

42
24

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**"SEROPREVALENCIA EN UN GRUPO DE VARONES
HOMO Y BISEXUALES DE INFECCIONES POR
VIRUS VIH, HEPATITIS B Y C."**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO

P R E S E N T A :

ALEJANDRA MELENDEZ FELIX

ASESORES: M.V.Z. GERARDO CRUZ JIMENEZ
O.F.B. ANGELICA LOPEZ SOTELO

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JAIME KELLER TORRES
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLÁN
P R E S E N T E .

AT'NI: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:

"Sopraprevalencia en un grupo de varones homo y bisexuales de infecciones por virus VIH, Hepatitis B y C"

que presenta la pasante: Volández Félix Alejandra
con número de cuenta: 9056952-1 para obtener el TÍTULO de:
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
Cuatitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 11 de Octubre de 1995

PRESIDENTE	M.V.E. Gerardo Cruz Jiménez	<u>[Firma]</u>
VOCAL	Q.F.B. Idalia Avila Miyazawa	<u>[Firma]</u>
SECRETARIO	Q.B.P. Judith Martínez Zamitiz	<u>[Firma]</u>
PRIMER SUPLENTE	M. en C. Susana E. Mendoza Elvira	<u>[Firma]</u>
SEGUNDO SUPLENTE	Q.F.B. Patricia Campos Peón	<u>[Firma]</u>

**Como por cada nuevo amanecer....
hoy también doy las gracias.**

**Porque despierta la mente,
a una nueva experiencia.**

**Doy las gracias por haber sido elegida ;
por ser afortunada
de poder nutrirme de conocimiento.**

**A El doy las gracias
por hacerme nacer y merecer mis anhelos
a El, al hacedor de inteligencias
al que pone las cosas en su sitio
a quien nos da por herencia una mente
y mil retos para nutrirla.**

**Es a El a quién digo gracias
por hacer nacer en mí alrededor
mil apoyos.**

**Por lo que fui, soy y seré
GRACIAS, GRACIAS AL CREADOR.**

INDICE

CAPITULO I

INTRODUCCION

1.1 Resumen	5
1.2 Planteamiento del problema	6
1.3 Objetivos	7
1.4 Hipótesis	7

CAPITULO II

ANTECEDENTES

2.1 Generalidades de hepatitis	9
2.2 Virus de la hepatitis B	14
2.3 Virus de la hepatitis C	24
2.4 Generalidades de HIV	31
2.5 Virus de la inmunodeficiencia humana	32

CAPITULO III

PARTE EXPERIMENTAL

3.2 Material, reactivos y equipo	47
3.3 Metodología	50
3.1 Algoritmo general	51
3.4 Ensayos inmunoenzimáticos	52
3.4.1 Hepanostika HBsAg	52
3.4.2 CHIRON Anti-HCV	54
3.4.3 Genelavia Mixt Anti-HIV	55
3.4.4 CHIRON RIBA HCV	57
3.4.5 New Lav Blot HIV	60

CAPITULO IV

RESULTADOS Y ANALISIS

4.1 Resultados	64
4.2 Análisis de resultados	77

CAPITULO V

CONCLUSIONES	81
---------------------------	-----------

APENDICE	82
-----------------------	-----------

GLOSARIO	85
-----------------------	-----------

BIBLIOGRAFIA	86
---------------------------	-----------

CAPITULO I

INTRODUCCION.

1.1 Resumen

El objetivo fué conocer la seroprevalencia de la hepatitis B y C en relación con la presencia de HIV en un grupo de homosexuales y bisexuales masculinos y la presencia en el mismo de herpes y sífilis.

Se excluyó la transfusión sanguínea como factor de riesgo; éste estudio se realizó con 388 muestras séricas de 957 obtenidos del banco de sueros del Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (INDRE), dependencia de la Secretaría de Salud.

Tomando en cuenta el factor de exclusión y la ausencia de datos epidemiológicos en las encuestas de éstos casos, se descartaron las muestras que no cumplieran con éstos requisitos.

Dentro de los resultados obtenidos la asociación de alguna ETS en éstas muestras séricas fué del 85%, la mayoría de las muestras procesadas pertenecen al intervalo de edades de la población sexualmente activa, dentro del grado de escolaridad el mayor porcentaje lo ocupó el nivel profesional.

Se consideró como factores de riesgo para ésta población prostitución, uso de drogas IV, tatuajes y acupuntura. La práctica de la prostitución ocupa el porcentaje más alto de riesgo dentro del grupo.

En comparación con un trabajo anterior (19), los porcentajes de infección por HBV y HCV, son mayores en éste grupo, debido a los factores de riesgo expuestos.

1.2 Planteamiento del problema.

Las enfermedades de transmisión sexual (ETS) son comunes en la población y como parte de ellas las infecciones por los virus de la hepatitis B, C y HIV tienen una importancia relevante como causa de morbi-mortalidad en nuestro país, además de la íntima relación que existe entre ellas en cuanto a mecanismos de transmisión, medidas de prevención y falta de terapias eficaces para las enfermedades que producen. (10 y 12)

La transmisión sexual predispone a ciertos grupos de la población a mayor riesgo de adquirir la infección, como son los homo y bisexuales, los heterosexuales con múltiples parejas y las personas trabajadoras del sexo. (2 y 13)

Las manifestaciones clínicas en los homosexuales suelen presentar peculiaridades en comparación con las de los heterosexuales, principalmente por las vías sexuales utilizadas. Asimismo determinadas patologías son exclusivamente de éste grupo, como la transmisión sexual de patógenos entericos, patología conocida desde mediados de los 70 como Síndrome Gay Bowel.

Desde 1975 se sabe que las infecciones entericas afectan de forma epidémica a los homosexuales activos y que las actividades sexuales que practican más que la contaminación con material fecal, eran el modo de transmisión. Muchas de éstas infecciones eran ETS "clásicas", que no estaban reconocidas como productoras de enfermedad anorrectal, mientras que otros patógenos entericos parecían ser endémicos entre homosexuales.

Ciertas prácticas homosexuales como el coito anal y los contactos ororales directo e indirecto, incrementan los riesgos para éstas infecciones. Cabe recordar que determinadas infecciones, como SIDA, hepatitis B y NANB, inciden de manera particular en éste colectivo. Las nuevas pautas de conducta inducidas por el SIDA han hecho disminuir las tasas de éstas infecciones. Así, en los últimos tres años han disminuido los casos declarados de gonococia anorrectal en Estados Unidos y en el Reino Unido.

En la historia clínica deben recogerse los distintos hábitos sexuales, para establecer el nivel de riesgo de las distintas infecciones. (5 y 17)

Considerando que la infección por el HIV tiene una relación muy estrecha con la coexistencia de otros agentes productores de ETS y que además éstos cofactores pueden acelerar la presentación de SIDA o bien modificar la historia natural de las enfermedades que se presentan en el individuo HIV (+), como sucede con la sífilis y otras ETS, en las cuales se pueden inclusive acortar los períodos de incubación y modificar las presentaciones clínicas de la enfermedad, es importante establecer la relación que existe entre el HIV y otros agentes. Pese a que la hepatitis viral B y C, llega a ser una enfermedad que puede evolucionar a cronicidad en un individuo con una respuesta inmune normal, es evidente que la coinfección con HIV puede ser una combinación que deteriore la calidad de vida y que comprometa finalmente la vida del individuo. (1, 3 y 10)

1.3 OBJETIVOS

Objetivo general:

- Determinar la prevalencia existente en un grupo de varones homo y bisexuales de infecciones por virus HIV, hepatitis B y C.

Objetivos particulares:

- Establecer la asociación de infección por HCV , HBV y la infección por HIV.
- Investigar la existencia de factores de riesgo para la adquisición del HCV, HBV y HIV en el grupo estudiado.
- Establecer la transmisión sexual del HCV.

1.4 HIPOTESIS

Como consecuencia de los patrones de conducta en relación a los factores de riesgo (drogas Iv, tatuajes, acupuntura, prostitución) en la población estudiada, se espera obtener prevalencias significativas de infección por HIV, HBV y HCV, así como una asociación frecuente entre éstos.

CAPITULO II

ANTECEDENTES

2.1 GENERALIDADES DE HEPATITIS

Virus sistémicos y hepatotrópicos.

Dos grupos de virus precipitan la lesión hepatocelular. El primero incluye virus que afectan hígado e infectan otros tejidos orgánicos y producen infección sistémica. En este grupo se incluyen citomegalovirus (CMV), virus Epstein Barr, virus de herpes simple (VHS), de varicela zoster (VVZ) y, en menor grado, sarampión, rubeola y el virus coxsackie. La complicación hepática por ellos varía, suele ser de curación espontánea y se conocen pocos casos fulminantes. Los individuos inmunodeficientes tienen mayor riesgo de consecuencias importantes por las formas de lesión hepatocelular mediado por virus.

El segundo grupo de virus muestra una afinidad específica por hígado. Los virus hepatotrópicos residen y replican en el parénquima hepático causando varios grados de lesión hepatocelular progresivo con potencial de ser patología hepática crónica, entre ellos están VHA, HBV, HCV, VHD y VHE, pero en este trabajo se hablará únicamente de hepatitis B y C. (16 Y 22)

Evolución clínica de las hepatitis virales.

La evolución clínica sigue una secuencia predecible de fenómenos que se dividen en cuatro fases: incubación, preictérica, icterica y convalescencia. Durante esta fase inicial los pacientes pueden ser asintomáticos aunque muy infecciosos debido a los niveles elevados de replicación viral. La fase preictérica suele durar de cuatro días a dos semanas y consistir en síntomas inespecíficos. En la fase icterica se presenta con ictericia e hipocolia. Una vez que aparece la ictericia, el paciente suele experimentar menos síntomas constitucionales. La duración de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta su resolución total es muy variable, pero la mayoría de pacientes se recupera, de manera completa, en dos o tres semanas. En un porcentaje reducido de pacientes (menos de 5%), la fase aguda podría progresar hasta hepatitis viral fulminante con desarrollo de cuadro clínico de insuficiencia hepática que incluyen cambios en el estado mental, letargo, somnolencia y finalmente coma hepático.

El tejido lesionado se regenera, pero durante el proceso de curación ocurre cierta fibrosis, si ésta es extensa, podría reemplazar al tejido hepático normal y progresar a cirrosis. (16)

En el caso de hepatitis autoinmune se requiere una duración de síntomas usualmente 6 meses, junto con la elevación en suero de las transferasas, gama-globulina con el doble de sus valores normales.

Infección aguda.

La presentación clínica del HBV en niños es menos grave que en los adultos, e incluso puede ser asintomática. La enfermedad clínica aparece del 20-25% de los pacientes infectados por el HBV. La recuperación empieza a producirse cuando baja la fiebre y el paciente recupera el apetito (17)

Infección crónica.

La hepatitis crónica sólo se detecta por la presencia de niveles elevados de enzimas hepáticas en algunos análisis de sangre rutinario, aunque se pueden encontrar en niveles normales, pero evoluciona hacia cirrosis e insuficiencia hepática hasta en un 10 % de los casos; de cualquier forma, está presente el daño al hígado, la hipoalbuminemia y el tiempo de protrombina prolongado pueden presentarse. (17 y 24) Cuando el hígado se ha hecho cirrótico el daño es generalmente irreversible.

Los individuos infectados crónicamente son la principal fuente de diseminación del virus, y son susceptibles de sufrir la enfermedad fulminante si se produce una coinfección por el virus delta.(17 y 31)

Carcinoma hepatocelular primario (CHP)

La Organización Mundial de la Salud estima que el 80% de todos los casos de CHP podrían atribuirse a infecciones por el HBV. El CHP es habitualmente mortal y constituye una de las tres causas principales de muerte por cáncer en todo el mundo.

Se desconocen los mecanismos por los cuales el HBV inicia el CHP. El genoma del HBV está incluido en las células del CHP, que expresan los antígenos virales. La incapacidad del sistema inmune para resolver la infección durante una hepatitis crónica permite que permanezcan en el hígado células que albergan el genoma del HBV en su interior, hasta el momento posterior en el que ocurre el acontecimiento carcinogénico. El período de latencia entre la infección por HBV y el CHP puede oscilar entre 9 y 35 años.(17 y 32) (Ver cuadro No. 1)

Rasgos comparativos entre los virus de las hepatitis A, B, No-A No-B y Delta
(Cuadro No.1)

Rasgo	Hepatitis A	Hepatitis B	No-A No-B	Delta
Periodo de incubación	2 - 6 semanas (media 4 semanas)	4 - 26 semanas (media 13 semanas)	2 - 20 semanas	4- 8 semanas
Virus	ARN virus 27 nm	ADN virus 42 nm	Hepatitis C (ARN) y posiblemente otros	ARN virus incompleto
Instauración	Abrupta (variable)	Insidiosa (variable)	Insidiosa (variable)	Abrupta (variable)
Transmisión	Fecal - oral	Parenteral, sexual	Parenteral, sexual	Parenteral, sexual
Pronóstico	Leve	A veces grave (un 25 % de formas ictericas)	Normalmente subclinica	Co infección ocasionalmente grave Sobreinfección frecuentemente grave
Hepatitis fulminante	Rara	Muy rara (1% de las formas ictericas)	Extremadamente rara	Co infección ocasional
Síntomas	Fiebre, malestar, cefalea, anorexia, vómitos, ictericia (a menudo asintomática)	Como la A, pero entre un 10 y 20% de reacciones semejantes a enfermedad del suero	Como la A	Como la A
Posibles portadores	No	Si	Si	Si
Cronicidad	0 %	5-10 %	10-30 %	Co infección 2-5% Sobreinfección >90 %
Porcentaje asociado a transfusiones sanguíneas	Muy pequeño	5-10%	50%	Se da, a menudo desconocido
Serología	Anti-VHA fracción IgM fracción IgG	HBsAg, HBeAg Anti-HBs Anti-HBe fracción IgM fracción IgG Anti-HBe	En estudio	Anti-delta fracción IgM fracción IgG
Profilaxis	Inmunoglobulina	HBIG/ vacuna hepatitis B	Inmunoglobulina	Prevenir la B
Tasa de mortalidad	< 0.5%	1-2%	0.5-1%	Alta
Mecanismo de daño hepático	Respuesta de anticuerpos citotóxica	Citotoxicidad mediada por linf-T	Probablemente efecto directo citotóxico viral	Probablemente efecto directo hepatotóxico viral
Asociación con cirrosis	No	Si	Si	Si
Asociación con carcinoma	No	Si	No	No

(Cuadro tomado de la referencia número 8)

Características de laboratorio.

Las características clínicas solas son inespecíficas y para el diagnóstico diferencial se requieren las pruebas serológicas. El término "pruebas de función hepática" suele utilizarse para describir elevación de las enzimas hepáticas, pero es erróneo. El nivel de esas enzimas en suero no refleja la función hepática y no puede correlacionarse con la capacidad funcional del hígado. Sin embargo, se concluye que las enzimas hepáticas elevadas y, de manera más específica, las transaminasas séricas, alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST), agudas ó crónicas, representan cierto grado de la lesión hepatocelular en proceso, en la hepatitis aguda éstas enzimas se elevan de 10 a 20 veces sus niveles normales. De manera característica, ALT se eleva más en proporción con la AST. Es probable un aumento de la fosfatasa alcalina y la deshidrogenasa láctica pero en hepatitis su importancia diagnóstica no es mucha. Es frecuente un aumento de la bilirrubina, conjugada y no conjugada, que cause ictericia. La albúmina sérica y el tiempo de protrombina se utilizan como indicadores de la función sintética hepática. Una reducción precipitada de la albúmina sérica junto con la prolongación del tiempo de protrombina es un signo adverso y podría pronosticar un mal resultado. (16)

Tratamiento.

En la mayoría de los casos de la hepatitis viral, el tratamiento principal es de apoyo no requieren hospitalización y se les puede tratar con reducción de actividad, reposo adecuado y una hidratación y nutrición satisfactorias. Se debe evitar la exposición a otras hepatotoxinas potenciales que incluyen fármacos, alcohol y anestesia general. (38 y 52)

El tratamiento habitualmente es sintomático.

No existe tratamiento específico alguno contra la hepatitis B, aunque algunos estudios limitados sugieren que el interferón alfa 2b, el arabinósido de adenina, los corticosteroides la azatioprina, inmunostimulación con BCG, vacunación de levamisol, el uso de extractos de plantas tal como *Phyllanthus amarus*, solos o en combinación, podrían desempeñar un papel importante en el tratamiento de los distintos tipos de hepatitis crónicas activas. (17 y 35)

Generalmente se había aceptado a la globulina del suero inmune estándar (ISG) como dogma a mediados de 1970, aunque no tuviera ningún papel beneficioso en la prevención de la hepatitis B. (18)

Diferentes estudios han demostrado que una terapia a largo plazo de corticoesteroides es actualmente perjudicial para la hepatitis B crónica, así también su administración durante un período breve induce la exacerbación de la hepatitis B, el prettratamiento con glucocorticoides puede aumentar la replicación viral e incrementar la exposición de antígenos virales en la superficie de los hepatocitos infectados crónicamente. (24 y 35)

El arabinósido de adenina (Ara-A) y su derivado monofosfato (Ara-AMP), son potentes agentes antivirales que pueden transitoriamente disminuir los niveles de HBV en suero. La experiencia con Ara-AMP ha sugerido que los agentes virales pueden ser

efectivos si ellos fueran no tóxicos, no inmunosupresivos, y puedan ser administrados por un período prolongado. En el presente sin embargo, Ara-AMP ha sido retirado del uso humano en Estados Unidos por tener una alta incidencia de neurotoxicidad cuando se tomaban por más de un mes. En los casos crónicos el Interferón alfa 2b ha demostrado ser un medicamento útil capaz de detener los mecanismos que perpetúan el daño al hígado. Como sucede con cualquier tratamiento, algunos pacientes responden al medicamento mejor que otros, por lo que el éxito puede ser variable. Al parecer el interferón actúa suprimiendo la multiplicación del virus y ayudando a la respuesta inmune del cuerpo. (16, 24 y 35)

2.2 VIRUS DE LA HEPATITIS B

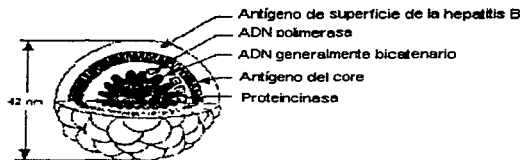
El virus de la hepatitis B (HBV) es el miembro más importante de la familia hepadnaviridae (virus análogos se han encontrado en marmotas, patos, ardillas de suelo y otros animales), una pequeña familia de virus ADN envueltos. Estos virus tienen un tropismo muy limitado, en cuanto a tejidos y en cuanto a huésped. El HBV infecta hígado y posiblemente el páncreas, pero sólo de seres humanos y de chimpancés. La escasa variedad de huéspedes y la incapacidad de crecimiento del HBV en cultivos celulares han impedido el estudio de su biología molecular. La hepatitis B es una causa importante de morbimortalidad en todo el mundo (8, 17 y 25)

2.2.1 ESTRUCTURA.

El virus de la hepatitis B es un virus ADN envuelto con algunas propiedades especiales. Su genoma viral está constituido por los genes S, P, C, y X. El gen C codifica para el principal polipéptido de la nucleocápside (HBcAg), así como para el polipéptido específico del HBeAg. El gen S que contiene a las regiones pre-S1 y pre-S2, codifica para los polipéptidos de la envoltura viral (HBsAg), la supresión en la región pre-S elimina las secuencias que codifican para los sitios de unión con las células T y B, y puede por eso deteriorar la respuesta del sistema inmune al HBV. El gen P el cual abarca las tres cuartas partes del genoma viral, codifica para un polipéptido básico, del que hay evidencia de que dicha proteína contiene la ADN polimerasa y el iniciador para la síntesis de la cadena negativa para el ADN. El pequeño gen X codifica para un polipéptido que puede aplicar la transcripción de ciertos genes virales. (29 y 33)

Su genoma contiene un ADN circular, parcialmente bicatenario, que codifica una transcriptasa inversa y se replica a través de un ARN intermediario. La nucleocápside del HBV incluye también un ADN polimerasa y una proteinquinasa rodeadas por un antígeno central (HBcAg) y por el antígeno de la hepatitis HBe, este se libera durante la replicación viral activa, relacionándose con un aumento en la infectividad. El antígeno HBe se encuentra en el mismo polipéptido que el antígeno HBc, y es uno de los principales constituyentes de la cápside. (17 y 24)

Estructura del virus de la hepatitis B .
Figura No.1



El virión que también recibe el nombre de partícula de Dane, tiene un diámetro de 42 nm. El suero de los individuos infectados muestra mucho más partículas virales incompletas que viriones propiamente dichos. Estas partículas pueden ser esféricas (de un diámetro de 22 nm) o filamentosas (de 22 nm de anchura y 100-300 nm de longitud). Los viriones son inusualmente estables, a pesar de tener envoltura. Resisten el éter, los pH reducidos, la congelación y temperaturas moderadamente altas, lo cual facilita su transmisión de un individuo al otro. El antígeno de superficie (HBsAg), originalmente denominado antígeno de Australia en 1960, se halla en la cubierta formando la proteína más predominante, y en la superficie de las partículas esféricas y filamentosas (8, 17 y 26). La presencia de este antígeno en sangre, sirve como marcador para determinar infección activa por HBV. (32) (Ver figura No. 1)

El HBsAg induce la aparición de una inmunidad protectora, su presencia en suero representa infección viral y está compuesto por lípidos y por siete o más polipeptidos.

