

Prevalencia de hepatitis D en una población del Noreste de México y su relación con otros virus

Dra. Linda Elsa Muñoz Espinosa,* Dra. Ma. de Jesús Ibarra Salas*

* Unidad de Hígado. Facultad de Medicina y Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González». Universidad Autónoma de Nuevo León.
Correspondencia: Gonzalitos 235. Col. Mitras Centro. Monterrey, N. L., México. C.P. 64460. Tel. y Fax: (915) 347-61-80.

RESUMEN Antecedentes: En México existen escasos reportes donde se estudie la prevalencia de infección por virus D en portadores del Antígeno de Superficie del virus B. **Objetivo:** Estudiar la prevalencia de infección por virus D en pacientes del Hospital Universitario de la UANL. **Métodos:** Treinta y ocho pacientes con hepatitis aguda, 28 pacientes con hepatopatía crónica y 7 portadores asintomáticos. Los marcadores serológicos para el virus B, D y C se realizaron por el método ELISA (Abbott). **Resultados:** El anticuerpo total contra el virus D se detectó en 3 casos (4%), dos pacientes del sexo masculino presentaron hepatitis aguda, en ambos se diagnosticó coinfección con virus B y D aunque en el primero no se encontró el anticore IgM, este caso evolucionó hacia la cirrosis hepática en 13 meses, además tenía una probable infección concurrente por el virus C con anticuerpo positivo por ELISA de segunda generación, el segundo caso evolucionó hacia la mejoría. El tercer caso fue una enfermera también con coinfección por virus B y D con buena evolución. El anticuerpo contra el virus C se detectó en tres de 22 pacientes con hepatopatía crónica (13.6%), uno de ellos tenía hepatocarcinoma. **Conclusiones:** Nuestros resultados coinciden con la baja prevalencia de infección por virus D previamente reportada y pone de manifiesto por primera vez en México la infección concurrente por virus B-C y B-D-C.

Palabras clave: Prevalencia, hepatitis, hígado.

SUMMARY Background: There are few reports in Mexico on the prevalence of infection by virus D. **Objective:** The aim of the present study was to study the hepatitis D virus infection prevalence in patients entering to the University Hospital. **Methods:** Seventy three HBsAg positive patients sera were studied. There were 38 patients with acute hepatitis, 28 patients with chronic liver disease and 7 were asymptomatic HBsAg carriers. Serological markers for hepatitis viruses B, D and C were detected by means of ELISA test (Abbott). **Results:** Anti-HDV was detected in 3 cases (4%). The first two cases were men with acute hepatitis B. Both had a coinfection by viruses B and D, however IgM anticore could not be demonstrated in the first case, this patient developed hepatic cirrhosis within 13 months, in addition he had a concurrent infection by hepatitis C virus with a positive second generation ELISA antibody. The second case recovered from the acute hepatitis. The third case was a female nurse with acute hepatitis and a coinfection by viruses B and D who recovered from the acute attack. Antibody to hepatitis C was present in 3 out of 22 patients with chronic liver disease (13.6%), one of them having an hepatocellular carcinoma. **Conclusions:** Our results coincide with the previously reported low incidence of hepatitis D and represent the first report in Mexico of concurrent infections by viruses B-C and B-D-C.

Key words: Prevalence, hepatitis, liver.

INTRODUCCIÓN

El agente delta fue originalmente descubierto en Italia por Rizzetto en 1977, el cual ahora es conocido como virus de la hepatitis D (VHD).¹ Se ha descrito que el VHD es un virus hepatotrópico, defectuoso, ya que para expresarse y replicarse necesita la ayuda del virus de la hepatitis B (VHB). La infección por VHD se presenta

solamente en casos positivos para el antígeno de superficie del VHB (AgsVHB). La infección por VHB ocurre en dos formas: a) Coinfección cuando el sujeto se infecta simultáneamente con VHB/VHD y b) Sobreinfección cuando el sujeto es portador del AgsVHB y adquiere la infección por el VHD.²

La mayoría de los casos de coinfección por VHB/VHD tienen un buen pronóstico, similar al que ocurre con la

hepatitis B aguda, mientras que los portadores de AgsVHB que se sobreinfectan por VHD tienden a seguir un curso desfavorable, lo cual puede dar origen a una hepatitis crónica por VHD.^{3,4}

Debido a que la infección por VHB ocurre sólo en casos positivos para AgsVHB, las vías de transmisión del VHD son similares a las del VHB.⁵ Por esta causa, el VHD se detecta en áreas donde existe alta prevalencia de portadores del AgsVHB. Aunque la infección del VHD se encuentra extendida a nivel mundial, existen áreas de alta endemicidad, tales como el Medio Oriente, algunas áreas de África, la Cuenca del Mediterráneo y algunas áreas de Europa.^{6,7}

