

**Marcadores serológicos de infección por el virus de la
hepatitis B en estudiantes de la Escuela
Latinoamericana de Medicina**

*Serological markers of infection for the hepatitis B virus in
students of the Latin American School of Medicine*

Aned Gordillo Hernández^{1*}

¹Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología de La Habana. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia (email): anedgordillo@infomed.sld.cu

RESUMEN

Fundamento: la hepatitis B es un importante problema de salud a nivel mundial. Según la OMS, se estima que 2 000 millones de personas han sido infectadas y más de 360 millones son portadores crónicos. El diagnóstico de la hepatitis B se ha realizado a través de técnicas serológicas para detectar diferentes marcadores virales.

Objetivo: determinar el comportamiento de los marcadores serológicos del virus de la hepatitis B (VHB) en estudiantes de la Escuela Latinoamericana de Medicina durante el primer trimestre de 2017.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo de corte transversal entre enero y marzo de 2017, con estudiantes de la Escuela Latinoamericana de Medicina. Se estudiaron 762 muestras clínicas que se recibieron en el Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología. Para el diagnóstico se utilizaron los estuches de reactivos UltramicroELISA para detectar anti-HBc total, UltramicroELISA para descubrir HBsAg y su prueba confirmatoria, UltramicroELISA para revelar anticuerpos de tipo IgM al antígeno core y UltramicroELISA para detectar anticuerpos al antígeno de superficie, todos producidos por el Centro de Inmunoensayo de La Habana, Cuba.

Resultados: la mayor prevalencia se encontró en el estadio de infección resuelta, seguido del de ventana inmunológica, infección aguda e infección crónica, para un 5,25 % (n=40) de estudiantes universitarios que han tenido contacto previo con el VHB. Por otra parte, el 94,75 % (n=722) no se identificaron marcadores virales con las pruebas serológicas empleadas, definidos como susceptibles. La positividad para el estadio de infección aguda fue mayor en hombres, mientras que para el estadio de infección crónica fue mayor en mujeres.

Conclusiones: los resultados obtenidos demuestran la posibilidad de incrementar la eficiencia en el diagnóstico y la vigilancia epidemiológica del VHB.

DeCS: BIOMARCADORES; PRUEBAS SEROLÓGICAS; VIRUS DE LA HEPATITIS B; MONITOREO EPIDEMIOLÓGICO; ESTUDIANTES DE MEDICINA.

ABSTRACT

Background: the hepatitis B is an important worldwide health problem. According to the WHO, it is estimated that 2000 million people have been infected and more of 360 million they are chronic carriers. The diagnosis of the hepatitis B has been done through immunological techniques to detect different viral markers.

Objective: to determine the behavior of the serological markers of the hepatitis B virus (VHB) in students of the Latin American School of Medicine during the first quarter of 2017.

Methods: a descriptive cross section study was carried out between January and March, 2017, with students of the Latin-American School of Medicine. There were studied 762 clinical samples that were received in the Provincial Center of Hygiene, Epidemiology and Microbiology. For the diagnosis the cases of reagents UltramicroELISA were used to detect entire anti-HBc, UltramicroELISA to discover HBsAg and its confirmatory test, UltramicroELISA to reveal antibodies of IgM type to the core antigen and UltramicroELISA to detect antibodies to the surface antigen, all produced by the Center of Immune-trial of Havana, Cuba.

Results: the biggest prevalence found in the stage of resolute infection, followed by the one of immunological window, acute infection and chronic infection, for a 5.25 % (n=40) of university students that have had previous contact with the VHB. On the other hand, in 94.75 % (n=722) they did not identify viral markers with the serologic tests used, defined like susceptible. The positiveness for the stage of acute infection was major in men, while for the stage of chronic infection he was older in women.

Conclusions: the obtained results demonstrate the possibility of incrementing the efficiency in the diagnosis and the epidemiological surveillance of the VHB.

DeCS: BIOMARKERS; SEROLOGIC TESTS; HEPATITIS B VIRUS; EPIDEMIOLOGICAL MONITORING; STUDENTS, MEDICAL.

