

# FRECUENCIA DE MARCADORES SEROLÓGICOS DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN SUJETOS FALLECIDOS EN UN HOSPITAL CLASE A DE SAN JOSÉ

Enrique San Gil<sup>1</sup>  
Leonardo Mata<sup>1</sup>

## RESUMEN

**Objetivo:** Conocer la frecuencia de tres marcadores serológicos del virus de la hepatitis B (VHB): antígeno de superficie (HBsAg), anticuerpos anti-antígeno de superficie (anti-HBs) y anticuerpos totales al antígeno central (anti-HBc) en una población de adultos fallecidos en un hospital general.

**Material y Métodos:** Mediante las técnicas de ELISA y RIA se hizo determinación de la presencia de tres marcadores del VHB en el suero de 336 pacientes fallecidos.

**Resultados:** Se encontró HBsAg en el 2,4% de los casos; anticuerpos anti-HBs en el 29,8%; y anti-HBc en el 31,8%.

**Conclusiones:** La frecuencia de los tres marcadores mencionados fue más alta en esta casuística, que en otras de personas vivas del país descritas por otros autores(1-3). Los autores no pudieron ubicar investigaciones similares a ésta, en personas hospitalizadas que mueren en nosocomios. Este estudio sugiere que la infección con HBV es más frecuente en la población hospitalizada que muere en el hospital, que en la población general (3). (Rev. Cost. de C. Méd. 1998-19 (3-4): 188-193)

**Palabras claves:** Marcadores serológicos, Hepatitis B, Decesos hospitalarios, Costa Rica.

## ABSTRACT

**Objective:** To determine the frequency of three serological markers of Hepatitis B virus (HBV) in a series of corpses in a Class A general hospital of Costa Rica.

**Material and Methods:** Using ELISA and RIA methods, three serological markers of HBV were investigated in the serum of the corpses.

**Results:** HBsAg was found in 2.4% of the deceased, anti-HBs in 29.8%; and anti-HBc in 31.8%.

**Conclusions:** The frequency of the markers studied was relatively high in this study, in comparison with rates in blood donors and other population groups in the country. Similar studies of hospitalized deceased persons were not found in the world literature. The present study suggests that infection with HBV is more common in nosocomial populations.

## INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es un problema mundial; el 66% de la población del mundo vive en zonas donde el nivel de infección es elevado. Más de 2000 millones de personas saben que tienen o han tenido una infección por el VHB y 350 millones de personas son portadoras crónicas del virus(4) en tanto aparecen 2,5 millones de nuevas infecciones de ese virus por año(5). El VHB es una causa importante de hepatitis aguda y crónica y de cirrosis hepática, y puede ser la causa de hasta el 80% del carcinoma hepatocelular, que es el cáncer más importante en varias regiones

1 Sección de Infección-Nutrición, Instituto de Investigaciones en Salud (INISA), Universidad de Costa Rica.

del mundo(10, 11). El VHB ocupa el segundo lugar después del tabaco; entre los carcinógenos identificados en el humano(6, 7). Sólo en los Estados Unidos se calcula que hay cerca de 1.25 millones de portadores crónicos del VHB(6).

La infección con VHB constituye la causa principal de enfermedad hepática y genera una gran carga económica en los servicios de salud de países industrializados y en desarrollo. En éstos, la prevalencia global de portadores oscila entre 5 y 20%(8, 9).

Aunque el VHB fue reconocido inicialmente como un agente transmitido por transfusiones o punzadas con agujas recicladas y otros materiales contaminados con sangre, desde la década de 1970 se reconoció que la mayoría de las infecciones se adquieren por contacto sexual(12, 13).

La infección con el VHB (familia Hepadnaviridae) se refleja en sus marcadores serológicos: antígeno de superficie (HBsAg), anticuerpos anti-antígeno de superficie (anti-HBs), antígeno central (HBcAg), anticuerpos anti-antígeno central (anti-HBc), antígeno e (HBeAg), anticuerpos anti-antígeno e (anti-HBe) y ADN viral(14).