Además, se ha reportado que pacientes infectados con VHD se infectan con otros virus como el virus de la hepatitis C (VHC). En un estudio realizado en España por Buti y col. en donde estudian a 186 pacientes infectados con el VHD encuentran que el 62% de estos pacientes estaban infectados además con el VHC.⁸

En México, existen escasos reportes donde se estudie la prevalencia de infección por VHD en portadores del AgsVHB. Un estudio realizado en el estado de Nuevo León, reportó una frecuencia de 2.3% de infección por VHD en portadores del AgsVHB.⁹ El objetivo de este trabajo fue estudiar la prevalencia de infección por VHD en pacientes del Hospital Universitario de la UANL.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para este estudio, se seleccionaron 73 pacientes, ya sea que estuvieran internados en el Hospital Universitario o bien, que fueran referidos a la Unidad de Hígado, todos con sospecha de hepatitis. El criterio de selección para este estudio fue que los pacientes tuvieran AgsVHB positivo en suero. El grupo en general tenía un promedio de edad de 34 ± 17 años.

El grupo total de pacientes fue dividido de la siguiente manera: a) Treinta y ocho (23 hombres y 15 mujeres) con hepatitis aguda por VHB y un promedio de edad de 31 ± 14 años. b) Veintiocho (18 hombres y 10 mujeres) con hepatopatía crónica por VHB y un promedio de edad de 43 ± 19 años. En este grupo había dos pacientes con carcinoma hepatocelular. c) Siete (3 hombres y 4 mujeres) fueron portadores asintomáticos del AgsVHB con un promedio de edad de 20 ± 8 años.

A 22 de los 28 pacientes con hepatopatía crónica por VHB se les realizó la detección del anticuerpo total contra el VHC (Anti-VHC).

Pruebas serológicas:

Por el método ELISA (Laboratorios Abbott) se realizó la detección de los marcadores serológicos: AgsVHB, anticuerpo total contra el antígeno core (Anticore total), anticuerpo IgM contra el antígeno core (anticore IgM), sistema e (antígeno e -AgeVHB- y anticuerpo contra el antígeno e -Anti-AgeVHB-), anticuerpo total contra el antígeno D (Anti-VHD) y el Anti-VHC (segunda generación).

RESULTADOS

El Anti-VHD se detectó en tres casos del grupo total de pacientes, correspondiendo a un 4%. Los datos clínicos así como los marcadores séricos de estos tres casos positivos se muestran en el *cuadro 1*. En el caso 1, no se pudo determinar el tipo de infección por VHD, ya que el único marcador positivo fue el AgsVHB. Este paciente cursó con hepatitis aguda y en 13 meses desarrolló cirrosis hepática, ambos diagnósticos confirmados por biopsia. Esto nos hace sospechar que se trató de una coinfección. Cursaba con probable infección concurrente por el VHC (*Cuadro 1*). En 1986 se realizó la primera biopsia hepática y se encontró evidencia de infección por el VHB por inmunohistoquímica (IHQ) (*Cuadro 1*). En este paciente se realizó seguimiento de marcadores serológicos para VHB cada 6 meses y durante 6 años fueron negativos (AgsVHB y Anticore total), confirmado por AgcVHB negativo en biopsia al 4o. año de evolución. A los 6.5 años solamente el AgsVHB y Anticore total se positivizaron, con DNA-VHB por PCR negativo el anti-VHD y el anti-VHC fueron negativos a este tiempo (datos no mostrados en el *cuadro 1*). Durante la evolución, este paciente desarrolló hipertensión portal y 3 meses después de positivizarse los marcadores de VHB el paciente falleció con insuficiencia hepática terminal y sangrado de tubo digestivo alto.

El caso 2 cursaba con una coinfección VHB/VHD, no tuvo complicaciones. Además de los marcadores de hepatitis B aguda (AgsVHB y Anticore IgM), presentaba replicación alta del VHB (AgeVHB) y Anti-VHC negativo, tuvo mejoría en un mes. En este paciente no se realizó seguimiento de marcadores serológicos (*Cuadro 1*). En el caso 1 y 2 no se pudo establecer la forma de transmisión, ya que no tenían factores de riesgo para infectarse.

