

Hepatitis B y Delta: prevalencia de marcadores seroepidemiológicos en donadores de sangre voluntarios y su grupo familiar

MARIA TERESA ALVAREZ-MUÑOZ
MARÍA ELENA BUSTAMANTE-CALVILLO
JUAN PABLO GUISCAFRE-GALLARDO
ONOFRE MUÑOZ

Se estudiaron 41 donadores de sangre voluntarios para conocer la prevalencia de infecciones por virus B y D de la hepatitis, así como la epidemiología de estas infecciones en su grupo familiar (152 familiares). La frecuencia de portadores HBsAg+ en el Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea fue de 0.34 por ciento y en el Banco Central de Sangre del IMSS del 0.15 por ciento. La mayoría de los donadores HBsAg+ se encontraban en el grupo de 21 a 40 años (87.8 %); 21.9 por ciento tuvieron anticuerpos IgM anti-HBc y solamente 2.4 por ciento tenía HBeAg. En el grupo de 152 familiares, 41 (26.9 %) tuvieron uno o más marcadores de VHB, 3.9 por ciento fueron portadores de HBsAg y 1.3 por ciento de HBeAg. En los familiares infectados, 36.6 por ciento de los casos correspondió a padres o hermanos y 14.6 por ciento a la esposa del caso índice. Ninguno de los donadores HBsAg+ o sus familiares tuvieron anticuerpos contra el agente delta. Este trabajo confirma que la proporción de portadores asintomáticos de HBsAg en el grupo de donadores voluntarios de sangre no difiere del de la población general, e identifica al grupo de familiares convivientes como de mayor riesgo por adquirir la infección por VHB.

CLAVES:

SUMMARY

41 volunteer blood-donors and his relatives were studied in order to know about the prevalence of hepatitis B and D virus infections in selected groups. Frequency of HBsAg+ carriers was 0.34 per cent in the Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea and 0.15 per cent in the Banco Central de Sangre, IMSS. Most of the HBsAg+ blood donors were 21 to 40 years old (87.8 %); 21.9 per cent had IgM antibodies against HBc and just 2.4 per cent were HBeAg positive. Forty one (26.9 %) of 152 relatives had one or more of the HBV markers, 3.9 per cent were HBsAg carriers and 1.3 per cent were HBeAg positive. In the infected relatives group 36.6 per cent were ancestry or brothers and just 14.6 per cent of wives were infected. None of the HBsAg+ blood donors or his relatives had antibodies against delta agent. These results support the fact that the frequency of asymptomatic carriers of HBsAg in the volunteer blood donors group is similar to the frequency in the general population and identifies the group of relatives as those with the highest risk to acquire HBV infection.

KEY WORDS:

* Todos los autores. Unidad de Investigación Clínica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias. Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Introducción

Un aspecto relevante en la epidemiología del virus B de la hepatitis es la existencia de portadores asintomáticos, pues ellos mantienen la infección en la población o en subgrupos especiales.¹ Se estima que en el mundo existen un total de 200 millones de personas portadoras del virus B de la hepatitis.²

El estado de portador se define mediante estudios longitudinales de individuos con persistencia del antígeno de superficie en circulación por más de seis meses.³ Un estudio en África⁴ refiere persistencia de HBsAg durante ocho años, y un estudio longitudinal en E.U.A.² identificó portadores hasta por dieciocho años.

En México, Landa L. encontró una prevalencia de HBsAg de 0.29 por ciento, y para anti-HBs de 6.38 por ciento al estudiar marcadores para VHB en una muestra de población abierta con 19 249 sueros.⁵ Barriga A. y col, identificaron 1.5 por ciento de portadores de HBsAg en una muestra de población con 914 individuos adultos de ciudad de México.⁶ La prevalencia más elevada de portadores crónicos de HBsAg se ha descrito en países de Asia y África, v. gr. 12.0 por ciento en adultos de Senegal⁷ y Etiopía.⁷

Los donadores de sangre portadores de HBsAg y HBeAg constituyen el grupo de mayor riesgo en una comunidad para diseminación de la infección por el virus B de la hepatitis, y quizás del agente delta.⁸⁻¹⁰ Los portadores de HBsAg que son anti-HBe positivos tienen menos probabilidad de transmitir la enfermedad a través de las rutas no parenterales.¹¹ Es bien conocido que la infección se puede transmitir por un mínimo inóculo parenteral de sangre contaminada o derivados de la misma. La infectividad de los donadores positivos para el antígeno de superficie se mantiene aun en el suero diluido 10^{-7} .¹² El riesgo de infección con VHB disminuye cuando la sangre o sus derivados provienen de donadores voluntarios en lugar de donadores profesionales.¹³ Barriga y col¹⁴ encontraron que 12.5 por ciento de los pacientes con hepatitis B se infectaron por transfusiones.

