



Prevalencia del virus de la hepatitis B en donadores de sangre mexicanos

José Antonio Arroyo-Pérez,*
José de Jesús Estrada-Chávez,* Julieta Rojo-Medina*

RESUMEN

Introducción: La prevalencia de infección por virus de la hepatitis B (VHB) en donadores de sangre tiene una distribución heterogénea; en México el tamizaje de donadores se realiza a través del método inmunoenzimático de tercera generación para la determinación del antígeno de superficie del virus B de hepatitis. **Material y métodos:** Se analizaron 756 muestras de suero de donadores de sangre repetidamente reactivos a HBsAg mediante la prueba de neutralización de enero de 2003 a diciembre de 2006. Se determinó la frecuencia de reactividad repetida en donadores mexicanos para HBsAg de los años 1999 a 2008 y para el año 2008 se analizó la frecuencia de reactividad repetida para cada estado del país. **Resultados:** De un total de 756 muestras analizadas, 442 (58.40%) resultaron positivas, 30 (4%) tuvieron un resultado indeterminado y 284 (37.60%) fueron negativas. La frecuencia de VHB a nivel nacional disminuyó de 0.48 en 1999 a 0.19 en 2008. **Conclusiones:** Aunque la frecuencia de VHB ha disminuido considerablemente, aún no se ha eliminado el riesgo residual de transmisión de VHB. Los ensayos empleados en el tamizaje de donadores deben estar validados para uso en banco de sangre y deben complementarse con la evaluación clínica del donante.

Palabras clave: Hepatitis B, donadores de sangre, prevalencia.

ABSTRACT

Introduction: The prevalence of HBV infection in blood donors have a heterogeneous distribution, in Mexico the donor screening for surface antigen of hepatitis B virus is performed using the third-generation enzyme immunoassay. **Material and methods:** From January 2003 to December 2006; 756 serum samples from blood donors were screened by the neutralization test. From 1999 to 2008 the frequency of repeatedly reactive samples for HBsAg in Mexican blood donors was analyzed. **Results:** Of 756 samples tested, 442 (58.40%) were positive, 30 (4%) had an indeterminate result and 284 (37.60%) were negative. The frequency of HBV in Mexico declined from 0.48 in 1999 to 0.19 in 2008. **Conclusion:** Although the frequency of HBV has decreased significantly, the residual risk of transmission of HBV is not eliminated; the tests used in screening donors must be validated for their use in blood bank and must be complemented by the clinical evaluation of the donor.

Key words: Hepatitis B, blood donors, prevalence.

INTRODUCCIÓN

La infección por virus de la hepatitis B (VHB) es una causa importante de hepatitis crónica, cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular. En el mundo, aproxi-

madamente 2 millones de personas están infectadas con el VHB y más de 350 millones son portadores crónicos del virus.^{1,2} La infección crónica por VHB se define por la presencia de antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) en el suero, durante al menos seis meses. Además, la presencia de antígeno «e» de la hepatitis B (HBeAg) indica replicación viral activa y una mayor probabilidad de transmisión del virus. Se estima que 10% de todas las infecciones de VHB progresa a la infección crónica³.

* Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea. Secretaría de Salud.

Recibido para publicación: 10/02/10. Aceptado: 16/04/10.

La hepatitis por virus B es endémica en todo el mundo, con pocas variaciones estacionales; de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) el VHB es 50 a 100 veces más infeccioso que el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y la vacuna tiene una eficacia del 95% en la prevención de la infección; asimismo, aproximadamente el 45% de la población mundial vive en zonas donde la prevalencia del VHB es alta (8% o más de la población es HBsAg positivo); el 43% viven en zonas de endemicidad intermedia (2-7% es HBsAg-positivo), y el 12% viven en zonas de baja endemicidad (menos del 2% es HBsAg-positivo).⁴ Se estima que entre 500,000 y 700,000 personas con infección crónica por VHB mueren de carcinoma hepatocelular o cirrosis cada año. El VHB es responsable de hasta un 80% de todos los casos de carcinoma hepatocelular en el mundo.⁵

El virus es miembro de la familia *Hepadnaviridae*, la cual incluye virus recuperados de una gran variedad de especies animales; en el caso de los mamíferos son capaces de infectar roedores, primates y seres humanos.⁶ El VHB contiene una doble cadena parcial de ADN de aproximadamente 3,200 pares de bases. El VHB replica a través de ARN intermediario y es potencialmente propenso a errores durante la replicación. El error de las frecuencias es similar al de los retrovirus y otros virus de ARN.⁷