Recibido:03/01/2018

Aprobado:05/07/2018

Introducción

El virus de la hepatitis B (VHB) es un importante problema de salud a nivel mundial. ⁽¹⁾ Según la OMS, se estima que 2 000 millones de personas han sido infectadas y más de 360 millones son portadoras crónicas. ⁽²⁾ Alrededor de 40 % de pacientes con infección crónica por el VHB, desarrollan complicaciones graves durante su vida. ⁽³⁾

Se reconocen cuatro vías de transmisión del VHB: la parenteral, considerada como la más importante, la sexual, la perinatal o vertical (de madre a hijo) y la horizontal (contacto prolongado con personas infectadas). ⁽⁴⁾

En las últimas décadas se han logrado avances para el entendimiento de la historia natural y las manifestaciones clínicas de la enfermedad. La fluctuación entre replicación viral y la respuesta inmune del huésped tiene implicaciones en la patogénesis y progresión de la lesión hepática. ⁽⁵⁾

El diagnóstico de la hepatitis B de forma tradicional se ha realizado a través de técnicas serológicas para detectar diferentes marcadores virales. Existen seis marcadores de infección con el VHB detectables serológicamente, que pueden ayudar a ubicar a un individuo en un estadio de infección. El antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, del inglés *Hepatitis B surface antigen* (HBsAg), se usa como el marcador diagnóstico de infección con el VHB, su eliminación del suero se asocia con curación clínica y mejor sobrevida. ^(6,7)

La resolución del HBsAg indica por lo general seroconversión al anticuerpo contra el antígeno de superficie del VHB (anti-HBs) y la consecuente remisión de la infección por el VHB, ⁸ es importante determinar el nivel de anti-HBs en IU/L, para establecer la infectividad, títulos mayores de 100 IU/L indican en general que el individuo no es infectante. ⁽⁹⁾

El antígeno e del VHB (HBeAg), es un marcador de replicación viral activa, está presente en la fase temprana de la infección aguda y durante el estado de replicación de la HB crónica; más adelante, el HBeAg se sustituye por el anticuerpo contra el antígeno e (anti-HBe) que aparece cuando declina el primero y está asociado con pérdida de infectividad. ⁽¹⁰⁾

Los anticuerpos contra el antígeno core del VHB (anti-HBc) son un marcador de infección aguda, crónica o resuelta y pueden seguir detectables de por vida, el anti-HBc puede ser detectado en cualquiera que haya sido infectado con el VHB. ⁽¹¹⁾

Pueden presentarse individuos en los que el anti-HBc de tipo IgG (anti-HBc IgG) es el único marcador de memoria positivo, al presentarse

resultados de falso-positivos en: pacientes que tuvieron la infección y se resolvió, pacientes que no han generado títulos de anti-HBs, pacientes con infección con el VHB que no presentan reactividad en el HBsAg, debido a la mutación del gen S, o en casos de replicación viral muy baja. ⁽⁸⁾

El propósito del trabajo fue determinar el comportamiento de los marcadores serológicos del VHB, presentes en las muestras de suero de estudiantes de la Escuela Latinoamericana de Medicina (ELAM).

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal entre enero y marzo de 2017, con estudiantes de la Escuela Latinoamericana de Medicina. Se estudiaron 762 muestras clínicas que se recibieron en el Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología, como parte de la vigilancia que sigue el Ministerio de Salud Pública (MINSAP), se tuvo en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

Criterios de inclusión:

- Toda muestra clínica tomada acompañada de un listado (original y copia) con los datos del paciente.
- Volumen de la muestra suficiente para las determinaciones a realizar, no hemolizada, lipémica o contaminada, identificada y transportada al laboratorio a 4 °C en un sistema de triple empaque.

Las muestras clínicas consistieron en muestras de suero obtenidas por punción venosa, con previa centrifugación.

Métodos para el procesamiento de las muestras clínicas

Se utilizaron cinco pruebas serológicas de Ultramicro Análisis de Inmunoadsorción Ligado a Enzima, del inglés *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) para detectar anticuerpos totales contra el antígeno core del virus de la hepatitis B (UMELISA anti-HBc), UltramicroELISA para detectar antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (UMELISA HBsAg PLUS) y su prueba confirmatoria (HBsAg *confirmatory test*), UltramicroELISA para detectar anticuerpos de tipo IgM contra el antígeno core (UMELISA anti-HBc IgM) y UltramicroELISA para detectar anticuerpos contra el antígeno de superficie (UMELISA anti-HBsAg), todos producidos por el Centro de Inmunoensayo, La Habana, Cuba. Las pruebas se procesaron en los equipos automatizados Tecno SUMA, también fabricados por el Centro de Inmunoensayo. Se muestra el algoritmo para la interpretación de estos marcadores serológicos (Fig. 1).