Los marcadores para el agente delta (anti-delta) se encuentran casi exclusivamente en personas con marcadores para infección por VHB y es de distribución mundial.¹⁵ La prevalencia de este agente es mayor en portadores crónicos de HBsAg, en politransfundidos, hemofílicos, drogadictos y por contactos íntimos. Ayala-Gaytán y col¹⁶ encontraron 2.3 por ciento con anticuerpos para el agente delta al analizar los sueros de 85 trabajadores de la salud con HBsAg+.

Otros investigadores identificaron una zona endémica para VHB, y una elevada proporción de individuos con anticuerpos para VHD (4.3 %), en un trabajo realizado con sueros colectados en el área rural del Estado de Chiapas.¹⁷

Debido a que el principal mecanismo de transmisión de los virus B y D lo constituyen las transfusiones de sangre provenientes de donadores infectados, se decidió estudiar a un grupo de donadores voluntarios para conocer la prevalencia de estas infecciones y, en los casos índice, conocer su epidemiología en el grupo familiar debido a que el tipo de vida en promiscuidad posiblemente es uno de los mecanismos importantes para la diseminación horizontal; además, no es raro que la infección se transmita entre hermanos y padres de los casos índice.^{3,18,19}

Material y métodos

Se utilizaron 22.112 muestras de donadores voluntarios del Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea (CNTS) con 75 donadores HBsAg+ y 20,101 individuos del Banco Central de Sangre del IMSS (BCS) con 30 donadores HBsAg+. El estudio se realizó únicamente en 41 donadores voluntarios HBsAg+ (22 del CNTS y 19 del BCS del IMSS) y sus familiares (152 casos) entre noviembre de 1987 y julio de 1989. La población estudiada residía en el Valle de México y en las delegaciones de Ecatepec y Nezahualcóyotl (Estado de México).

Las instituciones mencionadas proporcionaron una alícuota del suero del donador; en ella se buscó el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B y así se corroboraron todos los resultados obtenidos previamente (HBsAg+). Merced a visita domiciliar se les tomó muestra sanguínea por punción venosa (10 ml) al caso índice y a cada uno de los integrantes de la familia del donador. Al mismo tiempo se realizó una encuesta estructurada para conocer las características socioeconómicas y del ambiente familiar. En el laboratorio el suero ya separado se clasificó y almacenó a 25°C hasta ser procesado. En cada suero se investigaron los marcadores HBsAg (Auzyme Monoclonal), HBeAg (rDNA EIA), ANTI-HBe (rDNA EIA), anti-HBe (Corzyme), IgM anti-HBe (Corzyme-M), anti-HBs (Ausab EIA) y anti-delta (anti-delta) por medio de la técnica de EIA, Abbott. Los resultados se analizaron como frecuencias y con la prueba de X².

Resultados

La frecuencia de muestras HBsAg+ en el CNTS fue de 0.34 por ciento (75 casos), y para el IMSS de BCS fue de 0.15 por ciento (30 casos). El estudio intra-familiar completo sólo se pudo realizar en 41 de los 105 portadores identificados. Los antecedentes clínicos de importancia de estos donadores que se pudieron estudiar fueron: transfusiones (14.6 %), tratamiento con acupuntura (4.9 %) y hepatitis (7.3 %).

Las condiciones de habitación y ambiente familiar fueron: 56.1 por ciento vivía en casa sola y 12.2 por ciento en tugurios; construcción de tabique en 96.7 por ciento; en 65.8 por ciento habitaban 2 ó 3 individuos por cuarto. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de familiares seropositivos cuando se comparó la presencia de 2-3 contra 4-5 individuos por cuarto. Aprovechamiento de agua intradomiciliaria en 75.6 por ciento, con eliminación de excretas mediante drenaje público en 95.0 por ciento. En cuanto al sexo, seis mujeres resultaron portadoras del antígeno de superficie; los demás individuos eran hombres.