La presencia del HBeAg denota síntesis viral activa y por lo tanto alta infectividad. Los anticuerpos anti-e, que reflejan una baja tasa de infectividad, aparecen en la fase integrada de la infección, cuando el ADN del virus forma parte del material genético de las células huésped(15, 16). Los anticuerpos anti-HBc totales se presentan en casi todos los casos de hepatitis crónica. Los anticuerpos anti-HBc de forma 7-8S, tipo IgM predominan en la infección crónica, mientras que los de forma 19S predominan en la hepatitis aguda(8, 24, 25). La persistencia del HBsAg en sangre, durante seis meses o más, después de su detección inicial, permite el diagnóstico de laboratorio definitivo del proceso crónico. La presencia del marcador, sin alteración de transaminasas ni otros signos sugestivos de inflamación hepática,

caracteriza al "estado de portador crónico sano"(15, 17). Los títulos bajos de IgG anti-HBc y de anti-HBs indican una infección vieja de VHB. Los títulos altos de IgG anti-HBc sin anti-HBs denotan una infección viral persistente(8).

El presente estudio tuvo como objetivo conocer la frecuencia y varias características de la infección con el VHB en una población de adultos recién fallecidos en un hospital Clase A de San José. No conocemos estudios similares en Costa Rica; por lo que se deseaba conocer si la infección con este virus en esta población tenía características similares o no con respecto a otros grupos de población estudiados en el país.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 1083 óbitos acaecidos en el lapso de dieciocho meses en el Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia, que representan casi todos los adultos fallecidos de junio de 1993 a diciembre de 1994. De esta serie se seleccionaron al azar 336 casos que son el objeto de este informe. La incorporación de casos se hizo en la morgue del Servicio de Patología. Para cada caso se consignó, en un formulario precodificado el número del expediente, lugar de residencia de la persona, sexo, edad, estado civil, ocupación, y causas de muerte. No se registró el nombre de la persona. Además, se anotó si había antecedentes de hepatitis, manifestaciones clínicas de esa infección, y los resultados de pruebas de función hepática durante la hospitalización. Además, se consignó si el individuo había recibido transfusiones de sangre o de hemoderivados.

Los óbitos fueron transportados poco tiempo después del fallecimiento, al Servicio de Patología del hospital. Ahí, se recolectó de cada cadáver una muestra de sangre de la vena yugular externa, previa limpieza de la piel con agua, jabón líquido y alcohol de 70%. La sangre fue centrifugada a 2.200xg y

a 4°C durante diez minutos. Los sueros fueron alicuotados en viales de una dracma, y almacenados a -70°C. Para medir los marcadores serológicos del VHB se utilizó la técnica del ensayo inmunoenzimático (ELISA)(14, 15, 17) empleando estuches Abbott para HBsAg (AUSZYME), anti-HBs (AUSAB) y anti-HBc (CORZYME). La lectura de las reacciones se hizo en un espectrofotómetro Abbott (Quantum II™). Los sueros reactivos al antígeno de superficie en ELISA fueron analizados por radio-inmunoensayo (RIA)(14, 23).

Los datos fueron analizados utilizando el programa "Statistical Package for the Social Sciences". Se empleó la prueba exacta de Fisher para establecer significación estadística.

## RESULTADOS

De los 336 decesos, 186 (55,3%) eran hombres y 150 (44,6%) mujeres ( $p>0.05$ ). Los sueros de 12 óbitos (3,6%) fueron reactivos al HBsAg por ELISA, 100 (29,8%) mostraron anticuerpos anti-HBs y 107 (31,8%) anticuerpos anti-HBc (Cuadro 1). Cuatro de los 12 casos HBsAg-reactivos por ELISA, fueron negativos por RIA, lo que, de

aceptarse este criterio más rígido, reduce la frecuencia de HBsAg a 2,4%.