La alta variabilidad genética del VHB está reflejada por sus ocho genotipos (A al H), cada uno con una prevalencia geográfica particular. Los genotipos F y H se consideran endémicos de América Latina. El grupo de mayor prevalencia genética en América Central y del Sur, el genotipo F, se subdivide en dos subtipos y a su vez en cinco grupos relacionados con áreas geográficas definidas. El genotipo H se ha des-

critado en México y Centroamérica. Otros genotipos del VHB se encuentran en América Latina y reflejan la migración desde otras zonas geográficas en la región; por ejemplo los genotipos A y D son derivados de la colonización europea que se inició en el siglo XVI y los genotipos B y C, indican la llegada de pobladores del Sudeste de Asia⁷.

Debido a que en nuestro país la prevalencia de infección por VHB es considerada como elevada, el propósito de este estudio fue determinar la prevalencia de AgsHB en las muestras de donantes repetidamente reactivas, así como determinar la frecuencia de AgsHB en los donantes de los estados de la República Mexicana.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron 756 muestras de suero de donadores de sangre repetidamente reactivos a la presencia de HBsAg mediante la prueba de neutralización (Vitros[®] Ortho Clinical Diagnostics, Amersham, U.K.). Las muestras fueron colectadas en los Centros Estatales de la Transfusión Sanguínea (CETS) y el Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea (CNTS) durante el periodo enero de 2003 a diciembre de 2006, periodo en el que el laboratorio del CNTS realizaba las pruebas confirmatorias del VHB. A partir del Informe Mensual de Ingresos y Egresos de Sangre y sus Componentes y Enfermedades Transmisibles por Transfusión, se determinó la frecuencia de reactividad repetida para HBsAg de los años 1999 a 2008 para las unidades de sangre obtenidas en México, este periodo fue seleccionado a fin de observar la disminución en la frecuencia del AgsHB en los donantes. Para el año 2008, año en el que la información recabada llegó al 95%, se analizó la frecuencia

Cuadro I. Frecuencia de reactividad repetida para VHB en México en el periodo 1999-2008.

Año	Unidades estudiadas a nivel nacional	Unidades RR	Frecuencia HBsAg
1999	1,160,663	5,629	0.48
2000	1,185,774	5,375	0.45
2001	1,179,951	4,964	0.42
2002	1,303,759	4,407	0.34
2003	1,249,480	4,586	0.37
2004	1,289,428	3,642	0.28
2005	1,312,231	2,950	0.22
2006	1,363,516	2,790	0.20
2007	1,440,192	2,705	0.19
2008	1,552,792	2,892	0.19

Cuadro II. Frecuencia de reactividad repetida para VHB en los estados de la República Mexicana en el año 2008.

<i>Estado</i>	<i>Unidades estudiadas</i>	<i>Unidades RR</i>	<i>Frecuencia HBsAg</i>
Aguascalientes	29,077	36	0.12
Baja California	47,329	67	0.14
Baja California Sur	10,360	20	0.19
Campeche	10,453	144	1.38
Coahuila	42,834	65	0.15
Colima	10,723	15	0.14
Chiapas	31,926	74	0.23
Chihuahua	51,595	77	0.15
Distrito Federal	374,032	861	0.23
Durango	25,851	31	0.12
Estado de México	94,020	151	0.16
Guanajuato	51,474	56	0.11
Guerrero	27,168	57	0.21
Hidalgo	24,908	49	0.20
Jalisco	116,321	189	0.16
Michoacán	48,706	57	0.12
Morelos	24,595	54	0.22
Nayarit	15,630	20	0.13
Nuevo León	96,557	185	0.19
Oaxaca	24,111	6	0.02
Puebla	66,453	92	0.14
Querétaro	18,925	31	0.16
Quintana Roo	16,080	27	0.17
San Luis Potosí	23,137	31	0.13
Sinaloa	20,852	24	0.12
Sonora	37,478	84	0.22
Tabasco	38,699	90	0.23
Tamaulipas	28,577	70	0.24
Tlaxcala	12,292	4	0.03
Veracruz	78,340	177	0.23
Yucatán	36,050	41	0.11
Zacatecas	18,239	7	0.04

de reactividad repetida para HBsAg en las unidades de sangre obtenidas por cada uno de los estados de la República Mexicana.

RESULTADOS

De un total de 756 muestras analizadas para la prueba de neutralización de HBsAg (Vitros® Ortho Clinical Diagnostics, Amersham, U.K.), se encontró que 442 (58.40%) resultaron positivas, 30 (4%) tuvieron un resultado indeterminado y 284 (37.60%) fueron negativas.