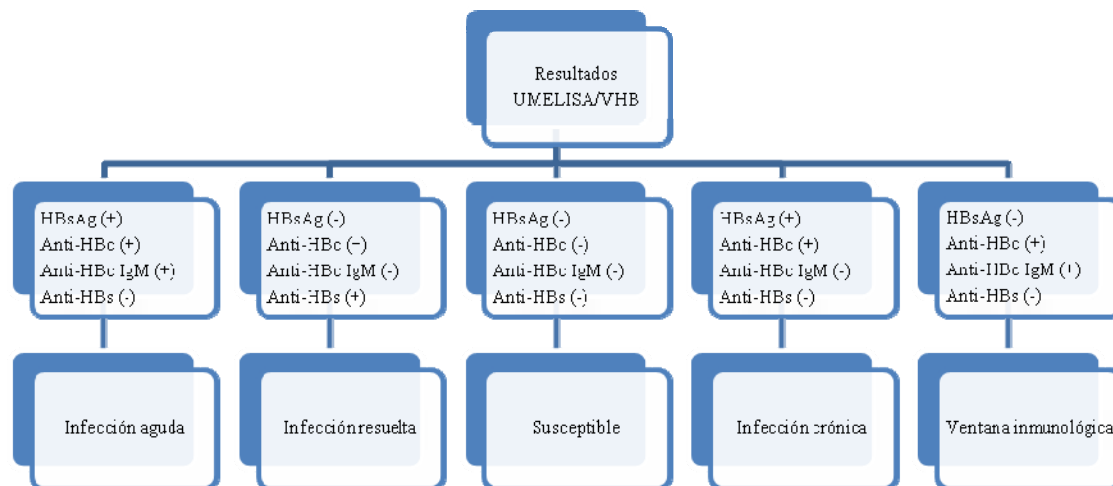


Fig. 1. Algoritmo de estadios de infección por el virus de la hepatitis B según los marcadores serológicos

Procesamiento estadístico

La información fue procesada de forma automatizada. Con los datos obtenidos se creó una base de datos en el Programa Microsoft Office Excel 2007.

Una vez procesados y analizados los datos se presentaron en tablas. Se utilizó el programa SPSS versión 19, se estableció un intervalo de confianza del 95 %.

Consideraciones éticas

Las muestras clínicas utilizadas formaban parte de la vigilancia. Se confeccionó una base de datos con clave para su acceso donde se incluyeron los resultados de la investigación, para acceder a la información solo los investigadores del laboratorio. Los datos obtenidos

solo se utilizaron en esta investigación y para el bienestar de los pacientes.

Resultados

En el período comprendido entre enero y marzo de 2017 se estudiaron un total de 762 muestras clínicas, procedentes de estudiantes de la Escuela Latinoamericana de Medicina (ELAM), 361 del sexo femenino y 401 del sexo masculino. Las mismas se procesaron mediante el algoritmo serológico establecido en el laboratorio de hepatitis del CPHEM de La Habana para el diagnóstico del VHB. Se consideró la variable sexo, las muestras clínicas estudiadas se dividieron en dos grupos (tabla 1).

Tabla 1. Distribución de las muestras clínicas por sexo

Sexo	No de Muestras	%
Femenino	361	47,37
Masculino	401	52,62
Total	762	100

Fuente: registro del CPHEM

De acuerdo con los resultados obtenidos, se encontró prevalencia de infección aguda por VHB en 0,91 % de la población, infección resuelta en 2,49 %, infección crónica en 0,65 % y ventana inmunológica en 1,18 %, lo cual equivale a 5,25 % (n=40) de estudiantes universitarios que han tenido contacto previo con el VHB lo que indica una prevalencia intermedia para el VHB, como ha sido definido por la OMS. Por otra

parte, en 94,75 % (n=722) no se identificaron marcadores serológicos con las pruebas serológicas empleadas, definidos como susceptibles (tabla 2).

Tabla 2. Prevalencia de infección por el virus de la hepatitis B en las muestras analizadas

Tipo de infección	No	%
Infección aguda	7	0,91
Infección resuelta	19	2,49
Infección crónica	5	0,65
Ventana inmunológica	9	1,18
Susceptibles	722	94,75
Total	762	100

Fuente: registro del CPHEM

La positividad para el estadio de infección aguda fue mayor en hombres (57 %). Para el estadio de infección crónica la positividad fue mayor en mujeres (60 %) (tabla 3).

Tabla 3. Características demográficas de los estudiantes con marcadores de infección por el virus de la hepatitis B

Tipo de infección	Masculino	Femenino	total
	No (%)	No (%)	
Infección aguda	4 (57)	3 (42)	7
Infección crónica	2 (40)	3 (60)	5
Total	6	6	12

Fuente: registro del CPHEM

Discusión

Nakamura S, ⁽¹²⁾ en Japón y Ramírez MC et al. ⁽¹³⁾ en Perú encontraron una prevalencia para el HBsAg de 2,5 %; el primero con una muestra de 162 estudiantes de *Tohoku University College* y el segundo con 240 estudiantes de tres universidades peruanas.

Los datos obtenidos por los autores antes mencionados, en dos épocas y países distintos, son superiores a los obtenidos en el estudio, donde solo 1,6 % de los estudiantes presentó HBsAg como marcador de infección aguda y crónica.