Sus componentes principales son un polipéptido estructuralmente relacionado, el p25, y un glucopéptido, el p29. Estos polipéptidos contienen los determinantes específicos de grupo ("a") y de tipo ("d" o "y" y "w" o "r") del HBV. Las posibles combinaciones de estos antígenos dan lugar a ocho subtipos de HBV son útiles como marcadores epidemiológicos. (17, 18 y 31)

2.2.2 REPLICACION.

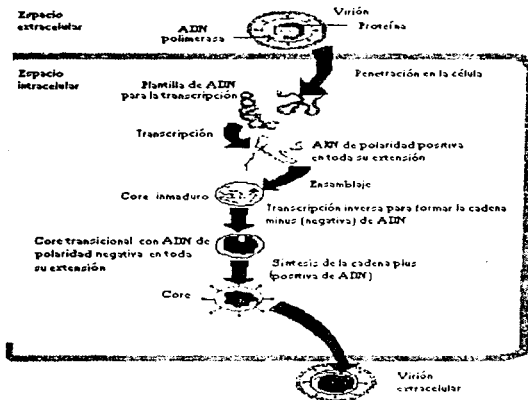
El HBV interactúa con receptores únicos que se hallan en el hígado y en pocos tejidos más, por no decir en ninguno. Generalmente se ha creído que la célula del parénquima hepático es el sitio único de producción del virus; pero actualmente existe evidencia, que implica al páncreas como otro sitio de replicación viral. (17 y 18).

La proteína de enlace del virus es parte del complejo HBsAg se une a la albúmina sérica de los humanos y de los chimpancés, y tal interacción puede dirigir el virus hasta el hígado. El producto del péptido pre-S1 es responsable de la unión del HBV al hepatocito; ésta proteína simula el receptor IgA del hepatocito, y puede penetrar las células a través de este sitio de unión. (17 y 33)

Cuando penetra en la célula, la nucleocápside y el genoma se trasladan al núcleo. La cadena parcial del genoma se completa para formar un círculo completo de ADN bicatenario y luego se transcribe en varios ARNm específicos por medio de las ARN polimerasas dependientes del ADN del huésped. Asimismo se sintetiza un ARNm de transcripción completa (3200 pares de bases) como plantilla para la replicación del genoma. (17 y 32)

Como ocurre con los retrovirus, el HBV emplea una transcriptasa inversa para sintetizar un ADN complementario (ADNc) a partir del ARN completo de polaridad positiva; no obstante, a diferencia de lo que sucede en los retrovirus, el ADNc es una cadena negativa del virión, en lugar de una forma intermediaria de integración del genoma, además no integra dentro del hospedero su DNA cromosómico, cuestión que es fundamental en los retrovirus, la integración en el caso del HBV puede ocurrir en asociación con infección persistente, la cual ocurre en un 10% de los casos de infección aguda por hepatitis B. (17 y 25) La plantilla del ARN y la polimerasa se encapsulan dentro de la nucleocápside, y la síntesis de la cadena negativa de ADN se lleva a cabo sobre una proteína situada también en el centro. El ARN se degrada a medida que se sintetiza el ADN. Posteriormente se sintetiza la cadena positiva de ADN a partir de la plantilla negativa, siempre que se disponga de sustratos. La cápside queda envuelta tan pronto como se forma dentro de las membranas que contienen el HBsAg, capturando en su interior genomas que contienen círculos de ADN y ARN de distinta longitud. También se han detectado formas lineales del genoma. La degradación continuada del resto del ARN en el virión produce un genoma parcialmente bicatenario de ADN. Es posible que el virión sea liberado del hepatocito a través de una vía de exocitosis, y no por lisis celular. (17 y 24 y 31) (Ver figura No. 2)

Ciclo replicativo del virus de la hepatitis B.
Figura No. 2



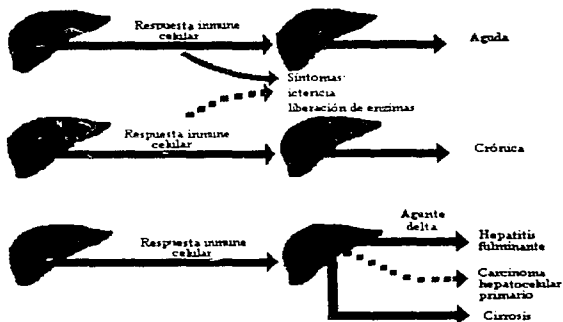
Además de replicarse, el genoma completo puede integrarse en el huésped. El HBsAg pero no otras proteínas, se detecta a menudo en el citoplasma de las células que contienen HBV integrado en su ADN. No se conoce el significado que puede tener éste ADN integrado en la replicación del virus, pero se ha observado en carcinomas hepatocelulares de seres humanos, marmotas y patos, después de la infección con el correspondiente virus de la hepatitis. (17)

Se observa infiltrado de células CD8 en el hígado, siendo ésto evidencia de la especificidad del HBV por las células Tc. (25)

2.2.3 PATOGENIA.

El HBV puede causar hepatitis agudas o crónicas, siendo la respuesta del sistema inmune de cada individuo el principal determinante de que aparezcan unas formas u otras.(17) Hasta la resolución de la infección, el virus se sigue multiplicando, observándose un alto título de HBsAg y de las partículas ya descritas en la sangre. La detección del componente HBsAg y del HBeAg del virión en sangre indica la existencia de infección activa. El daño hepático seguido de la infección por HBV es primariamente atribuible a la respuesta inmune celular contra el virus. La infección de HBV por si sola a los hepatocitos no es dañina; ésta infección en pacientes con inmunidad celular reducida (neonatos) tiende a ser asintomática. La infección del HBV es asociada con la superproducción (ocasionalmente masiva) de HBsAg, en algunos pacientes con infección aguda, simultáneamente sintetizan anti-HBsAg resultando una enfermedad de complejos inmunes manifestados por fiebre, comezón, artralgia y artritis, la glomerulonefritis es rara. (17 y 24) (Ver figura No. 3)

Patogenia de la infección por el virus de la hepatitis B
Figura No. 3



La replicación del virus no es citopática y continúa durante periodos de tiempo relativamente prolongados sin llegar a causar daño hepático (es decir, elevación de las enzimas hepáticas) o clínico. Durante éste tiempo, las copias del genoma del HBV se integran en la cromatina del hepatocito y permanecen allí latentes.

La inmunidad mediada por células y la inflamación son los responsables de la resolución de la infección y de la sintomatología. Se desconoce cual es el verdadero objetivo contra el que se dirige la acción de la respuesta inmunitaria celular, pero existe una proteína hepática (la proteína específica del hígado, o PEH) que provoca la reacción autoinmune. Los casos agudos, que cursan con ictericia y otros síntomas evidentes, suelen tener una duración corta, lo que indica una resolución eficaz. Los pacientes con hepatitis crónicas muestran generalmente síntomas iniciales leves. La producción de HBsAg persiste en los individuos con deficiencia de las células T, si bien estos sujetos suelen tener síntomas menos aparentes.

Dentro de las características histológicas de la hepatitis B aguda incluye degeneración eosinofílica de hepatocitos, la presencia de áreas focales de necrosis de los hepatocitos, especialmente los que rodean la vena centrolobulillar; infiltración linfocítica del parénquima y áreas portal, provocando un incremento en el volumen celular (17 y 24)

Los complejos inmunes formados por el HBsAg y su anticuerpo el anti-HBsAg, provocan lesiones debidas a mecanismos de hipersensibilidad, como vasculitis, artralgias, erupciones o nefropatías.

Los infiltrados inflamatorios se componen sobre todo de linfocitos. La resolución de la infección permite que el parénquima se regenere. Las infecciones fulminantes, la reactivación de infecciones crónicas o la coinfección por parte del virus delta pueden dar lugar a una lesión hepática permanente y a cirrosis. (28)

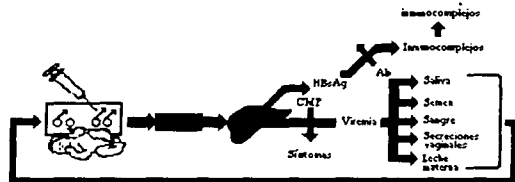
2.2.4 EPIDEMIOLOGIA.

La distribución geográfica varía, de manera amplia. Son más de 300,000 los infectados por HBV cada año en los Estados Unidos. Esta cifra es bastante impresionante, como lo es el hecho de que en los países subdesarrollados se infecte hasta un 15% de la población durante el nacimiento o la niñez. En regiones de enfermedad endémica, la infección suele adquirirse, en la infancia, en general por transmisión perinatal (vertical) de madres portadoras. (8 y 17)

En el caso de la hepatitis B, como en el de los demás virus de la hepatitis, no se conocen reservorios en animales inferiores: los seres humanos constituyen el reservorio y el vector. El virus se disemina directamente de persona a persona, sobre todo a través de los portadores crónicos. Se definen como portadores crónicos aquellos individuos en los que se detecta HBsAg en dos determinaciones distintas separadas por un período mínimo de seis meses. La situación de portador crónico depende en parte de una disminución inmune. Por ejemplo, hasta el 90% de los niños que se infectan en el período perinatal son portadores crónicos. En los Estados Unidos, el 0.1-0.5% son portadores crónicos del HBsAg, y un número menor son portadores crónicos del HBeAg. Aproximadamente el 6% de los varones homosexuales y un porcentaje mayor de drogadictos parenterales son

portadores crónicos. La situación de portador puede prolongarse durante toda la vida. Las rutas de diseminación de la hepatitis son la percutánea o el contacto personal íntimo con intercambio de secreciones. El virus puede transmitirse por medio de sangre o de productos sanguíneos contaminados, si bien el control serológico practicado en los bancos de sangre ha reducido en gran medida el riesgo. Dado que las vías de transmisión son muy concretas, se ha identificado una serie de grupos de alto riesgo. (17 y 32) (Ver figura No. 4)

Principales determinantes de las infecciones agudas y crónicas por HBV.
Figura No. 4



No se ha encontrado ninguna diferencia en adquisición de HBV en relación al sexo, bajo condiciones de exposición igual. Sin embargo los varones son más inclinados a volverse portadores crónicos de HBV. La proporción del sexo varón-hembra como portadores de HBsAg es de 2.7. En 22 de 23 estudios de prevalencias varoniles por Blumberg y colaboradores la proporción global fue de 1.58. Se han informado observaciones similares de Europa y otras áreas del mundo

Dentro de otras variables para la adquisición del HBV, se encuentra el bajo estado socioeconómico, bajo nivel de educación, historia del abuso de drogas parenterales, diálisis (sobre todo en individuos con Síndrome de Down), la falta de cuidados en la salud, y hombres homosexuales. Estos últimos, posiblemente relacionados con la promiscuidad sexual, tiene una tasa de prevalencia elevada para anti-HBs, un predominio total del 69% (aproximadamente 10 veces más en el varón donador de sangre voluntario) e incidencia anual de 7.6% para HBsAg. Se estima que el número de portadores en México de HBsAg oscila entre 200,000 a 300,000 personas, la prevalencia nacional fue de 0.29%. El número de casos notificados en México de Enero de 1995 hasta Septiembre de 1996 fue de 722.

En donadores de sangre la frecuencia varía de acuerdo al tipo de donador, en donadores remunerados es mayor (1.3%) que en familiares y altruistas. En estudios realizados en grupos selectos se ha observado que las prevalencias más altas se observan en hombres con prácticas homosexuales y mujeres prostitutas. (18 y 64)

Una de las mayores preocupaciones que causa el HBV es su asociación con el carcinoma hepatocelular primario (CHP). Este tipo de carcinoma puede ser responsable

de 250,000 a 1,000,000 de muertes anuales en todo el mundo. En los Estados Unidos el número de muertes que se le atribuyen anualmente es de unas 5,000.(17)

2.2.5 DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico inicial de hepatitis se realiza por los síntomas clínicos y la presencia de enzimas hepáticas en sangre. Los síntomas son bastante variables. No obstante para la identificación del virus específico se requiere la determinación de sus antígenos y la evaluación de la respuesta humoral frente a los HBs y el HBc. (17 y 24)

La comprensión de la serología de infección por HBV es esencial para seguir el curso de la enfermedad. Las infecciones agudas y crónicas por HBV se diferencian entre sí por la prevalencia del HBsAg en el suero y por el patrón de anticuerpos frente a los antígenos HBs y HBc. El patrón serológico de la infección por HBV puede entenderse recordando que los linfocitos B no pueden fabricar anticuerpos hasta que no detectan los antígenos y que los anticuerpos, unidos a los antígenos en forma de complejos, no se pueden determinar (4 y 17)

El HBsAg aparece en el suero a concentraciones muy elevadas (arriba de 10^{11} partículas por ml) desde la segunda hasta la decimosegunda semana después de la exposición y, de manera característica, precede a los síntomas. Alcanza una concentración máxima durante los estadios agudos de la infección por hepatitis B y después declina, de manera gradual, a niveles no perceptibles en un lapso de cuatro a seis meses en infecciones de curación espontánea. El HBcAg aparece de manera simultánea con el HBsAg y disminuye justo antes de que se reduzcan los títulos del HBsAg (8 y 14)

Los siguientes indicadores por aparecer son HBV ADN y polimerasa ADN, sensibles de la actividad viral que empiezan aparecer poco después de que el HBsAg se vuelve visible. Se necesitan ensayos relativamente costosos para descubrirlos y, en general, son necesarios para diagnosticar infección por HBV. Sin embargo tienen un papel importante para detectar pacientes con infecciones crónicas (8 y 32) (Ver Figura No. 5)

El HBcAg localizado por debajo de la cubierta, no penetra en suero y no se cuenta con alguna prueba comercial para observarlo. El huésped al reconocer al HBcAg como extraño, producirá anticuerpos específicos subclase IgM, como respuesta primaria a la inmunidad humoral. Este anticuerpo es clave para diagnosticar hepatitis aguda reciente tipo B en el período "ventana", donde no se detecta HBsAg ni su correspondiente anticuerpo anti-HBs. (8 y 18)

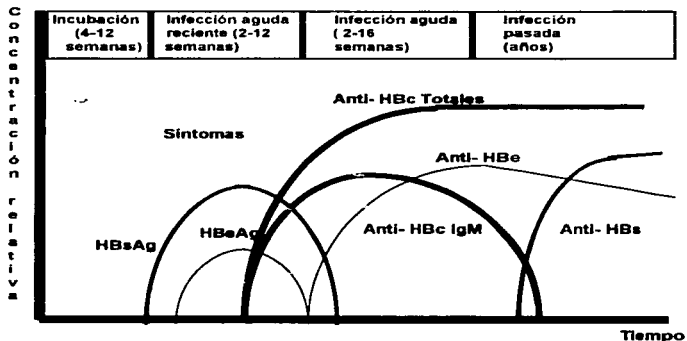
Los parámetros serológicos anteriores son los primeros visiblemente de la respuesta inmunitaria del huésped a HBV y suelen encontrarse entre la semana 6 y 10 después de la infección inicial. Por lo tanto se les considera indicativos de HBV aguda y, en general, desaparecen después de la recuperación. Los anticuerpos subclase IgG del HBcAg aparecen después y son visibles indefinidamente. Son los mejores indicadores para una exposición previa a HBV. (8 y 31)

Durante la fase sintomática de la infección se secreta tanto HBsAg, que todo el anticuerpo se une a él formando complejos y es imposible determinar su presencia. La

liberación de HBcAg y HBeAg por parte de las células infectadas que han sufrido lisis, permite que se desarrolle anti-HBe, parámetro que señala la resolución de la infección por parte de la inmunidad celular.(17)

Durante la convalecencia es posible encontrar durante algún tiempo los tres anticuerpos del suero. Anti-HBe se encuentra raramente en suero sin otra evidencia serológica de infección por HBV, puede usarse para distinguir una infección reciente de una remota. Anti-HBs es protectorista y normalmente significa inmunidad contra una infección futura. Anti-HBc subclase IgG también puede persistir por varios años después de la infección aguda. Anti-HBc no es protección en situaciones experimentales (14 y 18)

HISTORIA NATURAL DE LA HEPATITIS B . Figura No. 5



Las infecciones crónicas se distinguen por la presencia continua de HBeAg y/o HBsAg, sin que se detecten títulos apreciables de anticuerpos frente a estos antígenos.(17)

2.2.6 PREVENCIÓN Y CONTROL

La transmisión del HBV por la sangre o sus derivados contaminados se ha reducido considerablemente gracias a las determinaciones rutinarias que se realizan en el suero de los donantes en busca de HBsAg o anti-HBc. También pueden instaurarse otras medidas adicionales, como evitar los contactos personales íntimos con pacientes portadores y los modos de vida que faciliten la diseminación viral.