El caso 3 pertenecía a un grupo de alto riesgo, era enfermera de la Unidad de Hemodiálisis y tuvo accidentalmente un piquete con aguja contaminada por VHB,

CUADRO 1
PRESENTACIÓN Y EVOLUCIÓN CLÍNICA, SEROLÓGICA Y MARCADORES EN TEJIDO DE LOS 3 CASOS CON ANTI-VHD POSITIVO

Datos del paciente	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad (años)	32	20	25
Ocupación	Profesor	Estudiante de medicina	Enfermera
Transfusiones	No	No	No
Diagnóstico	Hepatitis B aguda colestásica	Hepatitis B aguda	Hepatitis B aguda
Complicaciones en relación a daño hepático	Cirrosis hepática	Ninguna	Ninguna
Tipo de infección	¿Coinfección?	Coinfección	Coinfección
Evolución	Desarrollo de hipertensión portal. Falleció	Mejoría	Mejoría
Marcadores séricos			
AgsVHB	Positivo	Positivo	Positivo
Anticore IgM	Negativo	Positivo	Positivo
Anticore total	Negativo	ND	ND
AgeVHB	Negativo	Positivo	Negativo
Anti-AgeVHB	Negativo	ND	Positivo
VIH	Negativo	ND	ND
Anti-VHC	Positivo	Negativo	Negativo
Marcadores en tejido			
AgsVHB	Negativo	ND	ND
AgcVHB	Positivo	ND	ND

cursó con una coinfección VHB/VHD, no presentó ninguna complicación y presentaba en suero marcadores para hepatitis B aguda y anti-AgeVHB. Esta paciente mostró una evolución clínica estable y se le realizó seguimiento de marcadores virales por 3 meses, tiempo en el cual desaparecieron los marcadores de hepatitis aguda (*Cuadro 1*).

El resto de los pacientes del grupo de hepatitis B aguda no presentaron complicaciones al ingreso. En 7 de estos pacientes se realizó seguimiento, sin reportarse complicaciones.

Del grupo de hepatitis crónica, 3 de 22 pacientes (13.6%) mostraron positividad para el Anti-VHC: 1 tenía hepatocarcinoma, 1 con hepatitis crónica activa y el 3o. (el paciente No. 1 mencionado arriba). Los 3 pacientes tenían replicación alta del VHB al momento de detectar el Anti-VHC positivo.

DISCUSIÓN

La infección por VHB ha constituido uno de los mayores problemas de Salud Pública en el mundo. Debido a la asociación que existe entre el VHB/VHD, el anti-VHD

se detecta donde existe alta prevalencia de portadores de AgsVHB.⁶ En este estudio confirmamos que la infección por VHD en pacientes portadores del VHB es baja en el Noreste de México, representando el 4%. Este estudio incluyó a pacientes con hepatitis aguda, hepatitis crónica y portadores asintomáticos. Los 3 casos en los que se detectó Anti-VHD positivo correspondieron a hepatitis aguda. En 2 de ellos pudo comprobarse una coinfección con ambos virus y en el tercero, aunque el Anticore IgM fue negativo, probablemente también se trató de una coinfección.

En el caso No. 1 de este trabajo, el único marcador del VHB que se encontró positivo fue el AgsVHB en la primera muestra de suero, mostró además AgcVHB en la primera biopsia hepática en 1986, comprobándose replicación alta del VHB solamente en esa determinación. Este paciente tenía además inicialmente infección por VHD y VHC. Probablemente la coinfección por los 3 virus explique porqué en este paciente tuvo una evolución tan rápida hacia la cirrosis hepática (13 meses), así como lo atípico de los marcadores séricos del VHB. Tanto el VHD¹¹ como el VHC¹² inhiben la replicación del VHB, asimismo, la replicación del VHD puede ser

inhibida por el VHC en pacientes portadores crónicos del VHB.¹³ En chimpancés portadores crónicos de virus B que se sobreinfectan con otros virus hepatotrópicos, se ha observado una reactivación de la enfermedad y supresión de la replicación del virus que originalmente infectaba.¹² Ni el anti-VHD ni el anti-VHC volvieron a detectarse a lo largo de 6.5 años de seguimiento, igualmente el DNA-VHB no se pudo demostrar en suero 6.5 años después del diagnóstico inicial. Es posible que el efecto de la inhibición viral que existe cuando hay infección concurrente por varios virus hepatotrópicos sea de larga duración, manifestándose aún varios años después del primer contacto.¹³

Es interesante hacer notar que 3 meses antes de fallecer este paciente, tuvo datos de reactivación de infección por VHB mostrando AgsVHB y Anticore total positivos; sin embargo, el DNA-VHB persistía negativo. En México desconocemos con qué frecuencia se presenta infección concurrente por virus hepatotrópicos.

