

Seropositividad de la Infección por HCV y HBV, en Estudiantes Universitarios del Estado de Nuevo León, México

María del Socorro Flores-Castañeda,* Blanca Leticia García-Méndez,*
Rolando Tijerina-Menchaca*

*Centro Regional de Control de Enfermedades Infecciosas, Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José E. González, UANL.

Este trabajo se realizó con fondos de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Correspondencia: Dra. María del Socorro Flores-Castañeda, Laboratorio de Inmunología del Centro Regional de Control de Enfermedades Infecciosas. Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José E. González, UANL. Ave. Fco. I. Madero y Dr. Eduardo Aguirre Pequeño, Apdo. Postal 1563, 64000, Monterrey, N.L., Tel. (8) 329-41-66.

Antecedentes La hepatitis viral es una enfermedad infectocontagiosa. Los pacientes infectados con virus de la hepatitis B (HBV) o con virus de la hepatitis C (HCV) pueden evolucionar a un estado crónico sintomático o asintomático que ocasiona cirrosis y un riesgo muy alto de carcinoma hepático. **Objetivo:** Los sujetos asintomáticos portadores del antígeno de superficie del HBV (HBs-Ag) o de anticuerpos dirigidos contra HCV son potencialmente infectantes, por lo que desde el punto de vista de salud pública, es muy importante detectarlos. **Métodos:** En este trabajo se buscó la frecuencia de seropositividad de HBs-Ag y de anticuerpos anti-HCV en una población de 774 jóvenes de nuevo ingreso a la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, con una edad promedio de 18 años. Para detectar HBs-Ag se usó una prueba de ELISA de segunda generación y una prueba confirmatoria de neutralización. Los anticuerpos anti-HCV se midieron por un ELISA de segunda generación y por una prueba confirmatoria de un inmunoensayo en línea o RIBA. **Resultados:** Se detectaron tres sueros positivos en HBs-Ag por ELISA, y sólo un suero (0.13% de las muestras analizadas) se confirmó por neutralización. En cambio se obtuvieron 12 sueros con anticuerpos dirigidos contra HCV por ELISA, de los cuales 8 fueron confirmados por RIBA (1.03% de la población total analizada). Dos sueros positivos mostraron bandas de reactividad intensa y 6 dieron bandas de reactividad débil. Los 4 sueros negativos representan el 0.5% de falsos positivos de la prueba de ELISA para determinar anti-HCV. **Conclusiones:** En este estudio se encontró que la frecuencia de anticuerpos anti-HCV fue 7.95 veces más alta que la de HBs-Ag.

Background Viral hepatitis is a contagious disease. Patients infected with hepatitis B virus (HBV) or hepatitis C virus (HCV), may be either chronically symptomatic or asymptomatic, and suffer cirrhosis and high risk of hepatic carcinoma. **Aims:** Asymptomatic carriers of HBV surface antigen (HBs-Ag) or with anti-HCV antibodies are potentially infectious, and therefore a risk to public health. **Methods:** This work seeks to establish the frequency of seropositivity for HBs-Ag and anti-HCV antibodies in a population of 774 newly accepted students of the Medical School of the Autonomous University of Nuevo Leon, whose average age was 18 years. Second generation ELISA test were used to screen for HBs-Ag and anti-HCV antibodies. HBs-Ag was confirmed by a neutralization test and anti-HCV antibodies were confirmed by a RIBA test. **Results:** Three sera were positive for HBs-Ag by ELISA and only one serum (0.13% of analyzed samples) was confirmed by the neutralization technique. On the other hand, 12 sera were positive for anti-HCV antibodies by ELISA, and eight of these were confirmed by RIBA (1.03% of the analyzed samples). Intensive reactivity bands were found in two sera, and weak reactivity bands were found in six sera. ELISA screening for anti-HCV antibodies showed 0.5% of false positives. **Conclusions:** This study shows that the frequency of anti-HCV antibodies is 7.95% times higher than that found for HBs-Ag. All seropositive patients were asymptomatic and potentially infective. This demonstrates the need to routinely screen for HBs-Ag and anti-HCV antibodies to establish the prevalence of these diseases in our area.

Todos los sujetos seropositivos estaban asintomáticos, pero son considerados potencialmente infectantes. Este trabajo pone de manifiesto la necesidad de implantar en forma rutinaria las técnicas de detección de HBs-Ag y de los anticuerpos anti HCV, para poder establecer la prevalencia de estas enfermedades virales en nuestra región.