Para los pacientes infectados con hepatitis B aguda no se requiere rutinariamente un cuarto privado, a excepción de que el sujeto tenga incontinencia de heces o que sangre. Se recomienda el uso de guantes, cubrebocas y lentes en caso de tener contacto con sangre u otros fluidos del cuerpo. (18 y 30)

2.2.7. PROFILAXIS.

Existen dos tipos de vacunas contra el HBV, una derivada de plasma humano y otra obtenida por ingeniería genética.

La vacuna derivada del plasma humano de portadores, consiste de una suspensión de partículas HBsAg inactivadas y absorbidas a alumbre.

La vacuna recombinante, producida por ingeniería genética, se basa en la inducción de anticuerpos contra el HBsAg; para producir la vacuna se insertó el gen que codifica para el HBsAg en un vector de expresión, este gen contiene tres dominios: preS1, preS2 y S. Estos tres dominios definen tres polipéptidos, siendo el dominio S el que codifica para un polipéptido de 24 kDa que es la principal proteína que constituye las partículas presentes en el plasma de individuos infectados con el virus. Debido a esto el gen S se emplea para ser expresado en la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. La excelente inmunogenicidad y la prolongada protección conferida por esta vacuna sientan las bases para el desarrollo de vacunas contra otras enfermedades. (87)

La vacunación es útil, incluso tras la exposición al virus, en dos grupos específicos:

1. Recién nacidos de madres HBsAg positivas.
2. Personas que han estado sometidas a un contacto accidental percutáneo o de las mucosas con sangre o secreciones de un individuo seropositivo (17)

Los recién nacidos deben recibir la vacuna contra el HB y la inmunoglobulina anti-hepatitis B (HBIG) durante las primeras 12 horas de vida, las restantes dosis de la vacuna al mes y a los 6 meses de edad.

Inmunoglobulina anti-hepatitis B (HBIG) La GH está indicada en la profilaxis postexposición de los recién nacidos de madres HBsAg positivas y de las personas que han tenido un contacto accidental percutáneo o las mucosas con la sangre o las secreciones de individuos seropositivos. (17 y 18)

La inmunización activa contra el HBV se recomienda en grupos con alto riesgo de adquirir esta infección como son: hemofílicos, sujetos con inmunidad deficiente, trabajadores de la salud, drogadictos intravenosos, bisexuales, homosexuales, heterosexuales promiscuos y personas dedicadas a la prostitución. (87)

2.3 VIRUS DE LA HEPATITIS C .

Las hepatitis que no pueden clasificarse como A o B, ni aún relacionadas con otras enfermedades vírales comunes, se denominan hepatitis No-A No-B (HNANB).

Después de esfuerzos considerables por muchos laboratorios alrededor del mundo durante los pasados 15 años, parece que el agente responsable de la HNANB se ha identificado parcialmente por clonación molecular y técnicas de expresión, siendo el autor del 90% de estas HNANB. Se le conoce como virus de la hepatitis C, pero no se dispone aún de datos concretos sobre su estructura, bioquímica, fisiología y patogenia (11,17 y 18)

Se ha documentado que el agente de la HNANB se ha estudiado a través de la transmisión en humanos y animales.(18)

2.3.1 ESTRUCTURA

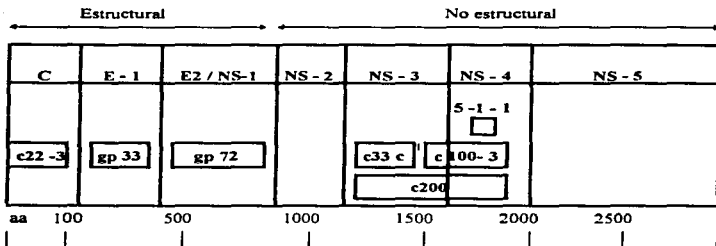
El agente causante de la hepatitis C es muy pequeño (10 kb) y está formado por una sola cadena de RNA envuelto de 30 a 80 nm. La secuencia completa del nucleótido del genoma del HCV ha sido determinado por aislamientos y muestra una hélice con polaridad (+) del RNA de aproximadamente 9400 nucleótidos, y codifica un polipéptido de cadena sencilla cerca de 3010 residuos de aa. Con las funciones conocidas de la mayoría de las proteínas de los flavivirus, las tres proteínas N-terminales del HCV son probablemente estructurales (C, E1, E2/NS1) y las cuatro proteínas C-terminales (NS2, NS3, NS4, y NS5) que tienen la función de replicación viral, las cuales son similares a los flavivirus. La estructura primaria putativa del core (núcleo) y de las proteínas de la región NS3 son relativamente conservadas entre los aislamientos del HCV. (7, 8, 36 y 37) (Ver figura No. 6)

La proteína no-estructural NS3 del HCV posee dos dominios enzimáticos los cuales se piensa que son esenciales para el ciclo de vida del virus: una proteinasa tipo serina N-terminal, responsable del procesamiento de los polipéptidos no estructurales y, un nucleósido trifosfatasa/helicasa C-terminal, presumiblemente enredado en el genoma viral. (44)

Los epitopes inmunodominantes de las proteínas del core del HCV se ha mostrado que residen dentro de los primeros 40 aa y en posiciones 73-89 de las proteínas; los péptidos de esta región muestran la mayor reactividad global para anti-HCV. (36)

Las secuencias totales o parciales de nucleótidos obtenidos de un número considerable de aislamientos, resultando datos que indican que pueden ser divididos dentro de un número mínimo de tres diferentes grupos basados sobre nucleótidos y deducir su aminoácido (aa) homólogo; esto hace notar que dentro de los subgrupos existen regiones moderadamente hipervariables, especialmente en los dominios E1 y E2/NS1. Estas regiones, especialmente aquellas glicoproteínas de la envoltura (gp 35 y gp70) pueden ser importantes sitios antigénicos y variablemente tendrán implicaciones en el diagnóstico de búsqueda, inmunoprofilaxis y tal vez persistencia de la infección . (8,37 y 43)

Genoma del virus de Hepatitis C
Figura No. 6



La región I hipervariable de la segunda glicoproteína de envoltura (gp70) del HCV contiene una secuencia específica a l epítope inmunológico de las células B, que inducen la producción de anticuerpos restringidos para el aislamiento viral específico. (43 y 45)

Los estudios comparativos de las secuencias en las regiones putativas NS3 y NS4 del genoma del HCV han revelado tener por lo menos dos grupos de HCV, grupo I y II. El cDNA clona E, correspondiente entre las regiones NS3 y NS4 (NS3-4) del grupo II del genoma del HCV, codifican antígenos que reaccionan para anticuerpos específicos del grupo II del HCV.

Recientemente, secuencias incompletas de nucleótidos del grupo III fueron reportados, las cuales tuvieron una similitud mínima de nucleótidos tanto del grupo I como del II del HCV. (36)

Las regiones menos conservadas no son muy importantes en la replicación viral pero representan estrategias virales importantes para el escape de los mecanismos defensivos del hospedero. (37)

La región 5' no-trasladada, consiste de aproximadamente 340 nucleótidos, es altamente conservada entre los aislamientos. (8 y 54)

La región 3', ha producido gran dificultad para analizarse, consiste de 27 a 55 nucleótidos y muestra una gran heterogeneidad que el 5' final.

Se encontró que la proteína C es la más inmunogénica en los grupos de riesgo de donadores de sangre. (47 y 56)

2.3.2 PATOGENIA

Inicialmente, más infecciones por HCV son benignas o asintomáticas pero ellas pueden conducir a serias enfermedades hepáticas de carácter crónico, después de un periodo de varios años. (37)

Se piensa que la transmisión es en especial, por vía parenteral; sin embargo hasta 30 a 40% de los pacientes positivos para anti-HCV carece de evidencia de exposición parenteral. Los casos se consideran esporádicos o de adquisición comunitaria y el conocimiento de las vías de exposición es muy limitado. Se desconoce si esas formas de transmisión son por vectores sexuales, fecal, bucal u otros (se ha detectado RNA del HCV en saliva); siendo la evolución y la clínica diferentes en uno y otro caso. La hepatitis que se propaga por vía parenteral suele hacerlo en receptores de transfusiones sanguíneas, consumidores de drogas intravenosas y personas hemofílicas tratadas con factor VIII o IX.. (8 y 17)

Una proporción de éstos casos de transmisión de HCV no parenterales pueden ser el resultado de una exposición sexual. Algunos estudios han fracasado para concluir la evidencia de transmisión sexual. La razón para ésta diferencia aún no ha sido establecida, pero la coinfección con el Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (HIV-1) puede ser una causa tal como ha sido sugerido en previos estudios epidemiológicos. La ocurrencia y frecuencia de transmisión sexual del HCV sigue siendo no concluyente. (55 y 58)

La transmisión materno-infantil es poco común ; los recién nacidos con anti-HCV, adquiridos posiblemente por la madre desaparecen dentro de 7-11 meses. (14 y 51)

La transmisión sexual es ciertamente posible aunque el contagio es relativo e infrecuente. Anti-HCV ha sido encontrado en un 11% en parejas sexuales abusadoras de drogas con anti-HCV (+). La infección por éste virus es alta en grupos sexualmente promiscuos como en donadores voluntarios; significativamente más en sujetos homosexuales que en heterosexuales. (6, 14 y 54)

2.3.3 EPIDEMIOLOGIA

Resultados preliminares sugieren que 0.5% a 1% en donadores de sangre voluntarios normales en Estados Unidos son infectados con HCV, indicando que la hepatitis C crónica puede ser más común en los Estados Unidos que el HBV. (35)

Investigadores han descrito mucho de la epidemiología de hepatitis No-A No-B usándose chimpancés como ejemplares para la infectividad, caracterizando parcialmente el virus. (18)

La frecuencia en México de anti-HCV de donadores de sangre es del 0.5%, en hombres bisexuales 4.0% y en homosexuales 4.5%. (56 y 64)

Aunque en la enfermedad se han estado haciendo estudios bien en la escena de postransfusión donde se sabe el tiempo de exposición, se sabe la fuente y se puede seguir prospectivamente al paciente, la HANB ocurre sin transfusión anterior, se sabe

exposición a sangre ó productos de la sangre, o de alguna inoculación parenteral de cualquier tipo. (18)

La epidemiología de HANANB se parece a la epidemiología de hepatitis B, ambos como una enfermedad asociada a la transfusión y también una infección transmitida por exposición no-parnteral. De la transfusión estudiada se ha vuelto claro que un portador declarado de HANANB existe y éstos portadores frecuentemente no tienen ningún signo abierto de la enfermedad; los portadores indudablemente son la fuente de la mayor parte de las infecciones nuevas que ocurren.

Además en la transfusión de sangre entera, la contaminación con HANANB se ha dado en el plasma ó productos de éste como fibrinógeno, factor VIII, y factor IX concentrado. No se ha informado contaminación en transfusiones de albúmina ó plasma de la gamaglobulina fraccionada.

La edad de adquisición de HANANB fuera de la escena de transfusión también se parece a hepatitis B, en adultos jóvenes es más probable adquirir ésta enfermedad.

Esto reflejaría usar droga ilícita ó exposición sexual a compañeros múltiples agrupados en esta edad. Comparación en población específica según el nivel socioeconómico no se ha realizado (18 y 59)

Actualmente han sido distinguidos cuatro genotipos del HCV. El tipo I es el prototipo predominante en Estados Unidos; los tipos II, III y IV vienen de Japón. (54)

Una incidencia alta, del 8% fue reportada en hombres homosexuales en España. La transmisión de hepatitis C parece ser asociada con la transmisión de hepatitis B, así como HIV. Los datos obtenidos en éste estudio sugieren que la transmisión sexual de HCV podría ser un mecanismo ineficiente, pero el papel de otros factores en determinar la transmisión sexual de HCV debe ser considerado. Estos factores incluyen anticuerpos locales incluidos (IgA en el tracto genital), abrasión de mucosas, y la importancia de una cantidad crítica de inóculo viral. Linfocitos están presentes en el semen en números reducidos. (52)

La ausencia de asociación entre marcadores de infección por hepatitis B y C, ha sido encontrada en otros estudios, e indican las diferencias en los patrones de transmisión entre éstas dos infecciones. En particular el elevado porcentaje de prostitutas y homosexuales para HBV pero negativos para anti-HCV sugiere diferencias en la transmisión sexual entre éstos dos virus. La hepatitis C llegó a ser crónica en los pacientes con infección dual (hepatitis B y C). (49 y 51)

Se han encontrado resultados que sugieren que el HCV, es el virus hepatotrópico más importante que aumenta la presencia del HBsAg en hepatitis B crónica. (41)

Más estudios epidemiológicos sugieren un bajo riesgo de transmisión sexual del HCV, más cuando se compara con el HBV. Revisando la actividad en las poblaciones homosexuales, un grupo en el cual la hepatitis B es endémica, encontrando prevalencias relativamente bajas para anti-HCV. Sin embargo, se han realizado estudios que demuestran que el HIV facilita la transferencia del HCV. La coinfección del HIV con HCV puede estimular la replicación viral e incrementar la infectividad. (51 y 58)

La viremia del HCV se encontró más frecuentemente en anti-HIV (+) (89%) que en sujetos anti-HIV (-) (50%); sugiriendo éstos resultados un deterioro en la respuesta anti-HCV asociado con la infección por el HIV. (42)

En contraste Tedder y colegas encontraron una elevada prevalencia de anti-HCV entre hombres homosexuales y bisexuales (8.7%), sugiriendo ésto una fuerte evidencia de transmisión sexual. La presencia de anti-HCV fué significativamente asociada con la historia de adicción a drogas parenterales, presencia de anti-HIV, y el número de parejas sexuales. Riestra y Carcaba con datos obtenidos de España mostraron una relación significante entre anti-HCV en homosexuales y la historia de adicción a las drogas IV, la prevalencia total fue de 0.82%, la cual es considerablemente alta con respecto a la encontrada en donadores de sangre 0.33% de la misma región. (48 y 63)

La presencia de anti-HCV tuvo una fuerte asociación con la duración del uso de drogas IV. Se encontró que 2/3 partes de los pacientes fueron anti-HCV seropositivos dentro de los dos años de uso regular de drogas IV; y un 100% fueron positivos las personas que se inyectaron por más de ocho años. La alta prevalencia a la exposición del HCV en éste grupo sugiere que es un problema grave. (60)

Se estudio la prevalencia de anti-HCV en grupos sexualmente promiscuos (prostitutas, clientes de prostitutas, y hombres homosexuales) quienes negaron ser usuarios de drogas IV; encontrándose los siguientes resultados: 8.97%, 16.36% y 5.48% respectivamente. Sugiriendo que la infección por HCV puede ser transmitida por relaciones sexuales; consecuentemente la promiscuidad puede ser un factor de riesgo de ésta infección. (61 y 62)

Las personas tatuadas presentan diferentes riesgos médicos incluyendo la transmisión de enfermedades de transmisión sexual (40)

Rugge y colaboradores observaron claras diferencias morfológicas asociadas con el modo de transmisión. Jové y colegas encontraron que la infección relacionada con la transfusión causa enfermedad más severa que aquella enfermedad adquirida esporádicamente.(46)

2.3.4 DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

Las pruebas de ELISA primera generación detectan anticuerpos contra C100-3, de 363 aa en la fusión con un polipéptido representando parte de la región NS4 del genoma del HCV; en la fase aguda pueden estar ausentes éstos anticuerpos.(14, 50)

Este tipo de prueba tiene mala sensibilidad, en un estudio realizado en personas seropositivas a HIV y con HNANB crónica, se detectó solamente del 60 al 70% de enfermos HIV negativos, afectados por una hepatitis NANB crónica. También es poco específico en pacientes con hipergamaglobulinemia y en muestras tropicales almacenadas

Los anti-C100-3 desaparecen totalmente después de la resolución de la infección por HCV, pero puede persistir en enfermedad crónica. (9 , 14 y 39)

En las ELISAS de segunda generación se han incorporado dos proteínas recombinantes de HCV derivado, las cuales incrementan la sensibilidad de los ensayos. La primera de éstas c22-3, sus anticuerpos aparecen más temprano y frecuentemente antes que los C100-3 durante el curso de la infección por HCV.. La detección de éstos anticuerpos es más común en hepatitis NANB esporádicas que adquiridas. Estos

anticuerpos son probablemente no neutralizantes, ya que éstos se encuentran en la infección crónica.

La segunda proteína es derivada de las regiones NS3 y NS4 (c200) y la proteína no estructural c33c, de la región NS3 es también incluido. La c200 es una proteína producto de una larga clonación de fragmentos, combinando ambas regiones c33c y C100-3.

Anticuerpos para c200 son probablemente más comunes que para C100-3, presumiblemente como un resultado de reactividad para los epitopes del fragmento c33c.

Las ELISAS de segunda generación mantienen problemas de especificidad; sin embargo hay que destacar, que los test de validación utilizados por los autores (RIBA de segunda generación) mejoran considerablemente ésta. Este tipo de pruebas no se recomiendan para grupos de bajo riesgo. (9, 14 y 37)

La confianza en la especificidad de ELISAS para anti-HCV se basa en las pruebas suplementarias como son

- a) Radioinmunoensayo (RIA), puede provocar falsos positivos para ELISA
- b) Neutralización, éstos ensayos han sido usados para confirmar resultados positivos obtenidos por ELISA. Esta confirmación es justificada cuando el resultado inicial es neutralizado por el segundo antígeno, proviendo especificidad para el antígeno viral.
- c) Detección del genoma viral, a través de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) un ensayo de alta sensibilidad y especificidad para detectar el RNA del HCV en sangre y tejidos.
- d) Biopsia de hígado, no es usado en investigación por hepatitis viral aguda, a no ser que el diagnóstico lo solicite.

Se encontró una fuerte correlación entre anti-HCV y globulina sérica total en pacientes con hepatitis activa crónica autoinmune; la cual eleva la posibilidad de resultados falsos positivos con ELISAS Ortho C100-3. (53 y 57)

2.3.5 PREVENCIÓN Y CONTROL.

Los principales esfuerzos para la prevención de HNANB se han enfocado en la eliminación de individuos de alto riesgo como donadores de la sangre y la inactivación del HCV (los métodos incluyen el uso de calor, luz ultravioleta con B-propiolactona, varios solventes orgánicos y purificación; el método más común actualmente es el liofilizado) (18)

La identificación del virus del hepatitis C y las pruebas que se desarrollan para su detección podrían servir de ayuda a la hora de erradicar de los bancos de sangre al menos uno de los agentes responsables de la HNANB. Actualmente, la presencia en suero de cifras elevadas de alanina transferasa (ALT) y leucina aminotransferasa (LAT) es la que facilita la selección inespecífica de portadores de HNANB entre los donantes de sangre.