No se encontró ningún caso con HBsAg y anti-HBs simultáneamente; en dos casos (0,6%), se encontraron los tres marcadores y en otros dos (0,6%) había HBsAg y anti-HBc. Solo en cuatro casos (1,2%) se presentó HBsAg como único marcador; veintiséis (7,7%) tenían solo anti-HBs; treinta y dos (9,5%) solo anti-HBc; setenta y uno (21,1%) tenían anti-HBs y anti-HBc; y en 137 (40,8%) se halló uno o varios marcadores. Ciento noventa y nueve (59,2%) sueros de los 336 óbitos no tenían ninguno de los tres marcadores (Cuadro 2).

No se observó diferencia significativa en la frecuencia de los marcadores según la edad, estado civil u ocupación, ni tampoco de acuerdo al antecedente de haber recibido transfusión de sangre o hemoderivados ( $p>0.05$ ).

En 69% de los casos con uno o más marcadores serológicos del VHB no había historia sugestiva de hepatitis. Pero en el 82% de los casos con algún marcador del VHB se habían encontrado pruebas de función hepática alteradas; no obstante, no hubo diferencia con lo observado en la población sin marcadores al virus.

**CUADRO 1**  
**FRECUENCIA DE MARCADORES DEL VHB\*, SEGÚN EDAD, 335\***  
**SUJETOS FALLECIDOS EN EL HOSPITAL DR. R. A. CALDERÓN GUARDIA**

Edad (años)	N	HBsAg	anti-HBs	anti-HBc
< 25	19	1 (5,3)**	5 (26,3)	4 (21,1)
25-44	46	1 (2,2)	10 (21,7)	12 (26,1)
45-64	88	2 (2,3)	23 (26,1)	23 (26,1)
> 65	182	4 (2,2)	62 (34,1)	67 (36,8)
Total	335	8 (2,4)	100 (29,9)	106 (31,6)

\* En un caso no se consignó la edad

\*\* Número (%)

**CUADRO 2**  
**ASOCIACIÓN DE TRES MARCADORES DEL VHB EN**  
**336 SUJETOS FALLECIDOS EN EL**  
**HOSPITAL DR. R.A. CALDERÓN GUARDIA**

HBsAg	anti-HBs	anti-HBc	Total	% relativo
+	+	-	0	0
+	+	+	2	0,6
+	-	+	2	0,6
+	-	-	4	1,2
-	+	-	26	7,7
-	-	+	32	9,5
-	+	+	71	21,1
-	-	-	199	59,2

Prácticamente todos los pacientes fallecidos provenían de las áreas de atracción del Hospital Calderón Guardia que son el sector este de San José, y las provincias de Cartago y Limón, lo que no permitió hacer una proyección comparativa de la frecuencia de marcadores de hepatitis B a nivel nacional.

## DISCUSIÓN

Se encontró una frecuencia de 2,4% de HBsAg en la población de fallecidos, que es 7 a 9 veces mayor que la descrita en donadores de sangre en Costa Rica(1-3). La diferencia es lógica en tanto los decesos representan una población de mayor promedio de edad, y mayor riesgo de patología que la de los donadores, quienes en su gran mayoría son más jóvenes y están sanos.

Muchas de las personas en estudio padecía de enfermedades crónicas, que generalmente las había llevado a la muerte. En contraste, los donadores de sangre, aunque no totalmente representativos de la población general, se aproximan más a ésta.

Se encontró una frecuencia de anti-HBs de 29.8%, un anticuerpo que resulta de la infección con el VHB en algún momento de

la vida, el cual deja inmunidad permanente al virus(8, 18).

En cuatro casos (1,2%) con HBsAg como único marcador, no se pudo establecer con precisión si había ocurrido un proceso agudo o crónico de la virosis, ya que no se consignaron datos de la evolución del posible proceso infeccioso por el VHB. Se sabe que en el 5% de los pacientes con hepatitis resuelta, no crónica, puede aparecer sin anticuerpos anti-HBs(18). Dos sujetos (0,6%) mostraron los tres marcadores del VHB, una situación que puede ocurrir cuando empieza a desaparecer el HBsAg y hay síntesis de anti-HBs; no obstante, lo usual es que el HBsAg no se detecte cuando aparece el anti-HBs, por lo que el anti-HBc es el único marcador normalmente presente en ese período(8).