Palabras clave: HCV, HBV, seropositividad, estudiantes universitarios.

Key words: HCV, HBV, seropositivity, university students.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis viral es una enfermedad importante desde el punto de vista de salud pública. El agente etiológico de muchos casos de hepatitis post-transfusional y de hepatitis no-A no-B es el virus de la hepatitis C (HCV).¹ Este virus, al igual que el virus de la hepatitis B (HBV), puede causar hepatitis aguda aunque son frecuentes los episodios subclínicos y los casos de portadores que nunca han sufrido de hepatitis aguda.² Los pacientes infectados con cualquiera de estos virus pueden evolucionar a un estado crónico sintomático o asintomático que ocasiona cirrosis hepática y un riesgo muy alto de carcinoma hepático.^{3,4,5} La Organización Mundial de la Salud ha estimado que alrededor de 300 millones de personas en el mundo están infectadas en forma crónica con HBV.¹ Entre el 80% y el 100% de los niños infectados se convierten en portadores crónicos, en cambio, sólo un 10% de los adultos presentan infección crónica.⁶ En lo que concierne a la infección por HCV, aproximadamente el 50% de los pacientes que tuvieron infección aguda se vuelven asintomáticos con anticuerpos anti-HCV y RNA en suero, lo que indica que la infección persiste. El 20% de todos los pacientes con hepatitis C crónica progresan a cirrosis, independientemente de la ruta de infección y de que sean clínicamente asintomáticos. La prueba más reciente indica que pocos pacientes llegan a resolver espontáneamente la infección con HCV.⁷ La infección por HCV está basada en la detección de los anticuerpos dirigidos contra el virus o en la detección de RNA viral, ya que no se manejan comercialmente las pruebas para detectar antígenos virales de HCV en suero.

La hepatitis viral es transmitida por personas que tienen el virus circulando y en el caso de la hepatitis B, por las personas que son seropositivas para HBs-Ag.⁸ La presencia de HBsAg en circulación o de material

genético viral incrementa el riesgo de hepatocarcinoma. Se sospecha que la prevalencia de la infección crónica con los virus de la hepatitis es mayor que la que inicialmente se había estimado; por lo tanto, es de suponer que hay un mayor número de sujetos asintomáticos que son potencialmente infectantes.

Los métodos serológicos para la detección del antígeno de superficie HBs-Ag y de los anticuerpos anti-HCV son actualmente muy sensibles y específicos, por lo que, además de detectar posibles portadores asintomáticos, son de gran utilidad para establecer la prevalencia de las infecciones ocasionadas por los virus de la hepatitis.

En este trabajo se decidió buscar la frecuencia de seropositividad de HBs-Ag y de anticuerpos anti-HCV en una población asintomática de estudiantes de nuevo ingreso a la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

MATERIAL Y MÉTODOS

Sueros

Se analizaron 774 muestras de suero pertenecientes a una población de jóvenes asintomáticos, con una mediana de edad de 18 años. El 94% de la población estudiada tenía entre 17 y 20 años. El 51% eran hombres y el 49% mujeres. Todos eran estudiantes de nuevo ingreso a la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León. El 20% provenía de escuelas privadas y el 80% de preparatorias públicas, de los cuales el 10% eran hijos de campesinos y el resto eran hijos de empleados y obreros. Trece habían sido transfundidos, 3 habían sido sometidos a intervención quirúrgica y sólo 86 aceptaron haber tenido relaciones sexuales.

Las muestras se recolectaron por punción venosa, se obtuvo el suero correspondiente y se separó en

alícuotas de 1 ml, las cuales fueron almacenadas a -20°C hasta su uso.

Pruebas para detectar HBsAg

Prueba presuntiva

Para el tamizaje de los sueros se trabajó con una prueba de segunda generación en ELISA. (Monolisa Ag HBs, Sanofi, Diagnostics Pasteur, Francia.)

Prueba confirmatoria

Para las pruebas de confirmación se utilizó la técnica de neutralización. (Monolisa HBsAg confirmation, code 72208. Sanofi, Diagnostics Pasteur, Francia.)

Pruebas para detectar anticuerpos anti-HCV

Prueba presuntiva

Para el tamizaje de los sueros se utilizó una prueba de segunda generación en ELISA, que tiene en la fase sólida proteínas recombinantes purificadas codificadas en la región estructural y en la región no estructural del genoma del virus C. (Monolisa anti-HCV, code 72303. Sanofi, Diagnostics Pasteur, Francia.)