Asimismo, en los bancos de sangre se está llevando a cabo la determinación de anticuerpos anti-HBc como prueba de apoyo en busca de portadores del virus de la HNANB, pues, según se cree, es probable que los individuos que padecieron en el pasado una hepatitis B, también hayan sufrido una HNANB. (17)

Si bien, todavía la investigación para obtener una vacuna efectiva en la prevención de esta variedad de hepatitis se encuentra en estudio, ya que el genoma del virus fue secuenciado por completo, sin embargo, como también ocurre con el SIDA, no hay anticuerpos neutralizantes y la heterogeneidad del virus complica la efectividad de los resultados. La prevención de nuevas infecciones y el subsiguiente tratamiento para éstas, en tiempo, puede conducir a un control de éste problema de salud a nivel mundial. (15 y 37)

2.4 GENERALIDADES DE HIV

En toda historia se han reportado enfermedades de transmisión sexual que han tenido impacto mayor, no sólo en la salud personal de individuos afectados, sino en la salud económica y social de sociedades. Actualmente un nuevo padecimiento sexualmente transmitido causado por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) se extiende en todo el mundo, el HIV ha sido extendido del África a las naciones desarrolladas y ha tenido orígenes animales-no humanos. Inicialmente se nombró virus asociado a la linfadenopatía (LAV) por el grupo francés, virus T-linfotrópico humano III (HTLV-III) por Gallo y colegas, y virus relacionado con el SIDA (ARV) por Leva y ayudantes.

Este virus fue reconocido en 1981; la identificación del HIV como agente causante del Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) fue hasta 1984.

Para 1985 se desarrollaron pruebas de diagnóstico, detectando el anti-HIV.

En 1986 se propuso unificar la nomenclatura del virus y se renombró virus de la inmunodeficiencia humano (HIV). El HIV es un miembro de la clase de virus llamado Retrovirus, las infecciones retrovirales son crónicas debido a la habilidad del virus para producir infecciones latentes o productivas. Estas infecciones dan por resultado la muerte de los linfocitos CD4 principalmente; cuando la disminución de linfocitos es suficientemente severa, el individuo afectado se vuelve vulnerable a una variedad de infecciones y tumores desarrollando el síndrome clínico (SIDA).

En 1986 se identificó en el Oeste de África un segundo virus de la inmunodeficiencia que también provoca SIDA, pero no causa reacción, serológicamente con HIV en pruebas. Por consiguiente se designó HIV-2, y se nombró subsiguientemente HIV-1 el primero. En 1987, únicamente 6 años después de la identificación inicial de la epidemia de SIDA y, a sólo 3 años del reconocimiento del agente etiológico.

El HIV provoca defectos en la función inmune especialmente en la mediada por células. Los individuos infectados pueden ser asintomáticos ó tener enfermedades progresivas asociadas con infecciones oportunistas recurrentes, degeneración del sistema nervioso central, etc. (17, 18 y 24)

Además del SIDA, la infección por el HIV produce tres cuadros principales: infección asintomática, síndrome crónico linfadenopático (LAS) y el complejo relacionado con el SIDA (ARC).

Se calcula que para el año 2000, probablemente serán 40 millones de personas infectadas, y más del 90% de ellos pertenecen a países subdesarrollados. (20, 21 y 23)

2.5 VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (HIV)

2.5.1 ESTRUCTURA.

La familia de los retrovirus comprende los virus con ARN que poseen la enzima transcriptasa inversa (una ADN polimerasa ARN-dependiente). Tienen una distribución universal e infectan a numerosos mamíferos, aves y reptiles.

La relación entre los diferentes retrovirus no se conoce con precisión. La hipótesis original de que el HIV-1 era primitivamente un virus que se encontraba en los monos verdes africanos y que mutó infectando a los humanos, ha sido aparentemente invalidada según los estudios de sus relaciones genómicas y antigénicas (17)

Se conocen tres subfamilias de retrovirus, cuyos miembros humanos son los oncornavirus u oncovirus (virus linfotrópico de células T humanas 1, 2 y 5; HTLV-1, HTLV-2, HTLV-5), los lentivirus (virus de la inmunodeficiencia humana 1 y 2; HIV-1 y HIV-2) y los spumavirus.

Los retrovirus son virus ARN con polaridad positiva, con envoltura y una morfología y replicación únicos, codifican una ADN polimerasa dependiente de ARN (transcriptasa inversa) y se replican a través de un producto intermedio del ADN. La copia del ADN del genoma vírico está integrada en el cromosoma del huésped y se transcribe como gen celular.

El HIV es casi esférico, tiene envoltura y mide de 80-120 nm de diámetro. La envoltura contiene glucoproteínas virales y se adquiere por gemación a partir de la membrana citoplasmática. Esta envoltura rodea la cápside, que contiene dos copias idénticas del genoma ARN en el interior de un core electrodenso con 10 a 50 copias de la transcriptasa inversa. La morfología del core varía entre los diferentes virus y se emplea como criterio de clasificación.

El genoma se compone de tres genes principales, como mínimo, que codifican las poliproteínas enzimáticas y estructurales del virus: *gag* (antígeno específico de grupo), *pol* (polimerasa) y *env* (envoltura). (Ver cuadro No. 2 y figura 7)

Cuadro No. 2 Proteínas Estructurales del HIV

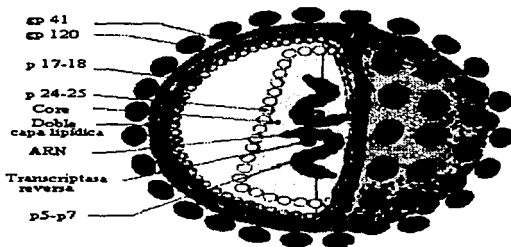
GENES	PRECURSOR	PROTEÍNAS	FUNCION
env	gp 160	gp 41 gp 120	envoltura
gag	p 55	p17 p24 p7 p9	proteína matriz cápside nucleocápside nucleocápside
pol	p 160	p 10 p 51/66 p 31	proteasa transcriptasa reversa endonucleasa/integrasa

(Cuadro tomado de la referencia No. 17)

Proteínas reguladoras:

- gen *vif* : p23 factor de infectividad del virus
- gen *vpr* : ? (incrementa la replicación viral)
- gen *rev* : p19 incrementa la replicación viral
- gen *vpu* : p16 requerido para liberar eficientemente al virus
- gen *tat* : p14 transactivación para todos los genes de HIV-1
- gen *nef* : p27 decremento en la replicación viral

Estructura del Virus de la Inmunodeficiencia Humana
Figura No. 7



De éstos genes regulatorios *tat* y *rev* son de especial interés debido a que la replicación viral sin los productos de éstos genes al parecer no es posible, o solo a muy bajo nivel. Son blancos obvios para intervención terapéutica. *Nef* desempeña un papel decisivo en la inducción de la latencia. (18, 24, 65 y 81)

La composición de genes del HIV-1 y HIV-2 han sido confirmadas por determinación de las sucesiones completas de nucleótidos. El genoma del HIV-1 consta de aproximadamente 9200 nucleótidos, el genoma del HIV-2 de 9671 nucleótidos. (18)

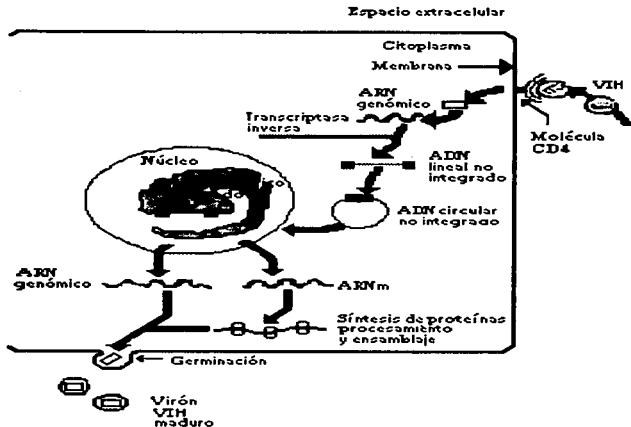
2.5.2 RESPUESTA INMUNE Y REPLICACION VIRAL

En el estado inicial de la infección por HIV, el virus coloniza las células T cooperadoras y macrófagos; elevándose la cantidad de virus, el número de células T colaboradoras disminuye, además de que los macrófagos mueren. Esto se debe a que la proteína gp120 del HIV interactúa con el epítipo específico de la molécula de superficie de CD4 expresado por los linfocitos T auxiliares, macrófagos y neuronas. La envoltura viral se une luego a la membrana citoplasmática celular (mediado por el extremo amino de la molécula gp41), liberando la nucleocápside al citoplasma, en éste momento la transcriptasa inversa utiliza el ARN_v del virión como iniciador y sintetiza ADN complementario de polaridad negativa. La transcriptasa inversa actúa como ARNasa, degrada el genoma ARN y sintetiza después el filamento positivo del ADN.

Durante la síntesis del ADN se duplican yuxtaponen las secuencias de cada extremo del genoma para crear duplicaciones terminales largas (LTR) en ambos extremos. De ésta manera se producen las secuencias necesarias para la integración, además de las secuencias de potenciación y promoción que regulan la transcripción. La copia ADN del genoma es circular y mucho mayor que el ARN original. (Ver figura No. 8)

El ADN bicatenario se libera después al núcleo y se une al cromosoma del huésped en varias posiciones con ayuda de una integrasa codificada por el virus (p31). El HIV y otros lentivirus producen una gran cantidad de ADN circular no integrado, que no se transcribe de forma eficaz pero contribuye al efecto citopático del virus. Una vez integrado, el ADN viral se transcribe como gen celular por la ARN polimerasa II del huésped. La transcripción viral se facilita por las secuencias iniciadora y potenciadora aportadas por LTR y similares a las de las células huésped; se observa también una regulación por otros genes virales. El genoma se transcribe en toda su longitud y se procesa para producir ARN_m *gag*, *gag-pol* y *env*. (18, 21 y 65)

Ciclo replicativo del Virus de Inmunodeficiencia Humana
Figura No. 8



Las proteínas transcritas por el ARNm se sintetizan como poliproteína y se escinden después hacia las proteínas funcionales. Las glucoproteínas virales se sintetizan, glucosilan y procesan en el retículo endoplásmico y en el aparato de Golgi. La glucoproteína se escinde y sus subunidades están ligadas por puentes sulfhidrilo; más adelante forman dímeros o trímeros que emigran a la membrana citoplasmática.

Las poliproteínas *gag* y *gag-pol* se asilan y se unen luego a la membrana citoplasmática. La asociación de dos copias del genoma y de las moléculas de ARNt celular con este material agregado pone en marcha la liberación de la proteasa viral y la escisión de las poliproteínas *gag*. Se libera entonces la transcriptasa inversa y se forma el core del virión, que se mantiene asociado a la membrana citoplasmática modificada por la glucopoliproteína del virión. El virus se fusiona a la membrana citoplasmática y adquiere al mismo tiempo su envoltura, saliendo de la célula. Las células T infectadas perecen como consecuencia de las miles de nuevas partículas virales que brotan de la membrana

citoplasmática. La diseminación de HIV entre las células aumenta por su capacidad para formar células gigantes multinucleadas o sincicios. De esta manera se favorece la actividad citolítica del virus.

Las mutaciones en el material genético son constantes, y un elevado índice de mutaciones incrementa la probabilidad de mantenerse vigente. Esta variabilidad genética principalmente se debe a la enzima transcriptasa reversa.

Se conoce que el segmento V3 de la proteína de envoltura del HIV, es el mayor blanco para los anticuerpos y es altamente variable. (67)

2.5.3 PATOGENIA.

El tropismo viral por las células T, macrófagos y neuronas que expresan CD4 es el factor que interviene más decisivamente en la patogenia y enfermedad producidas por HIV. Otras células susceptibles a ser infectadas por HIV incluye monocitos, céls. microglia, céls. Langerhan's, céls. dendríticas foliculares, céls. retinales, céls. colonizadoras de mucosas. Se piensa que los monocitos y macrófagos proveen el mayor reservorio para HIV en vivo, contribuyendo a la patogénesis de la deficiencia inmune por anomalía funcional. (24)

Factores de patogenicidad.

- 1.- Acumulación de copias de ADN circular no integrado del genoma
- 2.- Aumento de permeabilidad de la membrana citoplasmática
- 3.- Formación de sincicios
- 4.- Macrófagos circulares y alveolares, células de la microglia cerebral, diseminan el virus
- 5.- Células del colon, cerebro y Langerhan's, proporcionan lugares seguros para el virus, debido a la ausencia de anticuerpos
- 6.- Inmunosupresión de las células T CD4 cooperadoras, incapacitando la respuesta inmune específica; provocando una respuesta humoral incontrolada
- 7.- Anomalías neurológicas, liberando productos neurotóxicos y factores quimiotácticos, que promueven la respuesta inflamatoria en el cerebro.

En el modo de transmisión del HIV de célula a célula, las células infectadas hacen contacto con las células no infectadas que tienen el marcador CD4; éste modo de transmisión previene al virus de quedar expuesto a los anticuerpos de la sangre y que probablemente lo podrían destruir. (20,27, 66 y 78)

2.5.4 EPIDEMIOLOGIA

El HIV tiene dos distintos patrones epidemiológicos:

- El primero en Estados Unidos y Europa, es caracterizado primariamente por hombres homosexuales quienes fueron expuestos al HIV a través del intercambio receptivo anal, y por hombres y mujeres quienes fueron expuestos al HIV parenteralmente
- El segundo patrón prevalece en Africa (extendido allí desde fines de 1970 y principios de 1980), es caracterizado por la transmisión heterosexual entre grupos de riesgo que incluyen a prostitutas urbanas y sus clientes, hombres y mujeres con múltiples parejas sexuales

Se dispone de un buen modelo de infección que se transmite igual que el HIV y es la hepatitis B. (65 y 83)

Mecanismos de transmisión:

- 1.- Contacto sexual (homosexual y heterosexual)
- 2.- Vía parenteral (al compartir agujas y jeringas utilizadas en la drogadicción intravenosa, transfusiones sanguíneas, oradación de lóbulos y practica de tatuajes)
- 3.- Vertical en útero de la madre al feto ó parenteralmente
- 4.- Inseminación artificial con semen infectado
- 5.- Intercambio de fluidos corporales (semen, secreciones cervicovaginales)
- 6.- Lactancia

El HIV no se transmite por contacto personal esporádico, ni por fomites o insectos vectores. (20, 77)

En Latinoamerica, a la transmisión entre individuos homosexuales y bisexuales se atribuye el 42% de los casos, seguida de la transmisión heterosexual (17%). La transmisión por transfusión sanguínea da lugar al 6% de los casos.

En el caso particular de México, se han reportado de 1981 hasta Septiembre de 1996 un total de 29,195 casos acumulados. Las entidades que acumulan un mayor número de casos de SIDA de Enero a Septiembre de 1996 son las áreas más urbanizadas del país, como el Distrito Federal (981), Jalisco (436), Estado de México (352), Puebla (241), Veracruz (111) y Nuevo León (36).

El sexo más afectado es el masculino (85.2%), y la relación por sexo de casos de SIDA acumulados, es de 6:1 es decir 6 casos en hombres por cada caso en mujeres. La distribución porcentual de los casos por edad indica que el 65.8% se representa en la población de 25-44 años, el 15% en el de 45-64 años, 12.7% en el de 15-24 años, 3.0% en menores de 15 años y 1.3% en mayores de 65 años; se desconoce el grupo de edad en 2.1% de los casos.

En lo que se refiere a la categoría de transmisión en los casos acumulados 64.0% corresponde a la vía sexual, 15.7% a la vía sanguínea, 1.4% a la perinatal y un 18.1% el factor de riesgo es desconocido.

A la transmisión entre individuos homosexuales y bisexuales se le atribuye el 45.7% de los casos, seguida de la transmisión heterosexual (18.3%). Los casos asociados a la transfusión sanguínea corresponden al 11.4%

En la actualidad se considera que la transmisión sexual, tanto homosexual como heterosexual, es la causa de la mayoría de los casos de infección por HIV en la población adulta. (17, 24, y 70)

En la transmisión heterosexual el HIV es más frecuente entre la poblaciones negra e hispana que entre los blancos.

Estudios epidemiológicos han demostrado que algunas ETS pueden ser marcadores para el SIDA. Específicamente la sífilis, la hepatitis B y la infección por citomegalovirus son mucho más frecuentes en los pacientes infectados por HIV.

Las ETS que producen ulceraciones facilitan la transmisión del virus.

Existe una fuerte relación entre la historia de alguna ETS y la infección por HIV, el 63% de los hombres seropositivos a HIV tuvieron una historia previa de úlceras genitales, comparado con el 19% de hombres seronegativos a HIV. (64 y 72)

Un posible mecanismo en el aumento de la expresión del HBV en presencia del HIV involucra que el TNF-alfa induce la producción de NF-KB un factor nuclear producido por linfocitos B que es conocido para activar diferentes genes; el NF-KB reconoce secuencias en la región reguladora del genoma de HIV conocido como "extremo terminal repetido" (LTR) y puede estimular la expresión del gen del HIV. En efecto, la producción del TNF-alfa se ha encontrado que puede ser incrementado en pacientes con HB crónica en comparación con los controles. (66 y 69)

2.5.5 SINDROMES CLINICOS

Se asume que el intervalo de infección y seroconversión generalmente puede durar, aproximadamente entre 3 y 12 semanas. La duración del periodo de incubación no es predecible en casos individuales, las predicciones van entre 7, 8 y 15 años, con una media entre 8 y 10 años, según la observación más larga estudiada la media del periodo de incubación es de 10-12 años.

El cuadro clínico puede ser muy inconstante, depende de que si las primeras manifestaciones son infecciones oportunistas o tumor, cambios neurológicos tal como meningitis, encefalitis con alteraciones de personalidad, conducta y demencia subsecuente, u otras señales y síntomas tal como enfermedades de la piel, perturbaciones hematopoyéticas, etc. (68)

La sintomatología clásica de infección por HIV se clasifica en los siguientes grupos:

Grupo I. Gripe típica o síndrome de mononucleosis, acompañado por fiebre, dolor de garganta, agrandamiento de nódulos linfáticos, salpudido de la piel, dolor en coyunturas y malestar general. Estos síntomas se resuelven de unos días a semanas (periodo de incubación).

Estos síntomas remiten de manera espontánea y van seguidos de un periodo de latencia que puede durar muchos años.

Grupo II Infección asintomática sin linfadenopatía.

Grupo III Infección asintomática con linfadenopatía persistente generalizada (LAS)

Grupo IV Síntomas constitucionales definidos como complejos relacionados al SIDA (ARCO), tiene cinco subdivisiones:

- grupo IV A síntomas vagos constitucionales del grupo III con adición de diarrea inexplicable, ésta se produce por patógenos comunes (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*) y poco comunes (criptosporidiasis, micobacterias, *Amoeba*) y pérdida de peso.

- grupo IV B abarca problemas neurológicos como neuropatía y mielopatía, disfunción motora, pérdida de memoria y de habilidad mental, cambios en personalidad, demencia, los pacientes sufren un deterioro gradual de las funciones intelectuales.

- grupo IV C describe varias infecciones que ocurren como resultado de inmunodeficiencia secundaria, se subdivide en : IV C1 incluye individuos que padecen una ó mas de 12 infecciones oportunistas que forman la base de la descripción original de SIDA; y IV C2 infecciones recurrentes como salmonela, herpes zoster, leucoplaquia oral, y sepsis bacteriana recurrente en adultos. (Ver cuadro No. 3)

- grupo IV D formación de tumores, la enfermedad maligna más notable es el sarcoma de Kaposi.