En el cuadro I se puede observar la distribución por edades del grupo de los 41 donadores voluntarios y de los 152 familiares incluidos en el estudio, según presencia o no de marcadores para VHB. La mayoría de los donadores (87.8 %) eran adultos jóvenes (21 a 40 años), mientras que los familiares que presentaban marcadores para VHB con mayor frecuencia (51.3 %) eran menores de 30 años. Sin embargo, la mayor diferencia se observó en los menores de 20 años (4.9 % contra 19.6 %).

El cuadro II muestra el porcentaje con el que se presentó cada marcador para VHB entre el grupo de donadores y familiares. Destaca en el grupo de donadores

Cuadro I. DISTRIBUCIÓN POR EDAD DE LOS 82 INDIVIDUOS CON MARCADORES PARA VHB

Grupo	Nº	Grupo de edad %			
		<=20	21-30	31-40	>40
Donadores HBsAg ^(*)	41	4.9	36.6	51.2	7.3
Familiares VHB ^(*)	41	19.6	31.7	12.2	36.5
Familiares VHB ^(*)	111	51.4	21.6	10.8	16.2

VHB: Virus de la hepatitis B

que 21.9 por ciento tenían anticuerpos IgM anti-HBc y solamente 2.4 por ciento mostraron HBeAg. En el grupo de familiares, 41 de ellos (26.9 %) tuvieron uno o más marcadores VHB, y de éstos 14.6 por ciento fueron portadores de HBsAg y 4.9 por ciento presentaron HBeAg.

En el cuadro III se aprecia que de las 41 familias investigadas, en quince (36.6 %) se presentaron marcadores entre padre (uno o ambos) y hermanos de los casos índice, y que en seis (14.6 %) además del donador estaban infectados la esposa y otro familiar, mientras que en 18 familias únicamente el donador estuvo infectado con VHB (43.9 %).

En el cuadro IV se agrupan los donadores positivos para VHB y sus familiares para analizarlos de acuerdo al perfil serológico:²⁰ el perfil IV indica 41 individuos (50.0 %) como portadores asintomáticos; en tanto que 21 individuos (25.6%) se ubican en el perfil VII, indicativo de recuperación de una infección por VHB (estado inmune) y únicamente 3 individuos corresponden al perfil II o de elevada infectividad.

Cuadro II. PREVALENCIA DE MARCADORES SEROEPIDEMIOLÓGICOS EN LOS DONADORES INFECTADOS CON VHB Y SUS FAMILIARES

Grupo	Nº	HBsAg	HBeAg	Porcentaje con el marcador				
				Anti-HBc	Anti-HBe	Anti-HIbE	Anti-Delta	
Donadores	41	100.0	2.4	97.6	21.9	»	92.7	0
Familiares	41*	14.6	4.9	95.1	9.7	70.7	60.9	0

VHB: Virus de la hepatitis B

* De 152 familiares estudiados

Cuadro III. PRESENCIA DE MARCADORES PARA VHB EN DONADORES DE SANGRE Y SU GRUPO FAMILIAR

Con marcadores	Familias	
	Nº	%
Donador + padre(s) + hermano (+)	15	36.6
Donador + esposa y/o hijo(s)	5	12.2
Donador + esposa y otro familiar	1	2.4
Donador + padre + otro familiar	1	2.4
Donador + otro familiar	1	2.4
Donador con familiares seronegativos	18	43.9
Total	41	100.0

VHB: Virus de la hepatitis B

lo constituye el medio familiar de un portador de HBsAg. Este porcentaje excede al descrito para la población general mexicana, que va de 6.4 a 17.3 por ciento y apoya el concepto de considerar al grupo familiar de un individuo HBsAg+ entre los de mayor riesgo para adquirir la infección.^{18,22}

La mayoría de donadores HBsAg son adultos jóvenes del sexo masculino; este dato se relaciona con que éstos son los que más frecuentemente se ofrecen como donadores voluntarios, y coincide con lo consignado en la literatura acerca de la incidencia de esta enfermedad en el grupo de 15 a 39 años de edad (aproximadamente 75 %). Barriga y col describieron que en México 72.0 por ciento de los enfermos con hepatitis

Cuadro IV. DIFERENTES PERFILES SEROLÓGICOS DE MARCADORES PARA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B, EN 82 INDIVIDUOS INFECTADOS

Perfil Nº	Frecuencia de individuos	HBsAg	HBcAg	Anti-HBc	Anti-HBe	Anti-HBs
I	1	+	0	0	0	0
II	3	+	+	+	0	0
III	2	+	0	+	0	0
IV	41	+	0	+	+	0
V	5	0	0	+	0	0
VI	1	0	0	+	+	0
VII	21	0	0	+	+	+
VIII	6	0	0	+	0	+
IX	2	0	0	0	0	+
Total		82				

Técnica: E. I. A., Laboratorios Abbott
0 = negativos, + = positivos

Ningún donador portador de HBsAg ni sus familiares tuvo anticuerpos contra el agente delta (Cuadro II).

