%)
1993-1994	364	375	31(8.26%)

Fuente: Archivo del laboratorio de inmunología del departamento de patología clínica del Hospital Central Militar.

La hepatitis D es poco frecuente y siempre se encuentra en coinfección con hepatitis B, lo cual se correlaciona con lo comunicado en la literatura (cuadro 5).

Cuadro 5. Marcadores de hepatitis "D" en el Hospital Central Militar

Periodo	No. ptes.	No. est.	Anti-HD	HDAG
1992-1993	203	225	0(0%)	1(0.44%)
1993-1994	364	375	2(0.53%)	2(0.53%)

Fuente: Archivo del laboratorio de inmunología del departamento del Hospital Central Militar.

Se recomienda estudiar posteriormente la seroprevalencia de marcadores para hepatitis viral en forma más sistemática que incluya grupos de edad, sexo, factores de riesgo, diagnóstico clínico, evolución y correlación con biopsia hepática.

Referencias

1. Ramirez JA, Alvarado MM, Maldonado RJ, Rivera EM, Casaubon GP. Diagnóstico serológico de la hepatitis por virus A, B y agente delta. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1988; 45: 394-402.
2. Koff SR. Resolviendo los misterios de la hepatitis viral. *Scientific Am Science & Med* 1994; 1: 24-33.
3. Bustamante CME, Correa BME, Alvarez y Muñoz MT, Ruiz GJ, Muñoz HO. Etiología de la hepatitis en la ciudad de México. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1986; 43: 5-10.
4. Brown JL. Hepatitis B Virus. *Clin Med Gast* 1991; 72: 717.
5. Nobukazu y Norio H Hideki H et al. Quantitative analysis of antibodies to hepatitis C virus during interferon-alfa therapy. *Hepatology* 1993; 17: 960-965.
6. Mc Hutchison, Person JG, Sugantha G et al. Improved detection of hepatitis C virus antibodies in high-risk populations. *Hepatology* 1992; 15: 19-25.
7. Lok AS, Chien D, Choo QL et al. Antibody response to core, envelope and non structural hepatitis C virus antigens: comparison of immunocompetent and immunosuppressed patients. *Hepatology* 1993; 18: 497-502.
8. Yuki N, Hayashi N, Kasahara A et al. Antibodies to hepatitis C virus and hepatitis C virus infection. *Gastroenterol Jap* 1993; 28 (Suppl):76-79.
9. Mutimer D, Shaw J, Harrison R et al. Hepatitis C virus antibody positive blood donors. *Gut* 1993; 34 (Suppl):s54.
10. Kunihiro H, Shigehiko S, Kazumi S, Hirohumi N, Shiro I. Clinical course of acute hepatitis C and changes in HCV markers. *Gut* 1994;39:19-27.
11. Schmilovitz WH, Levy M, Thompson N, Dusheiko G. Viral markers

in the treatment of hepatitis B and C (Review). *Gut* 1993; 34 (Suppl) s26.s35.

12. Poterucha JJ, Rakela J, Lumeng L et al. Diagnosis of chronic hepatitis C after liver transplantation by the detection of viral sequences with polymerase chain reaction. *Hepatology* 1992; 15: 42-45.

13. Romeo JM, Ulrich PP, Michael PB, Girish NV. Analysis of hepatitis C virus RNA prevalence and surrogate markers of infection among seropositive voluntary blood donors. *Hepatology* 1993; 17: 188-195.

14. Caramelo C, Ortiz A, Aguilera B. Liver disease patterns in hemodialysis patients with antibodies to hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 822-828.

15. Tassopoulos NC, Kuhns MC, Koutelou MG, McNamara AL, Todou-los A. Quantitative detection of hepatitis B virus DNA in sera from patients

with acute hepatitis B. *Dig Dis and Sciences* 1993; 38: 2156-2162.

16. Lazizi y Dubreuil P, Pillot J. Excess HBcAg in HDc antibody-negative chronic hepatitis B virus carriers. *Hepatology* 1993; 17: 966-970.

17. Adachi H, Kaneko S, Matsushita E et al. Clearance of HBsAg in seven patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1992; 16: 1334-1337.

18. Lee SD, Wang YJ, HWA Lu R et al. Seroprevalence of antibody to hepatitis E virus among chinese subjects in Taiwan. *Hepatology* 1994; 19: 866-870.

19. Kumar A, Kulkarni R, Murray DL. Serologic markers of viral hepatitis A, B, C and D in patients with hemophilia. *J Med Virol* 1993; 41: 205-209.