-grupo IV E incluye pneumonitis intersticial linfocítica, y otras condiciones asociadas con HIV como púrpura trombocitopenica.

Las fases de los diferentes grupos pueden o no ocurrir consecutivamente. La transición entre la infección y la fase asintomática en la progresión a la enfermedad está influenciada por cofactores, situaciones de tensión, o predisposición genética en los cofactores. (17,18, 21 y 25)

Infecciones oportunistas Cuadro No. 3

Clasificación de patógenos:	Agente patógeno:	Enfermedad producida:
Protozoarios	<i>Pneumocystis carinii</i> <i>Toxoplasma gondii</i> <i>Cryptosporidium</i>	Neumonía intersticial Toxoplasmosis cerebral Enfermedades gastrointestinales
Hongos	<i>Candida albicans</i> <i>Cryptococcus neoformans</i>	Candidiasis oral Criptococosis crónica o aguda
Virus	<i>Herpes simple</i> <i>Citomegalovirus</i>	Ulceración mucocutánea progresiva Coriorretinitis,neumonía,esofagitis
Bacterias	<i>Mycobaterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>	Tuberculosis Idéntico a tuberculosis

Las características clínicas del SIDA en México son diferentes a las de los países desarrollados, más del 80% de los casos presentan infecciones oportunistas diferentes a la neumonía por *P. carinii*, de los cuales la tuberculosis es la tercera en frecuencia,

responsable de la proporción importante de muertes por SIDA. (La tuberculosis es la infección endémica más frecuente en los países con SIDA en México)

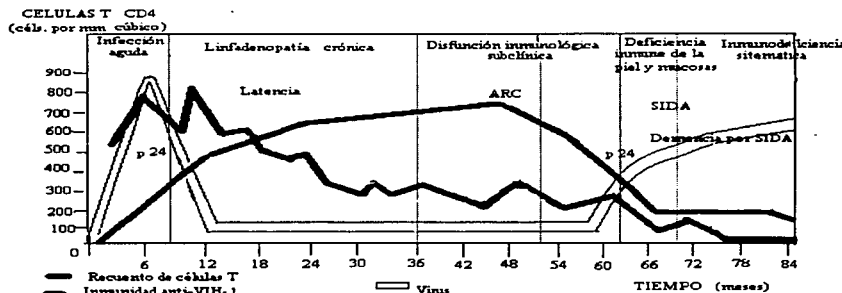
En una frecuencia muy pequeña (19.9%) se observan las manifestaciones comunes en pacientes de E.U.A. (25, 64 y 84)

Diagnostico de laboratorio.

La proteína soluble derivada del core del virus es el primer marcador serológico detectable. La demostración de ésta proteína de 24 kD en el suero ó en el líquido cefalorraquídeo es la clave para el diagnóstico precoz, dentro de las 2-6 semanas después de la infección, el cual desaparece tras de la seroconversión del anticuerpo. A continuación el antígeno ya no se detecta debido a la fase de latencia, reaparece hasta los 7 años ó más, dependiendo al comienzo de la enfermedad declarada. (Ver figura No. 9)

HISTORIA NATURAL DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Figura No. 9



También se detecta el antígeno p24 como marcador de crecimiento viral en cultivos celulares, ésta prueba sólo detecta antígeno libre, lo que implica replicación viral activa. Es una técnica lenta, costosa y peligrosa para el personal de laboratorio. Debería

mantenerse ésta como técnica de investigación, para detectar resistencia a la zidovudina o para establecer las virulencia de una cepa determinada ó el tamaño del inóculo en un tejido determinado.

Existen datos que sugieren que la viremia por HIV-1 en homosexuales incrementa casi el 100% de cultivos (+) por más de 18 meses de seroconversión. (65 y 74)

Pruebas de tamizaje. Para detección de anticuerpos

a) Análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA), tiene una sensibilidad y especificidad >99% los resultados falsos negativos pueden deberse a que el análisis de la muestra se realice antes de que haya tenido tiempo de desarrollarse una cantidad suficiente de anticuerpo, también se debe a las fases tardías del SIDA, a causa de que el huesped ha perdido su capacidad para producir anticuerpos. Los resultados falsos positivos es posible que se deban a la presencia de inmunoglobulinas en la muestra adsorbida inespecíficamente por el vaso de la reacción en fase sólida, así como anticuerpos de reacción cruzada dirigidos contra determinantes antigénicos que se hayan en retrovirus no patógenos y en el HIV-1. De manera similar en ocasiones se observa una positividad falsa por anticuerpos frente a antígenos linfocitarios derivados de las células humanas en las que se propaga el antígeno de ELISA. (21)

Finalmente, el anticuerpo frente al HIV-2 puede reaccionar con los componentes del antígeno HIV-1. Se emplean las ELISAS para confirmar el diagnóstico de SIDA y para identificar a los portadores que pueden transmitir la infección a otras personas, más concretamente, donantes de sangre o de órganos, mujeres embarazadas y parejas sexuales. (71)

b) La aglutinación en látex parece muy sensible y bastante específica, puede tener su principal aplicación en países en vías de desarrollo, donde la capacidad diagnóstica de laboratorio es muy limitada. (82)

c) Inmunofluorescencia indirecta.

Es una prueba tan aceptable como ELISA y más rápida, puede ser más sensible en los períodos precoces de la enfermedad, y tan específica como el WB, sin su complejidad técnica. Puede ser la segunda técnica de elección, tras el ELISA. (71 y 77)

Pruebas confirmatorias

a) Western-blot (WB)

Se considera actualmente la prueba más sensible y específica para la detección del anticuerpo frente al HIV-1. Tiene la ventaja sobre ELISA de que demuestra la presencia de anticuerpos frente a cada una de las proteínas víricas por separado. Si los resultados son indeterminados, hay que examinar una segunda muestra al cabo de 30 días o más. Si también ésta es indeterminada, está indicado practicar pruebas de laboratorio adicionales para valorar la inmunocompetencia, así como exámenes clínicos una vez transcurridos los 6 meses.

b) Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

PCR mantiene una amplificación selectiva de secuencias cortas de ADN ó ARN.

Estas secuencias pueden subsecuentemente ser identificadas y clonadas por hibridación convencional y procedimientos de ADN recombinantes.

El riesgo de resultados falsos positivos resulta, de los contaminantes generadores por aerosoles, el mantenimiento de los tiempos. Los resultados falsos negativos pueden deberse a la inhibición de la amplificación, también se debe a la cantidad.

Diferentes reportes sugieren que el ADN proviral está presente en los linfocitos meses ó años después de poder ser detectados por anticuerpos. La concordancia resultante entre pruebas para anti-HIV-1y PCR inicial, resultó ser del 97% (192 de 197 hombres homosexuales y bisexuales). Personas con el virus latente en baja concentración puede tener ensayos de PCR(-); estos datos sugieren una elevada sensibilidad y especificidad de PCR en esta población

PCR puede proporcionar información valuable en diferentes casos como la transmisión vertical (madre-hijo). (8 y 73)

Antígenos recombinantes

Los antígenos producidos por técnicas de recombinación del ADN y por ensamblaje sintético de péptidos ofrecen ventajas de mayor sensibilidad y especificidad sobre las proteínas derivadas del virus p24, p31, gp41 y gp120/160, denominadas de segunda y tercera generación. debido a la ausencia casi total de proteínas no antigénicas, la presencia de más epitopes antigénicos por unidad de superficie de prueba condiciona una sensibilidad potencialmente mayor. (24 y 74)

2.5.6 TRATAMIENTO

Se ha iniciado en todo el mundo un amplio programa de desarrollo de fármacos antivirales y vacunas anti-HIV-1.

Existen cuatro estrategias básicas en el tratamiento:

- 1.- Administración general
- 2.- Tratamiento y profilaxis específicos de las enfermedades oportunistas
- 3.- Terapia antiretroviral
- 4.- Terapia inmunorestaurativa

Administración general incluye nutrición, condiciones higiénicas, evitar en lo posible enfermedades oportunistas como *Salmonella*, y proveer a los pacientes soporte físico y psicológico.(25)

La terapia a HIV se complica por el hecho que el genoma del HIV se incorpora al genoma del hospedero y queda allí en un estado de latencia por prolongados períodos hasta que se reactiva; ésta propiedad indica que la terapia debe ser eficaz tanto en el virus libre como el virus de células-infectadas. Se han descrito varias sustancias con actividad anti-HIV in vitro, pero sólo unas drogas exhiben actividad anti-HIV in vivo por su tolerancia a la toxicidad. Los grupos principales de sustancias son inhibidores de la transcriptasa reversa, análogos de nucleósidos, interferón, lípidos activos y receptores solubles de CD4.

Los compuestos con mayor pertinencia clínica son los análogos de nucleósidos que previenen la síntesis del ADN proviral, entre ellos la azidotimidina (AZT). La AZT inhibe la transcriptasa inversa y, después de su incorporación al ADN, finaliza la reacción en cadena. A pesar de su evidente efecto beneficioso durante muchos meses, su uso se ve limitado por su toxicidad medular, existen otros análogos como didesoxiinosina y didesoxicitidina, en la infección por HIV. La AZT provoca toxicidad en la médula espinal, causa anemia y neutropenia, y algunas veces trombocitopenia; ésto puede ser exacerbado por el uso de drogas, incluyendo paracetamol, dapsone y ganciclovir.

Durante la terapia con AZT, los linfocitos CD4 inicialmente se incrementan en número pero casualmente retornan a los niveles básicos dentro de los seis meses de empezar la terapia (18,24 y 64)

Otros análogos de nucleósidos comprenden fármacos como: Didanosina, Zalcitabina, Zidovudina, Stavudina, Lamivudina, etc.

Inhibidores de la proteasa como Saquinavir, Indinavir, Ritonavir.

Inhibidores de la glucosidasa como Catanospermina, etc.

Otras alternativas consisten en administrar análogos de los receptores CD4, como lo son el interferón alfa e inductores de él. Estos bloquean las moléculas gp120 del HIV en la superficie viral para prevenir adsorción viral a las células blanco y así anular la infectividad del HIV.

La terapia inmunorestaurativa involucra el trasplante de la médula espinal, la cual tiene poco éxito y limitados o ningún beneficio clínico (25,85)

Las citoquinas pueden ser una alternativa lógica para el remplazamiento de células. Terapias de agentes individuales con interleucina 2 (IL-2), interferón gama y factor de colonias estimuladoras de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) han demostrado un beneficio clínico limitado. (67 y 80)

2.5.7 PREVENCIÓN Y CONTROL

Se ha afirmado acertadamente que la vacuna del SIDA es la educación. Dado que no se dispondrá de tratamientos curativos ó vacunas en un futuro próximo, la prevención ha de realizarse a través de la educación.

La forma de llevarla a cabo dependerá fundamentalmente de la cultura y del grupo de población al que se dirige. Los mensajes deben ser claros y simples.

Los pacientes que crean estar en alto riesgo de infección deben comprobar si se hallan infectados mediante pruebas de laboratorio. Se debe ofrecer un consejo profesional antes de someterse a las pruebas diagnósticas y sobre todo después de ellas. A individuos infectados se les debe recomendar que sus parejas sexuales se sometan también al diagnóstico, y a éstas se les debe aconsejar de la misma forma. En Estados Unidos el diagnóstico anónimo, más que el confidencial, se ha mostrado como una pieza fundamental, sin embargo, no ofrece la oportunidad de contactar con los individuos positivos ni sus contactos si el paciente no vuelve.

Los adolescentes son un grupo que recibe el mínimo de información acerca de cuidados primarios que cualquier otro grupo de edad. (78 y 85)

Los programas de información para la prevención deben dirigirse a todos los colectivos aunque al que es más difícil llegar es al de los drogadictos, ya que es relativamente poco probable que cambien el hábito de compartir jeringuillas. Para este fin es esencial la colaboración de asistentes sociales, psicólogos y otros profesionales. De hecho, con frecuencia éstas personas son las más adecuadas para contactar con los pacientes e influir sobre ellos.

Todos los donadores potencialmente seropositivos deben ser excluidos de la donación; para ello hay que mejorar los métodos actuales. Si se desea contener esta epidemia mundial, el estudio de la sangre debería iniciarse también en los países en vías de desarrollo. (65 y 76)

Obstáculos virológicos e inmunológicos impiden el desarrollo de la vacuna del SIDA.

En el caso de vacunas, ésta puede ser probablemente contraproducente para estimular la actividad inmune contra la variedad de epitopes del HIV, así como individualmente. Después de todo tal estimulación puede provocar una competición indeseable entre las fuerzas inmunes. La combinación de terapias puede ser más efectiva que el uso de drogas individualmente, debido a las mutaciones del virus. (67)

Los genes de las proteínas gp120 y su precursora gp160 se han clonado y expresado en diversos sistemas celulares, siendo empleados como vacuna de subunidades.

El gen gp160 se ha incorporado al virus de la vacuna para producir una vacuna híbrida. La inoculación de éste virus simula la vacunación con un virus vivo y determina una respuesta humoral y celular al antígeno viral. Otras posibilidades consisten en la inmunización con p17, proteína del interior de la envoltura del HIV, una vacuna HIV muerta y anticuerpos anti-idiotipo que bloquean la unión del HIV. (86)

Desafortunadamente los mayores epitopes antigénicos, son las regiones asociadas con el elevado grado de variación de cadena-cadena. Esta diversidad genómica es uno de los mayores obstáculos para el desarrollo de vacunas, como una vacuna efectiva que pueda proveer protección contra todas las cadenas del HIV. Por lo tanto lo anterior es esencial a la prevalencia de diferentes serotipos del HIV. (21 y 25)

Los anticuerpos neutralizantes han sido producidos para las proteínas virales en animales vacunados, éstas vacunas han tenido un mínimo de utilidad debido a que no genera protección contra los cambios de cadena-cadena del HIV.

La falta de modelos animales adecuados limita el desarrollo de la vacuna del HIV.

El chimpanzé es actualmente el único animal que puede ser realmente infectado por el HIV; un estado de infección crónica es establecido en esos animales con una respuesta inmune similar a los humanos. El SIV (virus de inmunodeficiencia en simios) es estrechamente relacionado al HIV-2, éste modelo de animal es importante proviendo conceptos y estrategias para el desarrollo de la vacuna. Los chimpancés no son el modelo ideal para la infección del HIV en humanos, por la corta edad de sobrevivencia de éstos animales. (24, 25 y 26)

CAPITULO II

PARTE EXPERIMENTAL

3.1 MATERIAL Y REACTIVOS

- A) Material Biológico.
- B) Material de Laboratorio y Reactivos.
- C) Equipo.

Material Biológico.

Se procesaron 957 sueros provenientes de un grupo de homosexuales y bisexuales que acudieron a un centro de ETS; durante un período de 4 años (1990 - 1994).

Material de Laboratorio.

- Algodón
- Bulbo de seguridad
- Cubrebocas
- Gasa
- Pipetas automáticas de 20, 100, 500 y 1000 uL
- Pipeta multicanal de 200 uL
- Pipetas graduadas de 5 y 10 ml
- Probetas graduadas de 250 y 500 ml
- Puntas desechables de plástico para pipeta automática
- Reloj con alarma
- Vasos de precipitado de 250 y 500 ml
- Pinzas de plástico

Reactivos Químicos.

- Agua destilada
- Alcohol etílico ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$) al 70%
- Acido sulfúrico (H_2SO_4) 1 M
- Hipoclorito de Sodio (NaClO) 1:10

REACTIVOS DE DIAGNOSTICO

Para diagnóstico de HIV:

ELISA

- HIV -1/HIV-2 Genelavia Mixt
Sanofi Diagnostics Pasteur

Western blot

- W. B. HIV-1 New Lav - blot -1
Sanofi Diagnostics Pasteur

Para diagnóstico de Hepatitis B:

ELISA

- HBsAg HEPANOSTIKA
Organon - Teknika

Para Diagnóstico de Hepatitis C:

ELISA

- Anti-HCV CHIRON
Ortho Diagnostics Systems

Inmunoblot

- HCV 2.0 SIA CHIRON RIBA
Ortho Diagnostics Systems

EQUIPO

- Incubador de bloque térmico
Organon Teknika
Model N202 110
Serie 23011
- Lavador de microplacas
Organon Teknika
Model Designation WW 004
Serie 9414 84
- Lavador para tiras de W. B.
Diagnostics Pasteur
Model L. S. 12 Serie 91-24 - 0478
- Incubador
ABBOTT Commander
Model 6210- 01
Serie 15799
- Lavador de microplacas
Diagnostics Pasteur
Model LP 35
Serie 05695
- Incubador de microplacas
Diagnostics Pasteur
Model IPS
Serie 92101449
- Lector de microplacas
Diagnostics Pasteur
Model LP 4
Serie 105052392.

3.2 METODOLOGIA

Se trabajaron un total de 957 muestras séricas provenientes del banco de sueros del laboratorio de Enfermedades de Transmisión Sexual (ETS), del INDRE / SSA.

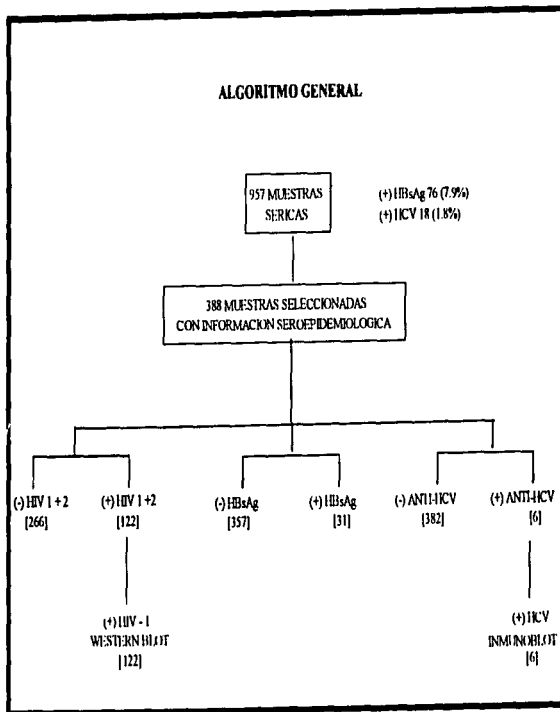
Obtenidas de un grupo masculino de homo y bisexuales para la determinación de HBsAg y anti-HCV; de éstas únicamente se contaba con los datos epidemiológicos de 388 (edad, padecimientos, ETS, transfusión sanguínea, escolaridad, etc.), las cuales fueron procesadas para la determinación de anti-HIV.

Para el presente estudio se excluyeron aquellas muestras que tenían antecedentes previos de transfusión sanguínea, con el objetivo de descartar a ésta como riesgo para la transmisión.

Para considerar un resultado como positivo fué necesario que se duplicaran las pruebas reactivas para cada muestra; y en el caso de HCV se comprobaba por Inmunoblot.