En la casuística de óbitos no se encontró ningún caso con HBsAg y anti-HBs simultáneamente. En ausencia de anti-HBc, la presencia simultánea de estos marcadores puede ocurrir en el 20% y 40% de los portadores crónicos(19), por lo que el anticuerpo anti-HBs no excluye la posibilidad de que el proceso haya persistido.

El marcador anti-HBc siempre está presente cuando aparece el cuadro agudo de

hepatitis(19, 20). En el presente estudio este marcador fue hallado en 106 óbitos (31.8%), lo que sugiere que casi la tercera parte de la población estudiada había estado expuesta y fue infectada por el virus. Sin embargo, los datos no permiten establecer si la infección era aguda o crónica, ya que no se hizo determinación de anticuerpos anti-HBc en IgM, en tanto los anticuerpos totales anti-HBc persisten en portadores crónicos(21). Los anti-HBc en IgM o totales son detectables cuando desaparece el HBsAg y aun no ha aparecido el anti-HBs(21). Este marcador se halló en ausencia de otros en 32 casos (9%), lo que puede ocurrir en infecciones agudas, que cursan con un período de ventana muy prolongado. El fenómeno se presenta cuando no es detectable el HBsAg y todavía no aparece el anti-HBs. También puede observarse en portadores crónicos, incluso cirróticos cuando han perdido su HBsAg, y aparecen los anti-HBs, hasta años después de la infección. El anti-HBc también puede presentarse solo, cuando hay niveles no detectables de HBsAg en el suero(22). En estos casos se ha encontrado HBsAg, antígeno central del VHB (HBcAg) en tejido hepático y ADN viral en el suero(22). En el presente estudio no se consideró necesario hacer determinación de anti-HBc en IgM para establecer si la infección era aguda o crónica, obviamente porque la población era de fallecidos.

Tomando en cuenta que se sabe que la gran mayoría de las infecciones con VHB son asintomáticas por un lado, y por otro, que los grupos de población de alto riesgo son también conocidos, se recomienda implementar un programa de tamizaje serológico y de vacunación de las poblaciones con mayor riesgo. Este planteamiento es urgente, dada la emergencia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que interacciona con el VHB en forma sinérgica.

## AGRADECIMIENTO

Este estudio recibió apoyo financiero de la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica (Proyecto No.742-90-026) y del Consejo Nacional para Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICIT). (Contingente 93-0463-BID, 286-Rc).

Se deja constancia de agradecimiento por el apoyo recibido del Dr. León Troper (q.d.D.g) y del personal del Servicio de Patología del Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia. Agradecemos a la Dra. Sar Rodríguez del INCIENSA, la ejecución de las pruebas de RIA para detección de antígeno de superficie, y a la señora Marta Solís y al señor Gerson González por su apoyo laboratorial.

## REFERENCIAS

1. Fuentes L, Gutiérrez A, Somogyi T. Investigación por virus de la hepatitis B y citomegalovirus en donadores de sangre. *Rev Cost Cienc Med* 1987; 8:61-64.
2. Rodríguez M, Carboni L, Greenwood G. Detección de antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) en donadores de sangre del Hospital México. *Acta Méd Cost* 1996; 38:31-32.
3. Salom I, Román S, Macaya G, Fonseca J, Brenes F, Mora C, Martén A. Revisión retrospectiva de la prevalencia del virus de la hepatitis B (VHB) en varios grupos de población. *Rev Biol Trop* 1990; 38:83-86.
4. Informe sobre la salud en el mundo 1998. La vida en el siglo XXI: Una perspectiva para todos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1998.
5. Las condiciones de Salud en las Américas. 11 ed., Washington DC: Organización Panamericana de la Salud, 1994:194.
6. Alter M.J., Mast E.E. The epidemiology of viral hepatitis in the United States. *Gastroenterology Clinics of North America* 1994; 23:437-455.