Los resultados obtenidos, para el estadio de infección según sexo, coinciden con los encontrados por Shastry S et al. ⁽¹⁴⁾ en un estudio realizado en la India para la prevención de hepatitis B post-transfusiones.

En la actualidad la OMS recomienda que los Estados miembros centren sus esfuerzos para alcanzar las metas establecidas en la Estrategia mundial del sector de la salud contra las hepatitis víricas para 2016-2021 y en el plan de acción para la prevención y el control de las hepatitis virales. ⁽¹⁵⁾

Los resultados presentados en el estudio permiten esclarecer la contribución específica de los diferentes marcadores serológicos en la infección por el VHB. Al mismo tiempo demuestra la necesidad del esfuerzo de los países por sostener la vacunación anti-HBsAg como principal medida de prevención y control.

Conclusiones

Las pruebas realizadas para la identificación de los marcadores serológicos de la infección por el VHB incrementan la eficiencia en el diagnóstico y la vigilancia del VHB.

La prevalencia intermedia de infección por el VHB en los estudiantes universo de estudio pudiera estar asociada a los países de procedencia.

La identificación del estadio de infección por el VHB, permite tomar acciones en el orden epidemiológico y conductas terapéuticas adecuadas.

Referencias bibliográficas

1. Chevrier MC, St-Louis M, Perreault J, Caron B, Castilloux C, Laroche J, et al. Detection and characterization of hepatitis B virus of anti-hepatitis B core antigen-reactive blood donors in Quebec with an in-house nucleic acid testing assay. *Transfusion*. 2007; 47(10):1794-802.
2. Han GR, Cao MK, Zhao W, Jiang HX, Wang CM, Bai SF, et al. A prospective and openlabel study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2011; 55(6):1215-21.
3. Guan R, Lui HF. Treatment of hepatitis B in decompensated liver cirrhosis. *Int J Hepatol*. 2011; 2011:918017.
4. Bello-Corredor M, Rodríguez-Lay LA, Roodríguez-Argueta D, Montalvo-Villalba MC, Pedroso-Flaquet P, Sariego-Frómata S, et al. Infección oculta por el virus de la hepatitis B en hijos de madres positivas al HBsAg. *VacciMonitor*. 2016;25(1):12-18.

5. Carneiro M, Merenho R. Natural history and clinical manifestations of chronic hepatitis B virus. *Enferm Infec Microbiol Clin.* 2010;26 Suppl 7:11-18.
6. Beltrán-Durán M, Berrío-Pérez M, Bermúdez-Forero MI, Cortés-Buevas AD, Molina-Guevara GC, Camacho-Rodríguez BA, et al. Serological profiles of hepatitis-B HBcAb-positive blood donors. 847. *Rev salud pública.* 2014;16 (6):847-858.
7. Reijnders JG, Rijckborst V, Sonneveld MJ, Scherbeijn SM, Boucher CA, Hansen BE, et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen differ between treatment with peginterferon and entecavir. *J Hepatol.* 2011;54(3):449-54.
8. Almeida D, Tavares-Neto J, Trepo C, Almeida A, Mello C, Chemin I, et al. Occult B infection in the Brazilian northeastern region: a preliminary report. *Braz J Infect Dis.* 2008;12(4):310-2.
9. Allain JP, Candotti D. Diagnostic algorithm for HBV safe transfusion. *Blood Transfusion.* 2009;7(3):174-82.
10. Norder H, Arauz-Ruiz P, Blitz L, Pujol FH, Echevarria JM, Magnius LO. The T (1858) variant predisposing to the precore stop mutation correlates with one of two major genotype F hepatitis B virus clades. *J Gen Virol.* 2003;84(Pt 8):2083-7.
11. Behzad-Behbahani A, Mafi-Nejad A, Tabei SZ, Lankarani KB, Torab A, Moaddeb A. Anti- HBc & HBV-DNA detection in blood donors negative for hepatitis B virus surface antigen in reducing risk of transfusion associated HBV infection. *Indian J Med Res.* 2006;123(1):37-42.

12. Nakamura S. Serological markers of hepatitis A and B virus infection in university students. *Tokohu J Exp Med.*1982; 138:237-238.
13. Ramírez-Soto MC, Huichi-Atamari M, Aguilar-Ancori EG, Pezo-Ochoa JD. Seroprevalencia de hepatitis viral B en estudiantes universitarios en Abancay, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2011;28(3):513-7.
14. Shastry S, Bhat SS. Prevention of Post-Transfusion Hepatitis by Screening of Antibody to Hepatitis B Core Antigen in Healthy Blood Donors. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2011;3(1): e2011062.
15. OPS/OMS. La hepatitis B y C bajo la lupa. La respuesta de salud pública en la Región de las Américas 2016. Washington, D.C.: OPS;2016.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.