- Criterios de inclusión: Homo y bisexuales
- Criterios de exclusión : Conociendo que la principal vía de transmisión para hepatitis es la sanguínea, se descartaron los sueros de pacientes que tenían antecedentes de transfusión previa, permitiendo de ésta manera eliminar el error de tomar datos que no corresponderían solo a la transmisión sexual.
- Criterios de no inclusión: Falta de información en su encuesta seroepidemiológica

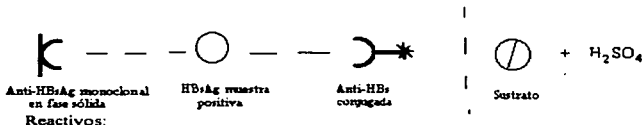
ALGORITMO GENERAL



3.4 ENSAYOS INMUNOENZIMATICOS

I. Hepanostika HBsAg (Organon Teknika).

Es un ensayo inmunoenzimático basado en el principio del "sandwich" para la detección del antígeno de superficie de hepatitis B, que se basa en la captura del antígeno por un anticuerpo fijado en la fase sólida añadiendo un anti-IgG humana marcado que posteriormente al añadir el sustrato producirá una coloración.



Reactivos:

- Soportes Microelisa de 12 pocillos recubiertos de anti-HBs monoclonal (murino)
- Conjugado : anti-HBs ovino, marcado con peroxidasa de rábano picante en solución salina reguladora (SSR).
- Control negativo (CN): suero humano HBsAg-negativo
- Control positivo débil (CPD): 1 U*/ml HBsAg subtipo ad producido por una línea celular humana
- Control positivo fuerte (CPF): 10U* HBsAg subtipo ad/ml producido por una línea celular humana
- Tampón de fosfato concentrado: para diluirse 1: 25
- Sustrato: tabletas de Orto-fenilendiamina (OPD)
- Tabletass de peróxido de urea

Procedimiento:

- 1.- Pipetear 100 µl de cada muestra y controles en los pocillos (3 CN, 4CPD y 1 CPF).
- 2.- Incubar 60 min a 37° C
- 3.- Lavar 4 veces con SSR
- 4.- Pipetear 100µl de conjugado con muestra o control
- 5.- Incubar 60 min a 37° C
- 6.- Lavar 4 veces con SSR
- 7.- Pipetear a cada pocillo 100µl de sustrato
- 8.- Incubar 30 min a 20-25°C en oscuridad
- 9.- Parar la reacción añadiendo 100µl de H₂SO₄ 1 ó 2 mol
- 10.- Realizar la lectura fotométrica (dentro de las dos horas siguientes al paso No. 9) a 492 nm

Cálculo de resultados:

Abreviaturas

- \overline{CN} = absorbancia media de los controles negativos
 \overline{CPD} = absorbancia media de los controles positivos débiles
 \overline{CPF} = absorbancia del control positivo fuerte
 M = absorbancia de la muestra

Eliminación de los valores aberrantes de los controles:

1.- Calcular las absorbancias medias de los controles. Antes de determinar los resultados deben eliminarse los valores de los controles positivos y negativos que no cumplan con los siguientes criterios:

- Controles negativos con una absorbancia $> 0.5 (\overline{CN} + \overline{CPD})$
- Controles positivos débiles con una absorbancia $< 1.4 \overline{CN}$
- Controles positivos débiles con una absorbancia $> 1.5 \overline{CPD} - 0.5 \overline{CN}$
- Controles positivos débiles con una absorbancia $< 0.5 (\overline{CN} + \overline{CPD})$

Eliminar todos los valores aberrantes, después volver a calcular \overline{CN} ó \overline{CPD} usando los valores recalculados. Repetir ésta eliminación hasta que no se encuentren valores aberrantes. Una prueba sólo será válida si menos de la mitad del número de los controles ha sido eliminado; $\overline{CN} < 0.400$; $\overline{CPD} - \overline{CN} > 0.100$. La absorbancia del control positivo fuerte es por lo general > 2.0

Cálculo del valor de corte:

$$V. C. = 0.5 (\overline{CN} + \overline{CPD})$$

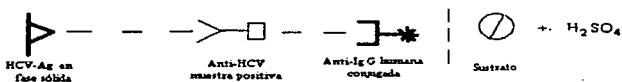
Interpretación de resultados:

- Una muestra es positiva si $M >$ al valor de corte
Una muestra es negativa si $M <$ al valor de corte

Nota: Sólo un resultado positivo repetible debe considerarse reactivo para HBsAg.

II.- CHIRON Anti-HCV (Ortho Diagnostics)

Ortho HCV ELISA Test System 2da. generación es un ensayo inmunoenzimático indirecto para la detección de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C en suero o plasma, que se basa en la captura del anticuerpo por el antígeno fijado en la fase sólida añadiendo un anti-IgG humana marcado que posteriormente al agregar el sustrato producirá una coloración.



Reactivos:

- Microplacas recubiertas de antígeno recombinante del HCV
- Diluyente de muestra
- Conjugado: IgG antihumana (murina monoclonal conjugada con peroxidasa de rábano con estabilizadores proteínicos)
- Sustrato: tabletas de orto-fenilendiamina (OPD) y Solución salina reguladora (SSR)
- Control positivo (CP): suero o plasma humano inactivado, anti-HCV (+), HBsAg y HIV (-)
- Control negativo (CN): suero o plasma no reactivo para HBsAg, anti-HCV y HIV

Procedimiento:

- 1.- Añadir 200µl de diluyente a todos los pocillos excepto al primer pozo (1A) (se usan 3CN, 2CP y 1 Blanco)
- 2.- Añadir 20 µl de los controles y muestras a los pocillos adecuados
- 3.- Incubar 60 min a 37° C
- 4.- Lavar 5 veces con SSR
- 5.- Añadir 200µl de conjugado excepto al pozo 1A
- 6.- Incubar 60 min a 37° C
- 7.- Lavar 5 veces con SSR
- 8.- Añadir 200µl de sustrato a todos los pocillos (incluyendo al 1A)
- 9.- Incubar 30 min a 25-28°C en oscuridad
- 10.- Parar la reacción con 50µl de H₂SO₄ 4N
- 11.- Leer fotométricamente (dentro de los 60 min siguientes al paso 10) a 490 nm ó 492 nm con filtro de referencia de 620 nm

Cálculo de resultados:

- El valor de la absorbancia del blanco es válido si es igual ó superior a -0.020 e igual o inferior a 0.050.
- Calcular la media de los controles negativos, el valor individual de cada uno debe ser igual o inferior a 0.200 e igual ó superior a 0.005.
- Ambos valores de control positivo deben ser superiores a 0.800 dentro del rango lineal del lector de micropocillos y que no deben diferir en más de 0.650.
- Cálculo del valor de corte:

$$V. C. = \overline{CN} + 0.600$$

Interpretación:

- Las muestras con valores de absorbancia inferiores a -0.025 deberán ser sometidas a un nuevo ensayo.
- Las muestras con valores de absorbancia inferiores al valor de corte serán considerados como negativos (no reactivos)
- Las muestras con valores de absorbancia iguales ó superiores al valor de corte serán consideradas como inicialmente reactivas y deberán someterse a posteriores pruebas por duplicado para poder considerarse reactivas.

III. Genelavia Mixt (Sanofi Diagnostics Pasteur)

Es un ensayo inmunoenzimático indirecto para la detección de varios anticuerpos asociados con HIV-1 y/o HIV-2 en suero o plasma humano.

La fase sólida contiene los antígenos purificados gp 160 proteína recombinante y péptidos, mimetizando los epitopes inmunodominantes de las glicoproteínas de envoltura del HIV-1 y HIV-2.



Reactivos:

- Tiras de ELISA cubiertas con antígenos purificados de HIV-1 y HIV-2
- Solución de lavado TRIS concentrada: para diluir 1:10
- Control negativo (CN): Suero o plasma humano HBsAg y anti- HIV (-)
- Suero control débil positivo (suero para calcular el valor de corte) y control positivo (CP): Suero o plasma humano HBsAg (-) y anti- HIV (+)
- Diluyente de muestra
- Conjugado: peroxidasa unida a anti-IgG humana + anti- IgM de cabra

- Buffer sustrato de peróxido
- Cromógeno: orto-fenilendiamina (OPD)
- Solución de paro: H₂SO₄ 4N.

Procedimiento:

- 1.- Pipetear 80 µl de diluyente en cada pozo , más 20 µl de muestra y controles (1CN, -3 sueros control débil positivo, 1CP).
- 2.- Incubar a 40 °C por 30 min
- 3.- Lavar 3 veces con SSR
- 4.- Distribuir 100 µl de conjugado
- 5.- Incubar a 40 ° C por 30 min
- 6.- Lavar 3 veces con SSR
- 7.- Agregar 100 µl de sustrato
- 8.- Incubar 30 min a temperatura ambiente
- 9.- Parar la reacción con 50 µl de solución de paro
- 10.- Leer fotométricamente a 492 nm con filtro de referencia de 620 nm, dentro de 30 min después del paso No. 9.

Interpretación de resultados:

- 1.- Calcular la absorbancia media de los sueros control débil positivo (ODR4)

$$\overline{ODR4} = \frac{OD(B1)+OD(C1)+OD(D1)}{3}$$

- 2.- Calcular valor de corte

$$\text{Valor de corte} = \frac{\overline{ODR4}}{10} = V.C.$$

- 3.-Validación del ensayo

- Los sueros control negativos deberán ser menos del 70% del valor de corte

$$ODR3 < 0.7 C.O.$$

- La media de sueros control positivo débil deberá ser mayor que 0.6

$$\overline{ODR4} > 0.6$$

- La relación de ODR5 / ODR4 deberá ser mayor ó igual a 1.3

$$\frac{ODR5}{ODR4} > 1.3$$

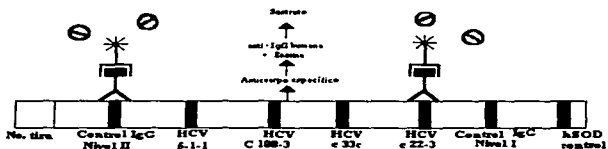
Las muestras con valores de absorbancia menores al valor de corte se consideran negativos para la prueba de Genelavia Mixt.

Los resultados que caigan dentro del valor de corte - 10% y valor de corte se vuelven a probar.

Las muestras con valores de absorbancia igual ó mayores al valor de corte inicialmente se dan como reactivas, por lo que se tendrán que correr por duplicado , sólo así se podrán considerar como positivas; comprobándose con prueba confirmatoria.

IV. CHIRON RIBA HCV 2.0 SIA

Es un ensayo Inmunoblot cualitativo in vitro utiliza cuatro antígenos recombinantes de HCV. Tres de éstos (5-1-1, C100-3 y c33c) son derivados de las regiones no estructurales del virus, el 4to. (c22-3) corresponde a una proteína viral de la nucleocápside, los cuales son inmovilizados en bandas individuales dentro de las tiras que capturan el anticuerpo presente en el suero o plasma; posteriormente se añade anti-IgG humana marcada. Si el conjugado antígeno-anticuerpo-anti IgG humana esta presente , se producirá una reacción colorida azul-negruzca.



Reactivos:

- Tiras sensibilizadas conteniendo los cuatro antígenos del HCV en bandas individuales, una banda de superóxido dismutasa humana (hSOD) y dos bandas control de IgG
- Diluyente de muestra PBS
- Conjugado: peroxidasa marcada con anti- IgG humana de cabra
- Solución de sustrato (4-cloro-1-naftol en metanol)
- Buffer del sustrato fosfatos y peróxido de hidrógeno
- Solución de lavado: para diluir 1 : 50 (SSR)
- Control positivo: plasma o suero inactivado conteniendo anti -HCV y siendo negativo para HBsAg y HIV-1 y 2.
- Control negativo: suero o plasma no reactivo para HBsAg, HIV y HCV
- Aditivo diluyente para muestra.

Procedimiento.

- 1.- Colocar una muestra por tubo, así como controles e identificarlos.
- 2.- Remover las tapas de los tubos y adicionar 1 ml del diluyente de la muestra en cada tubo.
- 3.- Adicionar 20 µl de cada muestra y control. Mezclar
- 4.- Colocar los tubos en un mezclador de 16 a 20 ciclos por minuto durante 4 ó 4.5 horas a temperatura ambiente.
Nota: durante este tiempo preparar el sustrato
- 5.- Aspirar el líquido contenido de cada tubo y adicionar 1 ml de SSR, nuevamente aspirando.
- 6.- Adicionar 1 ml de SSR a cada tubo, después vaciarlos al vaso contenedor de 30 ml de SSR (máximo 20 tiras por vaso)
- 7.- Completando con SSR hasta 60 ml de volumen total, después decantar, rotando suavemente las tiras.
- 8.- Adicionar 60 ml de SSR, mezclando y después decantar.
- 9.- Repetir el paso 8 con 60 ml de SSR nuevos y decantar
- 10.- Adicionar 1 ml de conjugado / tira (mínimo 10 ml por vaso de lavado)
- 11.- Rotar los vasos de lavado a 100 rpm por 30-35 min a temperatura ambiente
- 12.- Decantar el conjugado y lavar las tiras adicionando 60 ml de SSR y decantar, repetir dos veces más
- 13.- Adicionar 1 ml de sustrato por cada tira (mínimo 10 ml por vaso)
- 14.- Rotar los vasos de lavado ó tubos a 110 rpm por 15-20 min a temperatura ambiente
Nota: importante respetar el tiempo
- 15.- Decantar el sustrato y lavar adicionando 60 ml de agua destilada, decantar y repetir este paso dos veces más. Rotando el recipiente que contiene las tiras suavemente.
- 16.- Con pinzas transferir las tiras a un papel absorbente y ponerlas en un lugar oscuro por 30 min a temperatura ambiente. Interpretar las tiras dentro de las siguientes tres horas.

Interpretación de resultados.

Control cualitativo

Control IgG
Nivel II (+)

Control IgG
Nivel I (+)



No. tira

HCV
5-1-1

HCV
C100-3

HCV
c33c

HCV
c22-3

hSOD
control

Las bandas de cada antígeno del HCV se van a comparar en intensidad de color con los niveles I y II de las IgG.

Intensidad de banda	Valoración
- Ausente	(-)
- Más baja que la intensidad de IgG I	(+/-)
- Intensidad = IgG I	(1+)
- Mayor intensidad que IgG I pero menor a IgG II	(2 +)
- Igual intensidad que IgG II	(3 +)
- Mayor intensidad que el nivel IgG II	(4+)

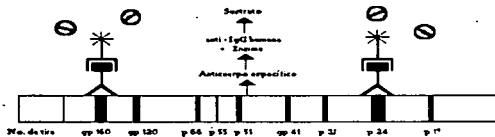
Patrón observado	Interpretación
- No presenta bandas 1+ ó alta reactividad - Banda hSOD sola ó 1+ ó alta reactividad	Negativo
- Ninguna banda individual de HCV con 1+ ó alta reac. - hSOD y ninguna banda HCV teniendo 1+ ó alta reac. - Reactividad de 1+ ó mayor para 5-1-1 y C100-3 únicamente.	Indeterminado
- Reactividad de 1+ ó mayor por lo menos en dos bandas del HCV correspondientes a los antígenos codificados por diferentes partes del genoma del HCV	Positivo

Algunos estudios indican que la reactividad a 5-1-1 y c100-3 únicamente, no indican si la infección es pasada ó reciente en poblaciones de bajo riesgo (ejemplo: los donadores voluntarios). En esta población, la frecuencia de reactividad únicamente para las bandas 5-1-1/c100-3 muestra una tasa aproximada de 0.1%.

Nota: Es recomendable que los casos indeterminados sean seguidos de 6 a 12 meses después. Los niveles de anti-HCV son indetectables en infecciones tempranas.

V. New Lav -blot 1 (Sanofi Diagnostics Pasteur) Western Blot.

Esta prueba está basada en el principio de una ELISA indirecta en un soporte de nitrocelulosa conteniendo las proteínas constituyentes del virus del HIV- 1.



Reactivos:

- Tiras de nitrocelulosa conteniendo las proteínas virales del HIV - 1
- Suero control negativo: negativo al HIV- 1 y al HBV
- Suero control positivo: positivo al HIV- 1 y negativo a HBV
- Conjugado: fosfatasa alcalina unida a IgG de cabra
- Sustrato: (BCIP) 5-Bromo-4- Cloro-3- Indolyl, fosfato, y nitroazul de tetrazolio (NBT) y buffer
- Solución de lavado: para diluir 1: 5 (SSR)

Procedimiento.

- 1.- Marcar cada canal de las charolas de plástico con los datos de identificación suficiente
- 2.- Usando pinzas de plástico, colocar una tira reactiva en cada canal
- 3.- Añadir a cada tira 2 ml de líquido diluyente-lavador, que se ha diluido previamente al 1/5
- 4.- Agitar suavemente durante 5 min
- 5.- Depositar en cada canal con tira 20 µl de suero o controles
- 6.- Agitar suavemente durante 2 hrs. a temperatura ambiente
- 7.- Aproximadamente 30 min antes de que se cumplan las 2 hrs., atemperar el conjugado
- 8.- Eliminar el líquido de los canales
- 9.- Depositar otros 2 ml del líquido lavador- diluyente y en cada canal agitar brevemente durante 20 segundos
- 10.- Eliminar el líquido por absorción
- 11.- Repetir el lavado de las tiras dos veces más agitando 5 min cada vez
- 12.- Eliminar el líquido de lavado

- 13.- Depositar 2 ml de conjugado en cada canal y dejar incubar a temperatura ambiente durante 1 hora con agitación
- 14.- Eliminar el conjugado por absorción
- 15.- Lavar como aparece en los números del 9 al 12
- 16.- Depositar 2 ml de sustrato revelador en cada canal con tira. Las bandas en las tiras positivas aparecen casi inmediatamente y continúan intensificándose hasta 5 min aprox.
- 17.- Eliminar el líquido reactivo y lavar dos veces con agua destilada durante 30 seg cada vez
- 18.- Eliminar el agua y proceder a la lectura de las tira

Interpretación de resultados:

a) Proteínas constitutivas del HIV - 1

Nombre	Genoma	Naturaleza	Aspecto W B.
gp 160	ENV	Glicoproteína precursor de gp120 y gp 41	Banda clara
gp 120	ENV	Glicoproteína de envoltura	Banda con bordes difusos
p 66	POL	Transcriptasa reversa	Banda clara
p 55	GAG	Precursor de proteína del core	Doble
p 51	POL	Proteasa	Banda clara
gp 41	ENV	Glicoproteína transmembranal	Banda difusa
p 31	POL	Endonucleasa	Banda clara
p 24/25	GAG	Proteína del core	Banda clara
p 17	GAG	Proteína del core doble	Algunas veces

b) Interpretación

Interpretación

Perfil

Positivo

Quando menos un producto de: ENV+GAG+POL en cualquier combinación

Indeterminado

Productos de :
GAG + POL
GAG únicamente
POL únicamente

Negativo

Bandas no clasificadas
Sin bandas

Los resultados indeterminados pueden reflejar una de las siguientes alternativas:

- a) Infección por HIV -2
- b) Reacción cruzada con otros retrovirus.
- c) W.B. mal estandarizados (en el caso de W.B. de manufactura casera)
- d) Infecciones autoinmunes
- e) Infección reciente
- f) Infección tardía

CAPITULO IV

4.1 RESULTADOS

En el estudio retrospectivo realizado con los 957 sueros, 76 de ellos (7.9%) fueron positivos para HBsAg y 18 (1.8%) a anti-HCV. De los 957 sueros se seleccionaron 388, se procesaron para HIV, HBsAg y anti-HCV obteniéndose las siguientes prevalencias 122 (31.4%), 31 (8.5%) y 6 (1.54%) respectivamente, las cuales son muy similares a las obtenidas para el grupo original, con excepción de HIV que no se determinó en un inicio.