Discusión

La prevalencia de portadores asintomáticos en la muestra de donadores voluntarios estudiados corresponde a la descrita por Krugman²¹ para áreas urbanas de baja endemicidad; se ubica dentro de lo publicado en estudios nacionales (0.29 % a 1.5 %) y confirma el hecho de que los donadores de sangre voluntarios tienen una frecuencia semejante a la de la población general,¹³ a diferencia de los donadores profesionales.

En el grupo de 41 familias estudiadas, el 26.9 por ciento (41/152 familiares) mostró evidencia serológica de infección para VHB, que confirma lo descrito por Barin,³ quien señala que un grupo de riesgo de infección

B ocurrió entre los mayores de 25 años.¹⁴

La distribución por edades de los familiares infectados muestra infección más temprana, ya que 19.6 por ciento tenían menos de veinte años. Las cifras estimadas para este grupo de edad para la población mexicana se ubican entre 5.0 y 9.7 por ciento.^{5,6} mientras que para E.U.A. se señala de 2.0 a 3.0 por ciento.

Mazzur y Jones²⁴ en Melanesia y Alvarez-Muñoz¹⁷ en México han encontrado evidencia limitada de que el hacinamiento sugiere diseminación horizontal de la infección como mecanismo prevalente de transmisión en el grupo familiar. Existe información contradictoria sobre las condiciones socioeconómicas y la incidencia de infección por VHB.^{5,28} En las familias estudiadas por nosotros existieron buenas condiciones de habitación y servicios intradomiciliarios y no pudimos establecer una relación entre hacinamiento (número

de individuos por cuarto) y mayor frecuencia de infección por VHB. Otra explicación posible es la denominada «fuente desconocida»,²⁵⁻²⁸ que se relaciona con transmisión percutánea inaparente bajo condiciones de contacto personal estrecho.

En el grupo de donadores voluntarios portadores de HBsAg destacó que uno de cada cuatro (21.9 %) tenía evidencia de infección reciente o replicación viral (IgM anti-HBc), con una baja frecuencia de HBeAg+ que denota elevada infectividad. En cambio, en el grupo de 41 familiares infectados 14.6 por ciento fueron portadores asintomáticos de HBsAg con mayor proporción de sujetos infectados HBeAg+ (4.9 %). Dos datos distinguen al grupo familiar de lo descrito para la población general: a) mayor frecuencia de infección (26.9 % de 152 familiares) y, b) mayor frecuencia de portadores asintomáticos (3.9 % de 152 familiares).

Al igual que en otros estudios epidemiológicos en familias de portadores asintomáticos de HBsAg,^{3,4,25} destaca que los padres y/o hermanos (36.6 %) son los principalmente afectados y en menor proporción la esposa del portador (14.6 %), lo que sugiere que la transmisión horizontal de «fuente desconocida» prevalece sobre la transmisión sexual.

Finalmente, al agrupar a todos los individuos infectados por el VHB (donadores y familiares) y analizarlos de acuerdo al perfil de marcadores serológicos, se observa predominio del correspondiente portador asintomático (IV), según introducido por el factor de selección de la muestra, mientras que el perfil serológico predominante en la población general infectada es el VII, que denota estado inmune. Conviene destacar que el grupo estudiado no ha estado en contacto con el virus delta y que se requieren mayores estudios para definir el papel de este virus en la coinfección con VHB en la población del Valle de México.

Este trabajo proporciona información útil para los programas de donación voluntaria de sangre, pues la relación de portadores asintomáticos de HBsAg en este grupo no difiere de la población general de origen; identifica al grupo de familiares convivientes como el de mayor riesgo para adquirir la infección por VHB y por lo tanto constituye un grupo en el que debe utilizarse la vacunación específica para prevenir la diseminación de la infección.

Agradecimientos

Trabajo realizado con apoyo de CONACYT PSACNA-06023. Agradecemos la colaboración de la doctora Ma. Guadalupe E. Romero Rodríguez, subdirector técnico y de investigación del Centro

Nacional de Transfusión Sanguínea, SS, y del doctor Héctor Rodríguez Moyado, director del Banco Central de Sangre del IMSS, por habernos proporcionado los sueros de los donadores incluidos en este estudio.