7. Benenson AS. Hepatitis vírica B. El control de las enfermedades transmisibles en el hombre. 15 ed., Washington DC: American Public Health Association, Inc., 1992:266-274.
8. Sjogren MH. Serologic diagnosis of viral hepatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1994; 23:457-477.
9. Yeoh EK. Hepatitis B virus infection in children. *Vaccine* 1990; 8:S29-S30.
10. Krugman S. Hepatitis B: clinical evolution and late sequelae. En Villarejos VM. *Viral Hepatitis and AIDS*. San José: Trejos Hnos., 1987:205-211.
11. Maynard JE. Hepatitis B: global importance and need for control. *Vaccine* 1990; 8:S18-S20.
12. Piot P, Goilav C, Kegels E. Hepatitis B: transmission by sexual contact and needle sharing. *Vaccine* 1990; 8:S37-S43.
13. Rosenblum LS, Hadler SC, Castro KG, Lieb S, Jaffe HW and the Belle Glade Study Group. Heterosexual transmission of hepatitis B virus in Belle Glade, Florida. *J Infect Dis* 1990; 161:407-411.
14. Yolken RH, Viscidi R. Enzyme immunoassay and radioimmunoassay. En Schmidt NJ, Emmons RW. *Diagnostic Procedures for Viral, Rickettsial and Chlamydial Infections*. 6 ed., Washington DC: American Public Health Association, Inc., 1989:157-178.
15. Wolters G, Kuijpers L, Kacaki J, Schuurs A. Solid-phase enzyme-immunoassay for detection of hepatitis B surface antigen. *J Clin Pathol* 1976; 29:873-879.
16. Hoofnagle JH, Seeff LB, Bales ZB. Serologic responses in hepatitis B. En: Vyas GN, Cohen SN, Schmid R: *Viral Hepatitis*. Philadelphia: Franklin Institute Press, 1978:219-242.
17. Kemeny DM. *A practical guide to ELISA*, Oxford: Pergamon Press, 1991:7-79.
18. Seeff LB, Beebe GW, Hoofnagle JH, Norman JE, Buskell-Vales Z, Waggoner JG. A serologic follow-up of the 1942 epidemic of the post-vaccinal hepatitis in the United States Army. *N Engl J Med* 1987, 316:965-970.
19. Hoofnagle JH, Alter JH. Chronic viral hepatitis. En: Vyas GN, Dienstag JL, Hoofnagle JH: *Viral Hepatitis and Liver Disease*. New York: Grune and Stratton, 1984:97-113.
20. Katchaki JN, Siem TH, Brouwer R, Brandt KH, Van Der Waart M. Detection and significance of anti-HBc in the blood bank; preliminary results of a controlled prospective study. *J Virol Methods* 1980; 2:119-125.
21. Sherlock S. *Chronic hepatitis in diseases of the liver and biliary system*, 8 ed, Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1989:339-371.
22. Morgan T, Redeker A, Yamada S. HBsAg clearance in chronic active hepatitis B: A possible cause of cryptogenic cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 31:700-704, 1986.
23. Ginsberg AL, Conrad ME, Bancroft WH, et al. Antibody to Australia antigen: detection with a simple radioimmune assay, incidence in military population, and role in the prevention of hepatitis B with gammaglobulin. *J Lab Clin Med*. 82(2):317-325, 1973.
24. Sjogren MH, Lemon SM. Low molecular weight IgM antibody to hepatitis B core antigen in chronic hepatitis B virus infection. *J Infect Dis* 148:445-451, 1983.
25. Sjogren MH, Hoofnagle JH. Immunoglobulin M antibody to hepatitis B core antigen in patients with chronic type B hepatitis. *Gastroenterology* 89:252-258, 1985.