Lo anterior se representa en la gráfica 1.

La asociación con alguna enfermedad de transmisión sexual en estas muestras séricas fue frecuente, por lo tanto se realizó una revisión obteniéndose los siguientes resultados:

- a) la localización de úlceras, sin especificar el agente etiológico se presentó en un 77.3% en genitales, 19% ano-rectales y 9.8% orales. Cuadro No. 4
- b) de los 289 casos reportados de ETS se presentó un 14.2% para sífilis y 22.5% para herpes simple. Referirse al cuadro No. 5 y gráfica No. 4
- c) los porcentajes de localización de úlceras causadas por el virus de herpes simple fueron los siguientes : genitales 63.9%, ano-rectales 22.44%, orales 8. 16%. Cuadro No. 6

Presencia de alguna enfermedad de transmisión sexual : 289 (74.48%) reportaron haber padecido alguna ETS (Véase gráfica 2)

De las 388 muestras procesadas, 331 se encuentran comprendidas dentro el rango de edades de 17 a 37 años (población sexualmente activa, mientras que las restantes 57 muestras fluctúan entre las edades de 38 y 99 años.

Los factores de riesgo observados para la población estudiada fueron: prostitución, 60 personas (15.46%), uso de drogas intravenosas, 5 personas (1.28%); tatuajes 14 personas (3.6%) y acupuntura, 11 personas (2.83%); el resto de la población estudiada no presentó alguno de éstos factores. Las asociaciones de los factores de riesgo mencionados con HIV, HBV y HCV se resumen en el cuadro No. 5 y gráfica 8.

Las asociaciones más importantes entre los diferentes factores de riesgo considerados, en éste estudio fueron los señalados en el cuadro No. 5

PRESENCIA DE ULCERAS EN GENERAL**Cuadro No. 4**

	No.CASOS	PORCENTAJE
a) genitales	126	77.3%
b) ano-rectales	31	19.0%
c) orales	16	9.8%
Ulceras totales	163	56.4% (Gráfica 3)

NUMERO DE CASOS DE SIFILIS Y HERPES SIMPLE**Cuadro No. 5**

	No.CASOS	PORCENTAJE
Sifilis:	41	14.2%
Herpes: c/s lesiones	65	22.5%
Total	106	63.3% (Gráfica 4)

LOCALIZACION DE ULCERAS CAUSADAS POR EL VIRUS DEL HERPES SIMPLE
Cuadro No. 6

	No. CASOS	PORCENTAJE
a) genitales	41	63.26%
b) ano-rectales	15	22.44%
c) orales	5	8.16%
Úlceras totales por herpes:	61 *	93.0% (Gráfica 5)

* 61 de los 65 pacientes tenían simultáneamente diagnóstico y presencia de úlceras

Se ha reportado que la seroprevalencia del HIV es significativamente mayor entre aquellos individuos usuarios de drogas intravenosas con un nivel bajo de educación, entre los desempleados y entre los que han estado alguna vez en prisión. (88)

Debido a lo anterior se relacionó en el presente estudio el grado de educación con las muestras procesadas. Obteniéndose los resultados presentados en el cuadro No. 7

GRADO DE ESCOLARIDAD
Cuadro No. 7

	No. CASOS	PORCENTAJE
Primaria completa	10	3.31%
Secundaria incompleta	16	5.29%
Secundaria completa	90	29.80%
Carrera técnica	33	10.92%
Bachillerato	47	15.56%
Profesional	106	35.09% (Gráfica 6)

ASOCIACIONES MAS FRECUENTES
Cuadro No. 8

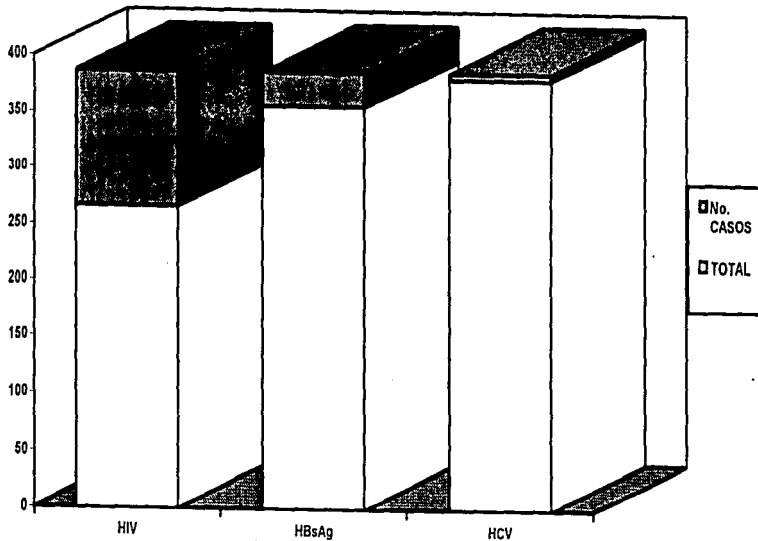
ASOCIACION	No. CASOS	PORCENTAJE
HIV (+) y Prostitución	16	0.77%
HIV (+) y HBsAg	11	2.83%
HIV (+) y Tatuajes	5	1.28%
HIV (+) y anti-HCV	3	4.12%
HIV (+) y Acupuntura	2	0.51%
HIV (+) y Drogas	1	0.25%
		(Gráfica 8)
anti-HCV (+) y HBsAg (+)	1	0.25%
Pro , HIV y Tat	4	1.03%
Prostitución y Acupuntura	2	0.51%
Prostitución y Tatuajes	2	0.51%
Pro, HIV y Dro	1	0.25%
Pro, HBsAg y anti-HCV	1	0.25% (Gráfica 9)

No existió alguna asociación entre el resto de los factores.

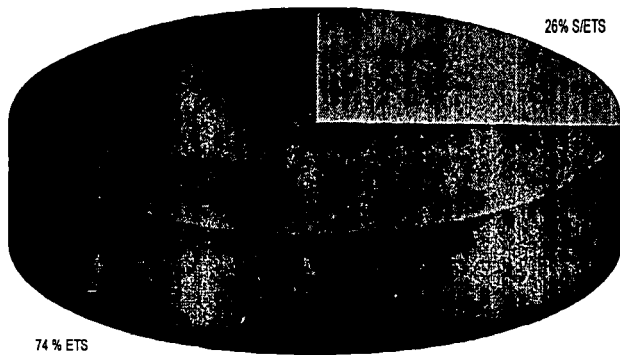
Estas asociaciones se agrupan en las siguientes gráficas:

PREVALENCIA DE HIV, HEPATITIS B Y C

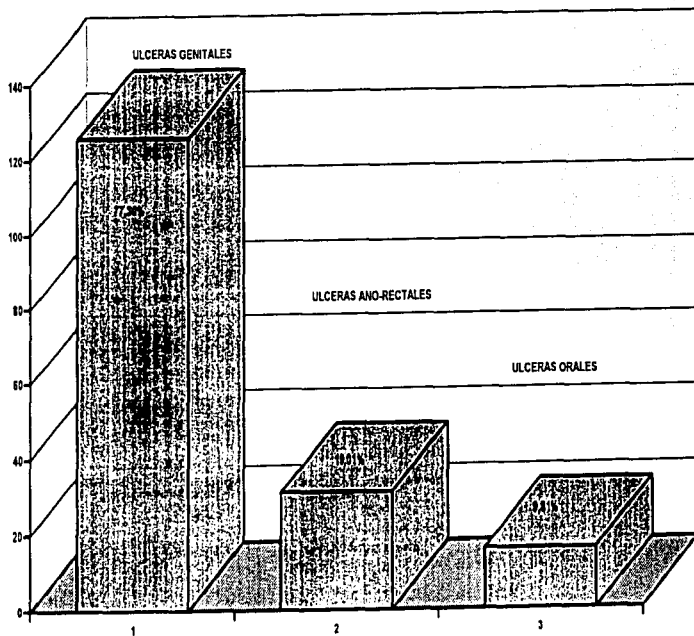
Gráfico 1



PREVALENCIA DE ALGUNA ETS EN LAS MUESTRAS SELECCIONADAS
Gráfico 2

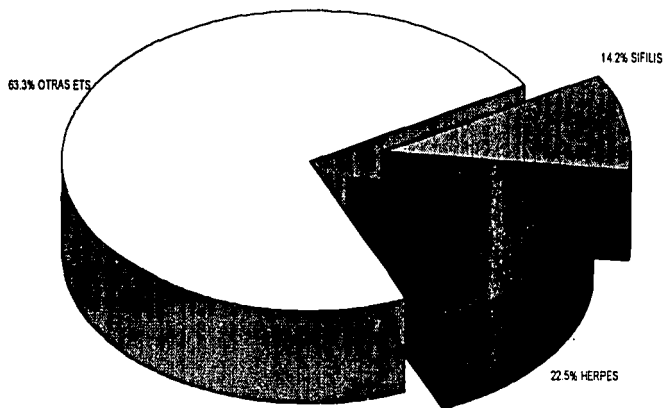


FRECUENCIA DE ULCERAS POR TIPO
Gráfica 3



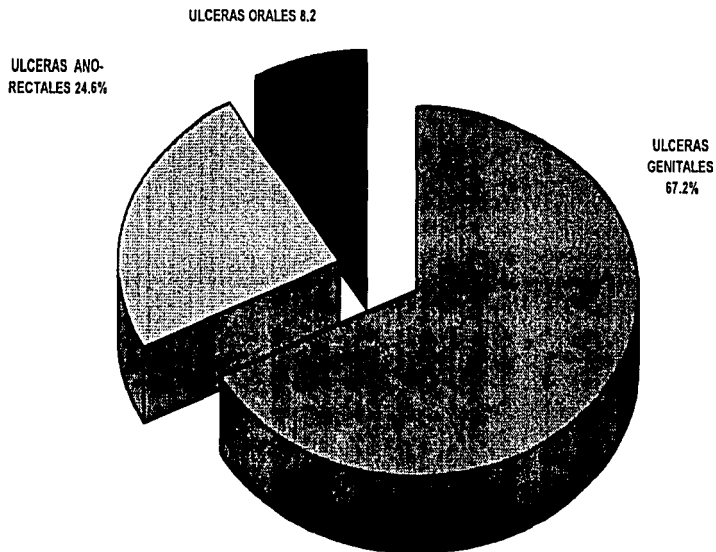
FRECUENCIA DE SIFILIS Y HERPES SIMPLE

Gráfica 4



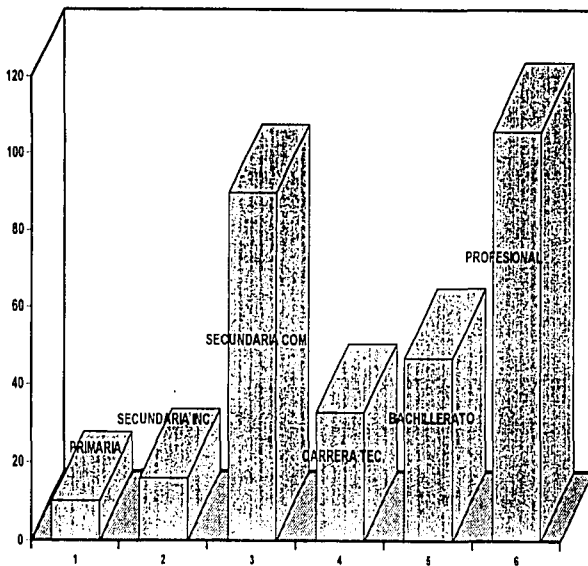
TIPO DE ULCERAS CAUSADAS POR HERPES

Gráfica 5



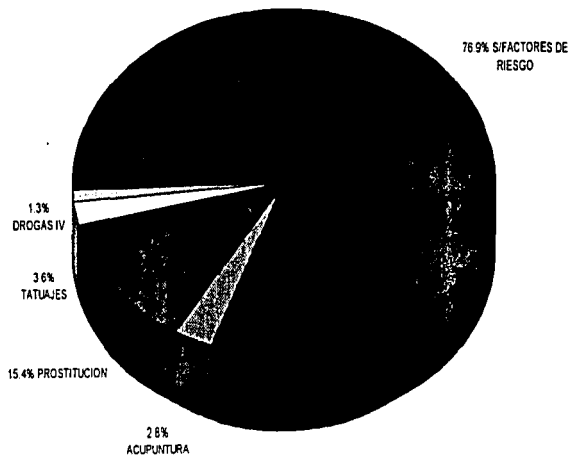
GRADO ACADEMICO DEL GRUPO DE ESTUDIO

Gráfica 6



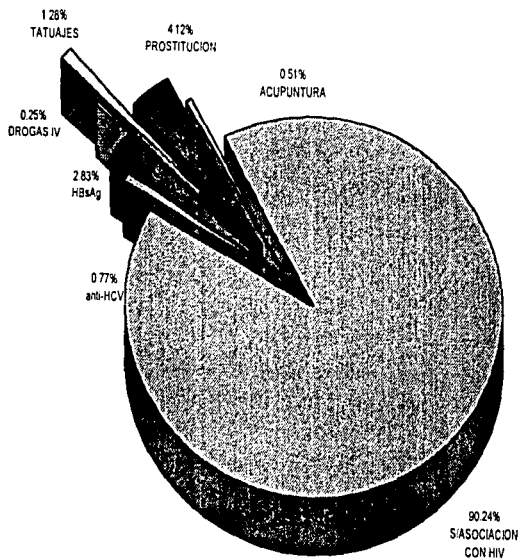
GRUPOS DE RIESGO

Gráfica 7



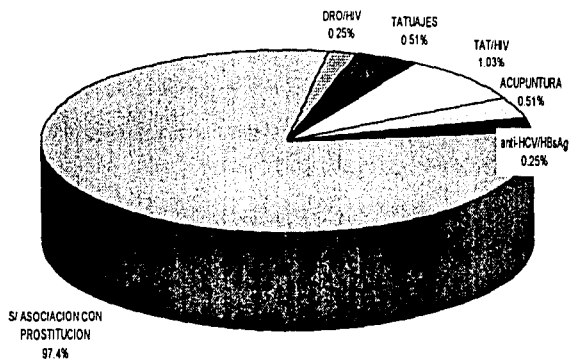
ASOCIACIONES DE FACTORES DE RIESGO CON HIV

Gráfica 8



ASOCIACIONES DE FACTORES DE RIESGO CON PROSTITUCION

Gráfica 9



4.2 ANALISIS DE RESULTADOS.

En la evaluación realizada a los 957 sueros pertenecientes al estudio retrospectivo se demostró la elevada prevalencia para la hepatitis B, C y HIV.

Para éste estudio sólo se utilizaron 388 sueros a los cuales se les realizó un análisis de las historias clínicas a partir de las encuestas proporcionadas por el INDRÉ para cada individuo, permitiendo datos específicos que fueron: presencia de alguna ETS, grado escolar, preferencia sexual, previa transfusión sanguínea, factores de riesgo como tatuajes, prostitución, acupuntura, uso de drogas IV.

La prevalencia de HIV obtenida en éstas muestras, corroboró la alta incidencia reportada para grupos de riesgo (31.4%). (Véase gráfica 1)

Los resultados obtenidos en las determinaciones de hepatitis B y C muestran concordancia con los porcentajes reportados para los 957 sueros procesados previamente, es importante señalar que los porcentajes obtenidos son mucho mas elevados comparándolos con los reportados en un estudio de población abierta realizado con anterioridad en el INDRÉ, para hepatitis B y C. (19)

La presencia de una ETS asociada a las arriba citadas se observó en 289 muestras del total, lo que corresponde al 74.48%, no especificando su agente patógeno, la presencia de ETS altera la respuesta terapéutica y su evolución. (Véase gráfica 2)

En otro estudio realizado se obtuvo una relación apreciable entre la historia de alguna ETS tanto ulcerativa como no ulcerativa y la infección por HIV. El 63% de los hombres seropositivos a HIV tuvieron una historia previa de úlceras genitales, comparado con el 19% de hombres seronegativos a HIV. (64 y 70)

En éste trabajo las úlceras genitales se presentaron con mayor frecuencia; 126 casos (77.3%), mientras que las úlceras orales se presentaron en 16 casos (9.81%). Cuadro No. 4 (Véase gráfica 3)

Las úlceras genitales causadas por virus del Herpes simple se presentaron en una proporción mayor en relación a las observadas para Sífilis (22.49% y 14.18% respectivamente). Cuadro No.5 (Véase gráfica 4)

Se ha demostrado una correlación entre Sífilis, Herpes y la seropositividad para HIV en homosexuales, bisexuales, heterosexuales y prostitutas tanto en EEUU como en Europa y Africa (20)

Las úlceras genitales proporcionan una puerta de entrada a los agentes productores de ETS aumentando la susceptibilidad del individuo al incrementar el riesgo de infección.

Clinicamente los efectos importantes en ambas hepatitis virales aguda y crónica puede resultar del HIV adquirido deteriorando la inmunidad celular.

Varios investigadores concluyen que la sífilis causa una inmunosupresión generalizada de inmunidad celular. (20)

Se han obtenido datos que sugieren que la transmisión sexual del HCV podría ser un mecanismo ineficiente, pero debe considerarse el papel de otros factores para determinar la transmisión sexual del HCV. Estos factores incluyen: abrasión de mucosas, y la importancia de una cantidad crítica de inóculo viral. (52)

El daño en la superficie del epitelio y mucosas puede ser importante en la transmisión del HIV y el HBV, sin embargo no se considera como cofactor para la transmisión sexual del HCV. (72)

Algunos casos positivos para anti-HCV pueden ser el resultado de una exposición sexual. Algunos estudios no han podido demostrar claramente la transmisión sexual. La razón para esta diferencia aún no ha sido establecida, pero la coinfección con HIV-1 puede ser una causa como ha sido sugerido en previos estudios epidemiológicos. La ocurrencia y frecuencia de transmisión sexual del HCV sigue siendo no concluyente. (55 y 58)

Los resultados obtenidos en éste trabajo tienden a demostrar que el HCV puede ser transmitido sexualmente debido a que la prevalencia encontrada para este agente fue mayor a la observada en los estudios realizados con población abierta, en donde la vía transfusional que es el principal mecanismo de infección descrito, se encuentra involucrado. Este hecho se apoya además en la falta de asociación para la transmisión del HCV con alguna de las conductas de riesgo estudiadas.

El 85.30% de las muestra trabajadas pertenecen al grupo de edad sexualmente activa; la adquisición de éstos virus suele darse entre adolescentes y adultos jóvenes, edades cuando las conductas específicas propician el contacto percutáneo e íntimo; la elevada tasa de infectividad de ETS en esta etapa es primordialmente debida a la ignorancia e imprudencia.