Referencias

1. Werner BG, O'Connell AP, Summers J. Association of *e* antigen with dane particle DNA in sera from asymptomatic carriers of hepatitis B surface antigen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74: 2149.
2. Tong MJ. Hepatitis B vaccination of neonates and children. *Am J Med* 1989; 87 (suppl 3A): 335.
3. Barin F, Perrin J, Chotard J y col. Cross-Sectional and longitudinal epidemiology of hepatitis B in Senegal. *Prog med Virol* 1981; 27: 148.
4. Whittle HC, Bradley AK, McLaughlan K, Ajdukiewicz AB, Howard CR y Zuckerman AJ. Hepatitis B virus infection in two gambian Villages. *Lancet* 1981; 1: 1203.
5. Landa L. Seroprevalencia de la hepatitis B. *Gac Med Mex* 1976; 111: 85.
6. Barriga AG, Estrada CM, Trejo YS y col. Avances recientes en seroepidemiología de hepatitis viral B en México. *Infectología* 1985; Año 5 (3): 79.
7. Tsaga E, Mengesha B, Hansson BG, Lindberg J y Nordenfelt E. Hepatitis A, B, and delta infection in Ethiopia: A serologic survey with demographic data. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 344.
8. Hall AJ, Winter PD y Wright R. Mortality of hepatitis B positive blood donors in England and Wales. *Lancet* 1985; 1: 91.
9. Barbara JAJ y Contreras M. Mortality of HBsAg positive blood donors. *Lancet* 1985; 1: 641.
10. Piazza M. Its intrafamilial spread of Non-A, Non-B hepatitis virus really low? *Lancet* 1985; 1: 932.
11. Hollinger FB. Factors influencing the immune response to hepatitis B vaccine, booster dose guidelines, and vaccine protocol recommendations. *Am J Med* 1989; 87 (suppl 3A): 369.
12. Barker LF, Schulma R, Murray y col. Transmission of serum hepatitis. *JAMA* 1970; 211: 509.
13. Szmunes W, Prince AM, Brotman B y col. Hepatitis B antigen and antibody in blood donors: An epidemiologic study. *J Infect Dis* 1973; 127: 17.
14. Barriga AG, Cano DC, Trejo YS y col. Hepatitis viral aguda: diagnóstico de laboratorio (estudio prospectivo de 606 casos consecutivos). *Infectología* 1985; Año 5 (4): 106.
15. Rizzeto M, Purcell RH, Gerin JL. Epidemiology of HBV associated delta agent: geographical distribution of antidelta and prevalence in polytransfused HBsAg carriers. *Lancet* 1980; 1: 1215.
16. Ayala-Gaytán JJ, Casillas RA, Romero GMC. Frecuencia de marcadores del virus D en un hospital de Especialidades. *Rev Gastroenterol Méx* 1989; 54: 83.
17. Alvarez-Muñoz MT, Bustamante-Calvillo ME, Martínez-García MC y col. Seroepidemiología de la Hepatitis B and delta in the Southeast of Chiapas, México. *Arch Invest Méd (Méx)* 1989; 20: 189.
18. Greenfield C, Farci P, Osidiana V y col. Hepatitis delta virus infection in Kenya. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 416.
19. Lingao AL, Domingo EO, West S y col. Seroepidemiology of hepatitis B virus in the Philippines. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 473.
20. Mushahwar IK, Diestag JL, Polesky HF y col. Interpretation of various serological profiles of hepatitis B virus infection. *AJCP*

- 1981; 76: 773.
21. Krugman S y Gocke DJ. Hepatitis viral. 1ª ed. México: Ediciones Nueva Editorial Interamericana, 1979: 77.
 22. Friede A, Harris JR, Kobayashi JM y col. Transmission of hepatitis B virus from adopted asian children to their american families. *AJPH* 1988; 78: 26.
 23. Centers for Disease Control: Hepatitis surveillance report No 51 Atlanta: United States Department of Health and Human Services. Public Health Service 1987; 19.
 24. Mazzur S, Jones N. Limited family clustering of hepatitis B surface antigen in a Melanesian population. *Am J Epidemiol* 1977; 105: 113.
 25. Alward WL, McMahon BJ, Hall DB y col. The long-term serological course of asymptomatic hepatitis B virus carriers and the development of primary hepatocellular carcinoma. *J Infect Dis* 1985; 151: 604.