Tanto el caso 2 como el 3 presentaron coinfección por VHB, el primero con replicación alta (AgeVHB) y el segundo con replicación baja (Anti-AgeVHB). Es posible que en etapas iniciales de la coinfección no se detecte la inhibición de la replicación del VHB ante la presencia del VHD^{11,14} y que posteriormente se haga manifiesta.

Se ha sugerido una interferencia recíproca entre VHB/VHC,¹⁵ nosotros no encontramos disminución de la replicación del VHB en presencia de infección por VHC.

También se ha reportado interferencia en la replicación del VHB en presencia del VIH.^{16,17} Solamente en un paciente se realizó la determinación de anti-VIH, la cual fue negativa.

En conclusión, la prevalencia de infección por VHD en un Hospital Universitario en Monterrey fue baja (4%), solamente detectamos casos con coinfección por VHB/VHD. Uno de los casos reportados tenía además infección concurrente por el VHC mostrando inhibición de la replicación del VHB y VHD, desarrollando cirrosis

hepática en un periodo de 13 meses y falleció 6.5 años después. Los otros 2 pacientes tuvieron una evolución satisfactoria.

REFERENCIAS

1. Rizzetto M, Canese MG, Arico S y cols. Immunofluorescence detection a new antigen-antibody system (d/anti/d) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut* 1977; 18: 997-1003.
2. Rizzetto M. The delta agent. *Hepatology*. 1983; 3: 729-737.
3. Jacobson IM, Dienstag JL. The delta hepatitis agent: viral hepatitis type D. *Gastroenterol* 1984; 80: 1614-1617.
4. Rizzetto M, Verme G. Delta hepatitis, present-status. *J Hepatol* 1985; 1: 187-193.
5. Zanetti AK, Ponzetto A, Forzani B, Hele C. Worldwide epidemiology and modes of transmission of Delta hepatitis. *Infection*, 1987; 15: 85-86.
6. Rizzetto M, Purcell RJ, Gerin JL. Epidemiology of HBV associated delta agent geographical distribution on anti-delta and prevalence in polytransfused HBsAg carriers. *Lancet* 1980; 7: 1215-1218.
7. Bonino F, Smedile A. Delta agent (type D) hepatitis. *Sem Liv Dis* 1986; 6: 28-33.
8. Buti M, Jardi R, Allende H, Rodríguez-Frías F, Esteban R, Guardia J. Historia natural de la hepatitis crónica delta. *Rev Gastroenterol Mex* 1994; 59 (Suppl 2): 120.
9. Ayala J, Casillas A, Romero MC. Frecuencia de marcadores del virus D en un hospital de especialidades. *Rev Gastroenterol Mex* 1989; 54: 83-86.
10. Brown JL, Carman WF, Thomas HC. The clinical significance of molecular variation within the hepatitis B virus genome. *Hepatology* 1992; 15: 144-148.
11. Morante AL, De la Cruz F, De Lope CR, Echevarría S, Rodríguez GM, Pons-Romero F. Hepatitis B virus replication in hepatitis B and D coinfection. *Liver* 1989; 9: 65-70.
12. Dienes HP, Purcell RH, Pooper H, Ponzetto A. The significance of infections with two types of viral hepatitis demonstrated by histologic features in chimpanzees. *J Hepatol* 1990; 10: 77-84.
13. Liaw YF, Hsui SY, Chien RN, Chen TJ, Sheen IS, Chu CM. Suppression of hepatitis delta virus by concurrent hepatitis C virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Prog Clin Biol Res* 1993; 382P: 229-234.
14. Genesca J, Jardi R, Buti M y cols. Hepatitis B virus replication in acute hepatitis B, acute hepatitis B virus-hepatitis delta virus coinfection and acute hepatitis delta superinfection. *Hepatology* 1987; 7: 569-572.
15. Alberti A, Pontisso P, Chemello L y cols. The interaction between hepatitis B virus and hepatitis C virus in acute and chronic liver disease. *J Hepatol* 1995; 22(Suppl 1): 38-41.
16. Krogsgaard K, Lindhardt BO, Nielsen JO y cols. The influence of HTLV-III infection on natural history of hepatitis B virus infection in male homosexual HBsAg carriers. *Hepatology* 1987; 7: 37-41.
17. Housset C, Pol S, Carnot F y cols. Interactions between human immunodeficiency virus-1, hepatitis delta virus and hepatitis B virus infections in 260 chronic carriers of hepatitis B virus. *Hepatology* 1992; 15: 578-583.