En cuanto a la frecuencia de reactividad repetida para HBsAg de los años 1999 a 2008, ésta se muestra en el *cuadro I*.

El *cuadro II* resume la frecuencia de reactividad repetida para HBsAg en las unidades de sangre obtenidas por cada uno de los estados de la República Mexicana.

DISCUSIÓN

La prevalencia de infección por VHB en donadores de sangre tiene una distribución heterogénea, esto debido a la propia prevalencia mundial, siendo mayor en países asiáticos y africanos.⁴ En México, el método inmunoenzimático de tercera generación se emplea actualmente en la mayoría de los bancos de sangre para la determinación de HBsAg;⁸ sin embargo, el riesgo residual de transmisión de VHB no es totalmente eliminado, ya que pueden obtenerse resultados negativos durante la primera fase de la enfermedad, en donde se tienen niveles muy bajos de HBsAg. En este caso, el riesgo residual estimado para VHB es de 1:3,185, con una sensibilidad y especificidad promedio para las pruebas inmunoenzimáticas empleadas para el tamizaje de 90.9 y 99.99%, respectivamente.⁹

Se observa que el número de resultados falsos positivos es alto, ya que de las 756 muestras analizadas, 284 (37.60%) fueron negativas, lo que representa el injustificado desecho de más de la tercera parte de las unidades de sangre, lo cual repercute en pérdidas económicas para las instituciones de salud y hace evidente la necesidad de llevar a cabo acciones de capacitación del personal responsable de la realización de las pruebas de tamizaje, así como contar con reactivos y técnicas estandarizados y validados para uso en bancos de sangre.

La existencia de variantes del HBsAg, debidas a mutaciones en uno o varios sitios del determinante «a», causa dificultades durante la realización de la prueba de tamizaje.¹⁰ Es importante recordar que algunas pruebas para determinar la presencia de HBsAg dan resultados falsos negativos debido a que no pueden detectar mutaciones en la región inmunodominante del determinante «a», un ejemplo de ello es cuando ocurre la sustitución de treonina a leucina, en la posición 143 o 145. Se ha observado también que existen resultados falsos negativos, en donde existen múltiples sustituciones de aminoácidos entre las posiciones 105 y 164.¹¹ En el último envío del control de calidad externo en serología de la Red Nacional de Laboratorios de Banco de Sangre, se obtuvieron 42 resultados falsos negativos, los cuales representan un 11% del total de resultados recibidos.⁸

La detección de mutantes de HBsAg está influenciada por el formato de las pruebas de tamizaje y por los sitios de unión de los anticuerpos monoclonales. Las pruebas con combinaciones de diferentes anticuerpos, monoclonales y/o policlonales son menos susceptibles a los cambios en los aminoácidos en el determinante «a»,¹¹ por lo que pueden ser de mayor utilidad en el tamizaje de donadores de sangre. Por lo anterior, algunos países como Estados Unidos y Japón, han implementado como política las pruebas de detección anti-core del virus de la hepatitis B (anti-HBc). La asociación entre HBsAg negativos, anti-HBc positivo y transmisión del VHB por transfusión, se ha señalado en varios informes de casos; sin embargo, un efecto secundario indeseable en la implementación de la detección de anti-HBc, ha sido diferir de manera indefinida a los donadores con anti-HBc falso positivo, esto derivado de la baja especificidad de los ensayos y la falta de una prueba confirmatoria.¹²

Cuando existe un resultado HBsAg positivo y anti-HBc positivo en el donador, esto es una indicación de infección por VHB.¹² Cuando sólo el resultado anti-HBc es positivo, se trata de un individuo que

fue infectado por el VHB en el pasado y ha resuelto la infección o puede tratarse en todo caso de un periodo de ventana, por lo que son necesarios estudios adicionales para aclarar con precisión la situación exacta del donador.¹³

En México se puede observar una disminución de casi el 50% en la prevalencia de unidades repetidamente reactivas a HBsAg, del año 1999 al año 2008; lo anterior posiblemente debido a mejores criterios de selección del donador por parte de los médicos en los bancos de sangre y, por otro lado, a la actual cobertura que tiene el Sistema Nacional de Salud en la vacunación contra el VHB.