Prueba confirmatoria

Para las pruebas de confirmación de anticuerpos anti-HCV se utilizó la prueba suplementaria del inmunoensayo en línea (RIBA - recombinant immunoblot assay), con las proteínas del área estructural NC450=C1 y del área no estructural 409.1.1=NS3. Los péptidos sintéticos del área estructural C2 y del área no estructural = NS4. Como control de validación de los reactivos y de lectura de la intensidad de los resultados, la prueba cuenta con una banda de anticuerpos anti-IgG humana. También cuenta con la proteína Glutathion S Transferasa de *E. coli*, para detectar anticuerpos dirigidos contra esta proteína que pudieran dar falsos resultados positivos. (Deciscan HCV code 72304, Sanofi, Diagnostics Pasteur, Francia.)

RESULTADOS

Los sueros pertenecientes a 774 jóvenes fueron estudiados para detectar HBs-Ag o anticuerpos anti-HCV. Como puede observarse en el cuadro 1, ninguna de las 354 mujeres resultaron positivas para HBs-Ag. Los 3 sueros que salieron positivos en las pruebas presuntivas se sometieron a confirmación, y sólo un suero resultó positivo para HBs-Ag (figura 1).

Como se puede ver en la figura 1, se obtuvieron 12 sueros con anticuerpos anti-HCV en la prueba presun-

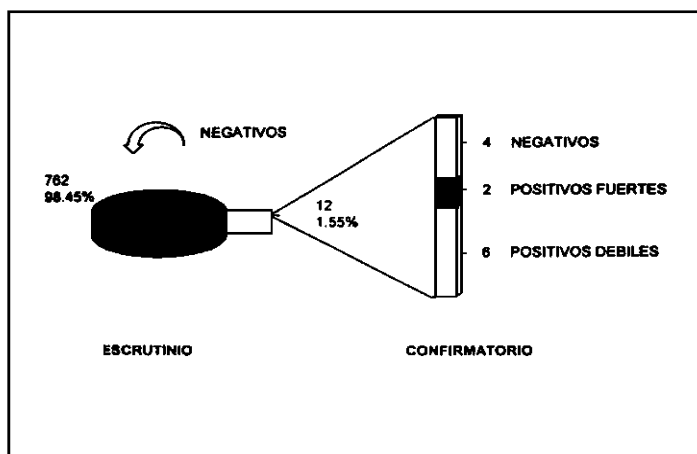


Figura 1. Determinación de anticuerpos anti-HCV. La prueba de escrutinio se realizó por ELISA y la confirmatoria por RIBA.

tiva, 8 de los cuales presentaron anticuerpos contra HCV en la prueba confirmatoria. Dos de los 8 sueros positivos mostraron bandas de reactividad intensa y 6 dieron bandas de reactividad débil. El suero de 5 mujeres resultó positivo, contra 3 sueros positivos pertenecientes a hombres. El 33.3% (4 sueros) dieron resultados falsos positivos en la prueba presuntiva y resultaron negativos en la prueba confirmatoria.

A los sueros positivos y falsos positivos se les realizaron determinaciones de las concentraciones de proteínas totales, albúmina y globulinas y todos presentaron valores de proteínas totales entre 6 y 8 g %, de albúmina entre 3.5 y 5 g % y de globulinas entre 2 y 3 g %. Solamente 2 sueros positivos dieron 3 gm % de globulinas, pero están dentro de los límites normales.

Cuando se compara la frecuencia de positividad en anticuerpos anti-HCV con la positividad de HBs-Ag, se observa que es 7.95 veces más frecuente la seropositividad de anticuerpos anti-HCV (1.03%) que la de HBs-Ag (0.13%) (Figura 2).

CUADRO 1
RESULTADOS POSITIVOS DE LAS PRUEBAS
SEROLÓGICAS PRESUNTIVAS REALIZADAS
A 774 ESTUDIANTES

Prueba	Mujeres (%) N = 354	Hombres (%) N = 420	Total (%) N = 774
HBs-Ag	0(0.0)	3 (0.71)	3 (0.39)
Anticuerpos anti-HCV	7(1.97)	5 (1.19)	12 (1.55)

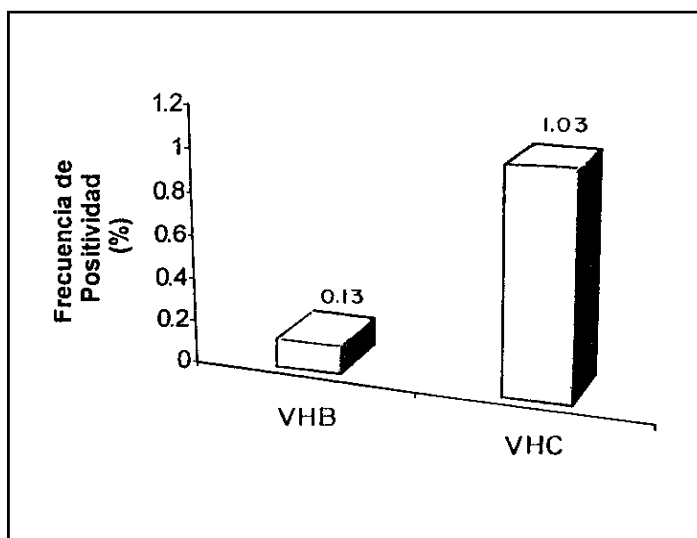


Figura 2. Comparación de positividad entre HBs-Ag y anticuerpos anti-HCV.

DISCUSIÓN

Se analizaron los sueros de 774 estudiantes y uno resultó positivo para HBsAg (0.13% de las muestras analizadas). El sujeto positivo en HBs-Ag aparentemente contrajo la infección a través de la madre desde el nacimiento, lo que lo convierte en un portador crónico. En EUA se ha reportado una seropositividad de 2.1% en jóvenes entre 12 y 24 años y se ha encontrado que los estados del sur presentan mayor factor de riesgo de seropositividad que los estados del centro.⁹ La mediana de edad de la población que nosotros estudiamos era de 18 años y el 98.7% de los estudiantes tenían entre 17 y 24 años, sin embargo, la seropositividad en HBs-Ag es más baja. Probablemente la seropositividad pudiera ser mayor si se incluyeran en el estudio jóvenes de grupos socioeconómicos diferentes.

De los 774 sueros estudiados, 8 presentaron anticuerpos contra HCV, lo que representa el 1.03% de la población total analizada. Estos resultados contrastan con los reportados por el grupo de Kelen, en donde se encontró un 18% de seropositividad entre 2,523 personas mayores de 15 años.¹⁰ Bandas de reactividad intensa se observaron con dos sueros. Los 6 sueros que dieron bandas de positividad débiles pueden provenir de individuos que tienen muy bajos títulos de anticuerpos, porque se encuentran en seroconversión reciente o porque tuvieron la infección hace un largo período. Estos resultados no se pueden atribuir a alteraciones en los niveles de gammaglobulinas, por-

que todos los sueros positivos en las pruebas de tamizaje, presentan valores normales de gammaglobulinas y de proteínas totales y albúmina. Aunque la Organización Mundial de la Salud acepta que existe una buena correlación entre la seropositividad en los anticuerpos anti-HCV y la infección, no se puede descartar que se traten de reacciones cruzadas con antígenos de otros microorganismos, tal y como recientemente se ha demostrado para HIV, ya que la infección con el virus de la hepatitis C también se ha asociado con falsos resultados en las pruebas para sífilis.^{11,12} En este estudio, los 4 sueros negativos en la prueba confirmatoria representan un 0.5% de falsos resultados positivos de la prueba presuntiva para detectar anticuerpos anti-HCV.

Las pruebas de segunda generación tienen una sensibilidad de alrededor del 98% para detectar muestras de suero positivas en ARN viral,¹³ sin embargo, los sueros positivos serán enviados a otro laboratorio para buscar RNA del HCV.

Nuestros resultados mostraron 1.7 veces más seropositividad en las mujeres que en los hombres. Mencarini¹⁴ también encontró mayor número de mujeres positivas, pero existen reportes en donde hay una mayoría de hombres positivos.¹⁰

La ruta parenteral es la mayor vía de contagio de HBV y HCV, aunque también ocurre por transmisión sexual y perinatal¹⁵⁻¹⁷ y la transmisión por artrópodos no ha sido confirmada.¹⁸ Existen muchos casos de personas infectadas con HCV en los cuales no se ha identificado la vía de contagio. No conocemos la vía de contagio de los sujetos positivos en nuestro estudio, ya que ninguno tiene antecedentes de transfusiones ni de operaciones y ninguno aceptó tener relaciones sexuales.