En relación a la prevalencia de HBsAg en los estados, es claro que Campeche enfrentó en 2008 la situación más crítica con una cifra de 1.38; dicha prevalencia fue 69 veces la reportada en el estado de Oaxaca, que tuvo la cifra más baja (0.02) y casi seis veces la de la entidad que le siguió en magnitud (Tamaulipas con 0.024); en tanto que el resto de los estados se concentraron por debajo de 1.0, no obstante lo anterior, México, con una frecuencia de HBsAg promedio de 0.19, se encuentra muy por debajo de países como Brasil, Honduras, Paraguay y Perú, que tienen prevalencias de 0.48, 0.43, 0.49 y 0.49, respectivamente.¹⁴

Recientemente, los ensayos de detección de VHB mediante amplificación de ácidos nucleicos, ya sea analizando muestras de forma individual o en mini-mezclas, ofrecen la posibilidad de disminuir el tiempo en que la infección puede ser detectada (periodo de ventana); sin embargo, la limitante en la implementación de esta técnica es su elevado costo y la necesidad de contar con personal altamente calificado y equipo e instalaciones especializadas,¹⁵ por lo que su empleo en los bancos de sangre en México para el tamizaje de VHB requiere de un análisis costo-beneficio, ya que la cobertura en vacunación y el filtro clínico de evaluación de los donadores en cada banco de sangre ha demostrado ser eficiente hasta hoy día.¹⁶

BIBLIOGRAFÍA

1. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733-1745.
2. Zuckerman JN, Zuckerman AJ. Current topics in hepatitis B. *J Infect* 2000; 41: 130-136.
3. CDC (Centers for Disease Control). FAQs for Health Professionals. Hepatitis B. Disponible en: <http://www.cdc.gov/hepatitis/HBV/HBVfaq.htm#overview>. Último acceso el 20 de Julio de 2009.
4. WHO (World Health Organization). Introduction of hepatitis B vaccine into childhood immunization services. Manage-

- ment guidelines, including information for health workers and parents. 2001. p. 4-5.
5. Ropero AM, Danovara HC, Andrus JK. Progress in vaccination against hepatitis B in the Americas. *J Clin Virol* 2005; 34 (suppl 2): S14-S19.
 6. Aiba N, Nishimura H, Arakawa Y, Abe K. Complete nucleotide sequence and phylogenetic analyses of hepatitis B virus isolated from two pileated gibbons. *Virus Genes* 2003; 27: 219-226.
 7. Campos RH, Mbayed VA, Pineiro y Leone FG. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Latin America. *J Clin Virol* 2005; 34 (suppl 2): S8-S13.
 8. Secretaría de Salud. Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea. Reporte de resultados del control de calidad externo en serología de la Red Nacional de Laboratorios de Banco de Sangre. México: Secretaría de Salud; 2008. p. 1-10.
 9. Vázquez-Flores JA. La seguridad de las reservas sanguíneas en la República Mexicana. *Rev Invest Clin* 2006; 58(2): 101-108.
 10. Levicnik SS. Hepatitis B surface antigen escape mutant in first time blood donor potentially missed by a routine screening assay. *Clin Lab* 2004; 50: 49-51.
 11. Gerlich W. Diagnostic problems caused by HBsAg mutants: a consensus report o fan expert meeting. *Intervirology* 2004; 47: 310-313.
 12. Kleinman et al. Frequency of HBV DNA detection in US blood donors testing positive for the presence of anti-HBc: Implications for transfusion transmission and donor screening. *Transfusion* 2003; 43: 696-704.
 13. Lopez L, Lopez P, Arago A, Rodriguez I, Lopez J. Risk factors for hepatitis B and C in multi-transfused patients in Uruguay. *J Clin Virol* 2005; 34 (suppl 2): S69-S74.
 14. Organización Panamericana de la Salud. Suministro de Sangre para Transfusiones en los Países del Caribe y Latinoamérica en 2006 y 2007: Avance desde 2005 del Plan Regional de Seguridad Transfusional. Washington: OPS; 2009. p. 50.
 15. Alvarez do Barrio, González DR, Hernandez SJM, Oyonarte GS. Residual risk of transfusion-transmitted viral infections in Spain, 1997-2002, and impact of nucleic acid testing. *Euro Surveill* 2005; 10(2): 20-22.
 16. Marín y López RA. Hepatitis C seroprevalence in accepted *versus* deferred blood-donor candidates evaluated by medical history and self-exclusion form. *Transfusion* 2004; 44: 1344-1349.

Correspondencia:

QFI. José Antonio Arroyo-Pérez
Othón de Mendizábal 195
Col. Zacatenco
07360 México, D.F.
E-mail: arroyo.qfi@gmail.com