Tomando en cuenta que frecuentemente la infección por HCV es asintomática y que en la actualidad existen dudas sobre la verdadera resolución espontánea de la infección por HCV, es posible que los estudiantes a los que pertenecen los sueros positivos sean portadores potencialmente contagiosos, aunque estén clínicamente asintomáticos.

Los estudiantes de nuevo ingreso a la Facultad de Medicina no han estado en contacto con los pacientes del área hospitalaria, por lo que sería muy interesante realizar este estudio en la misma población al finalizar la carrera de medicina para obtener el número de positivos cuando hayan estado en contacto con pacientes hospitalarios. Igualmente es importante realizar estudios de este tipo entre el personal de los hospitales

de México. Encontramos 7.95 veces más alta la frecuencia de anticuerpos anti-HCV que la de HBs-Ag, lo que muestra la necesidad de establecer la prevalencia del HCV en nuestra región, implementando en forma rutinaria las pruebas de detección de estos marcadores de hepatitis viral.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Antonio Luna el trabajo fotográfico realizado.

REFERENCIAS

- World Health Organization. *Evaluation of carcinogenic risks to humans: Hepatitis viruses*. 59: first ed.: 54 IARC monographs. Geneva 1994.
- Ito SI, Ito M, Cho MJ, Shimotohno K, Tajima K. Massive sero-epidemiological survey of hepatitis C virus: clustering of carriers on the southwest coast of Tsushima, Japan. *Jpn J Cancer Res* 1919; 82: 1-3.
- Redeker AG. Viral hepatitis: clinical aspects. *Am J Med Sci* 1975; 270: 9-16.
- Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS, *et al*. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States. Need for alternative vaccination strategies. *JAMA* 1990; 263: 1218-1222.
- McFarlane IG, Smith HM, Johnson PJ, Bray GP, Vergani D, Williams R. Hepatitis C virus antibodies in chronic active hepatitis: pathogenetic factor or false-positive result? *Lancet* 1990; 335: 754-757.
- McMahon BJ, Alward WLM, Hall DB, *et al*. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of the disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985; 151: 599-603.
- Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, *et al*. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. *NEJM* 1992; 327: 1899-1905.
- Wong VCW, Ip HMH, Reesink HW, *et al*. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HbeAg by administration of hepatitis B vaccine and hepatitis B immunoglobulin. *Lancet* 1984; i: 921-926.
- London WT. Sex differences in response to hepatitis B virus. Introduction. *Arth Rheum* 1979; 22: 1258-1260.
- Kelen GD, Green GB, Purcell RH, *et al*. Hepatitis B and hepatitis C in emergency department patients. *NEJM* 1992; 326: 1399-1404. *J Infect Dis* 1994; 170: 1579.
- Kashala O, Marlink R, Ilunga M, *et al*. Infection with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and human T cell lymphotropic viruses among leprosy patients and contacts: correlation between HIV-1 cross-reactivity and antibodies to lipoarabinomannan. *J Infect Dis* 1994; 169: 296.
- Thomas DL, Rompalo AM, Zenilman J, Hoover D, Hook III EW, Quinn T. Association of hepatitis C virus infection with false positive tests for syphilis.
- Watanabe J, Matsumoto C, Fujimura K, *et al*. Predictive value of screening tests for persistent hepatitis C virus infection evidenced by viraemia: Japanese experience. *Vox Sang* 1993; 65: 199-203.
- Mencarini P, De Luca A, Antinori A, *et al*. Prevalence of anti-HCV antibodies in Cameroon (Short report). *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991; 85: 654-655.
- Mendenhall CL, Seeff L, Diehl AM, *et al*. The VA Cooperative Study Group. Antibodies to hepatitis B virus and hepatitis C virus in alcoholic hepatitis and cirrhosis: their prevalence and clinical relevance. *Hepatology* 1991; 14: 581-589.
- Ho-Hsiung L, Jia-Horng K, Hong-Yuan H, *et al*. Possible role of high titer maternal viremia in perinatal transmission of hepatitis C virus. *J Infect Dis* 1994; 169: 638-641.
- Szmunes W, Much MI, Prince AM, *et al*. On the role of sexual behavior in the spread of hepatitis B infection. *Ann Intern Med* 1975; 83: 489-495.
- Joubert JJ, Jupp PG, Prozesky OW, Lourens JGH. Infection of wild populations of the tampan, *Ornithodoros moubata* Murray, with hepatitis B virus in the Kavango, Northern Namibia. *South Afr J Sci* 1985; 81: 167-168.