Por lo que respecta al grado de escolaridad, para el grupo estudiado, se encontró que el mayor porcentaje está dado por el grupo con educación profesional (35.09%), seguido por el que tiene secundaria completa (29.8%), lo contrario a lo esperado por la educación obtenida. Cuadro No. 7 (Vease gráfica 6)

De los factores de riesgo individuales que presentó el grupo se encontró que la prostitución presento los valores más altos mientras que el uso de drogas IV es los más bajos.

En nuestro país el uso de drogas IV es muy bajo, mientras que en otros países la prostitución es principalmente debida a la obtención de droga, como el caso del crack. (64) Generalmente las repetidas exposiciones parenterales como la drogadicción y el tatuaje, parecen ser las vías más frecuentes de adquisición para los virus aquí estudiados. (30)

No se ha encontrado ninguna diferencia en adquisición del HBV en relación al sexo, bajo condiciones de exposición igual. Sin embargo hay mayor probabilidad de que los varones se conviertan en portadores crónicos del HBV. En Estados Unidos los hombres homosexuales tienen una elevada incidencia anual de 7.6% para HBsAg. (18)

Al analizar las asociaciones establecidas en éste estudio la prevalencia presentada por HIV y anti-HCV obtiene un 0.77%, la correspondiente para HIV y HBsAg fue mayor (2.83%); ésto puede explicarse debido a que para ambas enfermedades su principal vía de transmisión es sexual, por lo que es muy probable que se esté llevando a cabo la transmisión simultánea. La asociación de ambas hepatitis B y C fue casi nula (0.25%)

La ausencia de asociación entre marcadores de infección por hepatitis B y C, ha sido encontrada en otros estudios. (49 y 51) Cuadro No. 8

Estos resultados ponen de manifiesto la gran importancia de la presencia de hepatitis B y hepatitis C, ya que hasta ésta época no se le ha dado el debido interés a éstas enfermedades.

Otra de las asociaciones importantes resultó ser la de HIV y prostitución obteniendo un valor de 4.12%, por otra parte HIV con los demás factores (tatuajes, acupuntura y drogas) muestran porcentajes menores, que pueden ser observados en la gráfica No.8 Cuadro No. 8 Sin embargo la relación de HIV con drogas y prostitución es menor que la de tatuajes y prostitución. Podemos así concluir que uno de los factores relevantes es la prostitución ya que es asociada a tatuajes o acupuntura, adquiere valores mayores comparados con las hepatitis.

Esto resulta lógico si consideramos los mecanismos de transmisión de las enfermedades estudiadas, aunque es necesario aclarar que la prostitución no es el factor de riesgo más importante asociado a la transmisión de HIV.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

CAPITULO V

CONCLUSIONES

La prevalencia de infección por los virus de la hepatitis B, C y HIV individualmente presentan altos porcentajes, siendo principalmente el HCV el más elevado atribuyéndose ésto al grupo de riesgo que se estudio (homo y bisexuales). Los porcentajes de hepatitis B y HIV aunque fueron elevados eran los ya esperados. (64 y 75)

Por otro lado las asociaciones observadas entre éstos virus fue variable. El porcentaje de asociación entre los individuos con infección de hepatitis B y C fué casi nula, debido a un posible fenómeno de interferencia y probablemente a que el principal mecanismo de transmisión que presenta el virus de hepatitis C que es la vía sanguínea. La asociación de HIV y HCV fué más alta que la anterior confirmando que la previa infección con HIV es un cofactor importante para la adquisición del HCV. (55 y 58)

En relación a los factores de riesgo para la adquisición de éstos virus, en el caso de HIV el mayor porcentaje correspondio a la prostitución masculina. Este factor no necesariamente es el más importante asociado a la transmisión de HIV; aunque hay que mencionar que la práctica de éste hábito implica un mayor traumatismo de la mucosa rectal.

Otros factores de riesgo para HIV importantes fueron los tatuajes, siendo una vía de infección parenteral más común que la acupuntura y el uso de drogas intravenosas que poco se practican en nuestra sociedad.

La prevalencia más alta de infección por HIV en asociación con más de un factor de riesgo, la presentó HIV-tatuajes-prostitución; otras asociaciones son menos importantes.

Lo anteriormente citado con respecto a las asociaciones de factores de riesgo solamente se presentan en el caso del HIV, ya que no aparecieron en ninguna de las otras infecciones (HBV, HCV) individualmente.

Hubo sólo un ejemplo de asociación entre HBV, HCV y Prostitución.

La existencia simultánea de las infecciones por HIV- HBV es la que se presentó con un porcentaje más alto probablemente porque los mecanismos de transmisión son similares y a las prevalencias respectivas.

Se concluye que la presencia de anti-HCV en éste estudio fué primordialmente debido a la transmisión sexual.

El médico al integrar las historias clínicas de las ETS tendrá que tomar en cuenta la posible presencia de alguna de las asociaciones aquí mencionadas.

APENDICE.

Preparación de reactivos.

I.-Hepanostika HBsAg (Organon Teknika).

- Tampón de fosfato debe atemperarse para disolver completamente los cristales formados. Diluirlo 1:25 con agua destilada, preparar al menos 50 ml. para cada tira.
- Disolver la tableta de peróxido de urea en 10ml. de agua destilada, homogeneizar antes del uso.
- Dejar que todas las soluciones, incluyendo el tampón de fosfato diluido alcancen 20 a 25 C.
- Dejar que las bolsas de tira microelisa y los viales con tableta de OPD alcancen la temperatura ambiente antes de abrirlos.

II.- CHIRON Anti-HCV (Ortho Diagnostics).

- Tampón de lavado, mezcle 50ml. del concentrado con 950ml. de agua destilada. Es estable durante 30 días si se almacena a temperatura ambiente.
- Solución de sustrato, usar recipientes de plástico o cristal limpios. 10 minutos antes de la segunda incubación, transfiera una cantidad suficiente de sustrato tamponeado a un recipiente de color obscuro disolviendo las tabletas de OPD completamente como sigue:

No. de pocillos	No. de tabletas OPD	Sustrato tamponado (ml)
48	2	12
96	4	24
144	6	36
192	8	48

Esta solución es estable durante 60 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad y deberá presentar un color amarillo muy pálido cuando se use, si no desechar.

III.- Genelavia Mixt (Sanofi Diagnostics Pasteur).

- Solución de lavado, diluir 1:10 con agua destilada. Preparar 500ml. por cada placa de 12 tiras.
- Cromógeno, disolver una tableta de OPD en 10 ml de buffer de sustrato. Usar un recipiente limpio y oscuro; se requieren 10 ml para 1 a 10 tiras, y 20 ml para toda la microplaca.

IV. CHIRON RIBA HCV 2.0 SIA

- Diluyente de muestra, 1 ml por muestra mínimo. Estable por ocho horas a 2-8 C, continuamente mezclarlo por lo menos 10 minutos antes de su uso, el reactivo debe estar a temperatura ambiente.

No. tiras	Aditivo del diluyente de muestra (MILK)	Volumen del diluyente de muestra (SD)
3 - 5	0.3 g	6.0 ml
6 - 10	0.6 g	12.0 ml
11 - 15	0.9 g	18.0 ml
16 - 20	1.2 g	24.0 ml
21 - 25	1.5 g	30.0 ml
26 - 30	1.8 g	36.0 ml

- Sustrato, 1 ml mínimo por muestra, o mínimo 10 ml por vaso de lavado, y un máximo de 20 tiras por cada vaso. SE prepara una hora antes de su uso y mantenerlo en la oscuridad.

No. tiras	Volumen de soln. de sustrato (4CN)	Volumen de buffer de sustrato (SB)
3 - 10	1.7 ml	8.5 ml
11	1.9 ml	9.5 ml
12	2.1 ml	10.5 ml
13	2.2 ml	11.0 ml
14	2.4 ml	12.0 ml
15	2.6 ml	13.0 ml
16	2.7 ml	13.5 ml
17	2.9 ml	14.5 ml
18	3.1 ml	15.5 ml
19	3.2 ml	16.0 ml
20	3.4 ml	17.0 ml

- Preparación del buffer de lavado. Es estable por una semana a temperatura ambiente.

No. de tiras destilada	Volúmen de lavado Buffer concentrado (WB)	Volúmen de agua
3-5	12ml	588ml
6-10	13ml	637ml
11-20	15ml	755ml
21-30	17ml	833ml

V.-New Lav-blot 1 (Sanofi Diagnostics Pasteur)

-Solución de lavado, diluir 1:5 con agua destilada. Para lavar la microplaca completa se utilizan 30ml de solución de lavado mas 120ml de agua destilada

GLOSARIO

HAV	Virus de la hepatitis A
HBV	Virus de la hepatitis B
HCV	Virus de la hepatitis C
HDV	Virus de la hepatitis Delta
HEV	Virus de la hepatitis E
HIV	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
HNANB	Virus de la hepatitis No-A No-B
ETS	Enfermedades de Transmisión Sexual
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
CMV	Citomegalovirus
HSV	Virus del Herpes simple
VVZ	Varicela Zoster
CHP	Carcinoma Hepatoceleular
AST	Aspartatoaminotransferasa
ALT	Alaninaminotransferasa
Ara-A	Arabinósido de Adenina
ADN	Acido desoxirribonucleico
ARN	Acido ribonucleico
HBcAg	Antígeno core del virus de hepatitis B
HBsAg	Antígeno e del virus de la hepatitis B
HBsAg	Antígeno de superficie del virus de hepatitis B
Anti-HBc	Anticuerpo contra el core
Anti-HBe	Anticuerpo contra la proteína soluble e
Anti-HBs	Anticuerpo contra el antígeno de superficie del virus de hepatitis B
PEH	Proteína Específica de Hígado
HBIG	Inmunoglobulina anti-Hepatitis B
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
HTLV	Virus linfotrópico de las células T humanas
ELISA	Análisis de Inmunoabsorción ligado a enzimas
WB	Western blot
AZT	Azidotimidina
SIV	Virus de Inmunodeficiencia en simios.
NF-KB	Factor Nuclear de linfocitos B
TNF-alfa	Factor de Necrosis Tumoral
LAS	Linfadenopatía Persistente Generalizada
GM-CSF	Factor de Colonias Estimuladoras de Granulocitos-Macrófagos
IL-2	Interleucina-2
LTR	Extremo Terminal Repetido

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Brock D. Thomas, Madigan T. Michael. Microbiología 6ta. edición . 1993; Cap. 6, 11, 12, 13, y 14.
- 2.- Coleman PJ., Alter MJ., et.al. Importance of heterosexual activity in the transmission of hepatitis B and Non-A Non-B hepatitis. JAMA. 1989; 262: 1201-1205
- 3.- Eyster M. Elaine, Harvey J. Halter, et.al. Heterosexual cot-ransmission of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV). Annals of Internal Medicine. 1991; 115: 764-768
- 4.- Fagan A. Elizabeth. Hepatitis B la enfermedad y sus consecuencias. Infectologia. 1994; 14 (2): 87-91
- 5.- Hart J. Graham, Woodward Nicola, et.al. Prevalence of HIV , Hepatitis B and associated risk behaviours in clients of a needle-exchange in central London. AIDS. 1991; 5: 543-547
- 6.- Horng Kao-Jia, Per Jei Chen, et.al. Sexual Transmission of HCV. The Lancet. 1993; 342: 626.
- 7.- Knudsen Freddy, Per Wantzin, et.al. Hepatitis C in dialysis patients : relationship to blood transfusions, dialysis and liver disease. Kidney International. 1993; 43: 1353-57
- 8.- Konigsberg J. Andrey Como reconocer la hepatitis viral. Phisician Assitant 1993; 16 (7): 25
- 9.- Marcellin Patrick. La prevalencia de la hepatitis C en personas seropositivas. Hepatology. 1993; 27-28
- 10.- Mertens E. Thierry, Hayes J. Richard, et.al. Epidemiological methods to study the interaction between HIV infection and other sexually transmitted diseases. AIDS. 1990; 4: 57-65
- 11.- Petrosillo Nicola, Scaccia Franco, et.al. Hepatitis C en dialysis. Nephron. 1993; 63: 115.

- 12.- Quinn C. Thomas, Groseclose L. Samuel, et al. Evolution of the human immunodeficiency virus epidemic among patients attending sexually transmitted disease clinics. a decade of experience. The Journal of Infectious Diseases. 1992; 165: 541-544.
- 13.- Robinson S. William. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus. Infectious Diseases and their Etiologic Agents. 1990; 3: 1204-30.
- 14.- Zuckerman J. Arie. Viral hepatitis. Scientific Basis and Clinical Management. 1993; 283-441.
- 15.- Harrison F. Hepatitis C: soy clonado luego existo. The Journal of Infectious Diseases. 1992; 165: 438-43, 720-23.
- 16.- Departamento de Gastroenterología. Hepatitis C. Sistema Nacional de Salud. 1990; 2-10
- 17.- P. Murray, W. Drew, et al. Microbiología Médica. 1era. edición 1993; 45: 547-66
- 18.- Robert B. Bleshe. Hepatitis B y C. Hepatitis B. Hepatitis C. Human Retroviruses. Textbook of Human Virology. 2da edición Edit. Mosby Year Book. U.S.A. 1991; 22: 225-28, 28: 719-409: 274-98.
- 19.- Sánchez Islas Mónica, Rangel Sánchez Fabricio. Prevalencia de las hepatitis virales tipo A, B, C y delta en población abierta de la República Mexicana. México D.F. 1994.
- 20.- Ronald Ross Watson. Cofactores in HIV-1 infection an AIDS. Edit. CRC Press. Florida 1990; 48-51, 98-101, 114-118, 122-124, 130-135, 202-215.
- 21.- Graham A. Bird. Natural history of HIV infection. Immunology of HIV infection. Edit. Klammer Academic Publishers. Scotland U.S.A. 1992; 1-13
- 22.- Kimball W. Jhon. The Nature of Immunity. Introduction of Immunology. Edit. Manuel Macmillan International. Rep del Singapur. 1990; 1: 1-12.
- 23.- Simin B. Vaghefi and Eduardo A. Catellon-Vogel. Nutrition in HIV positive drug addicts. Nutrition and AIDS. Edit. CRC Press. Florida 1994; 1: 1-9, 4: 49-57.
- 24.- Stites P. Daniel. Hepatitis B virus. Basic and Clinical Immunology. Edit. Appleton and Lange. U.S.A. 1991; 513-15, 651-53, 55: 1411-27.
- 25.- Lachmann P.J., Sir Keith Peters, et al. Clinical Aspects of Immunology. 5ta. edición. Edit Blackwell Scientific Publications. U.S.A. 1993; 1: 1510-11, 2: 1387-95, 3: 1411-27.
- 26.- Dixon Frank J. Animals models for adquired immunodeficiency syndrome. Advances in Immunology. Edit. Academia Press. U.S.A. 1992; 52: 425-31.

- 27.- Ann Giudici Fettner. Human Immunodeficiency virus. The Science of Viruses. Edit. Quill. Nueva York 1990; 86-172.
- 28.- Graves M.C. and Vinters H.V. Hepatitis B virus. Virus Infection of Peripheral Nerve. 9na. edición. Edit. Masson-Salvat Medicine. U.S.A. 1993; 47-49.
- 29.- Gust A. Ian, Stephen M. Feinstone. Enterically transmitted Non-A Non-B hepatitis. Hepatitis A. Edit. CRC Press. U.S.A. 1988; 2: 221-31.
- 30.- Archana Kumar, P.K. Misra, et.al. Infection with hepatitis A, B, delta y HIV viruses in children receiving cycled cancer chemotherapy. Journal of Medical Virology. 1992; 37: 83-86.
- 31.- Kapicetta M., A.F. Attili, et.al. Prevalence of hepatitis C virus antibodies and hepatitis C virus-RNA in an urban population. Journal of Medical Virology. 1992; 37: 87-92.
- 32.- Robinson S. William. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus. Infectious Diseases and their Etiologic Agents. Parte III. 1990; 125: 1204-29.
- 33.- Franken F.H., Kekulé A.S., et.al. The A to F of viral hepatitis. The Lancet. 1990; 336: 1158-59.
- 34.- Jhonson P.J. and Ian G. McFarlane. Meeting report: International Autoimmune hepatitis group. Hepatology. 1993; 998-1005.
- 35.- The ACG committee on FDA- related matters under the primary authorship of Adrian M. Di Bisceglie et al. Antiviral therapy of chronic viral hepatitis. The American Journal of Gastroenterology. 1990 (6); 85: 650-53.
- 36.- Kyoko Tsukiyama-Kohara, Kenjiro Yamaguchi, et.al. Antigenicities of group I and II hepatitis C virus polypeptides-molecular basis of diagnosis. Virology. Edit. Academic Press. 1993; 192: 430-37.
- 37.- Brackmann A. Stephan, Andreas Gerritzen, et.al. Search for intrafamilial transmission of hepatitis C virus in hemophilia patients. Blood. 1993; 81 (4): 1077-87.
- 38.- Dushinko G.M. Rolling review- the pathogenesis, diagnosis and management of viral hepatitis. Aliment Pharmacol. 1994; 8 (2): 229-53.
- 39.- Beardsley A.M., LaBrooy J.T., ET.AL. a comparison of hepatitis C virus (HCV)-RNA and antibody as markers of infection and predictors of infectivity. Biochem Biophys Res commun. 1994; 15: 202, 1: 512-18.

- 40.- Long G.E. Rickman L.S. Infectious complications of tattoos. Clin Infect Dis. 1994; 18 (4): 610-19.
- 41.- Sheen I.S., Liaw Y.F., et al. Role of hepatitis C and delta viruses in the termination of chronic hepatitis B surface antigen carrier state: a multivariate analysis in a longitudinal follow-up study. J Infect Dis. 1994; 170 (2): 358-61.
- 42.- Marcellin P. Martinot-Peignoux, et al. Hepatitis C virus (HCV) viremia in human immunodeficiency virus seronegative and seropositive patients with indeterminate HCV recombinant immunoblot assay. J Infect Dis. 1994; 170 (2): 433-35.
- 43.- Kato N., Ootsuyama Y., et al. Genetic drift in hypervariable region 1 of viral genome in persistent hepatitis C virus infection. J Virol. 1994; 68 (8): 4776-84.
- 44.- Modelli M.N., Cerino A., et al. Significance of the immune response to a major, conformational B-cell epitope on the hepatitis C virus NS region defined by a human monoclonal antibody. J Virol. 1994; 68 (8): 4829-36.
- 45.- Esumi M., Shikata T. Hepatitis C virus and liver diseases Phatol. Int. 1994; 44 (2): 85-95.
- 46.- McOmish F., Yap P.L., et al. Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey. J Clin Microbiol. 1994; 32 (4): 884-92.
- 47.- Taniguchi S., Okamoto H., et al. A structurally flexible and antigenically variable N-terminal domain of the hepatitis C virus E2/NS1 protein: implication for an escape from antibody. Virology. 1993; 195: 297-301.
- 48.- Dr. R.S. Tedder. Hepatitis C virus: evidence for sexual transmission. B.M.J. 1991; 303: 310-11.
- 49.- Mosley W. James and Richard D. Aach, et al. Non-A Non-B hepatitis and antibody to hepatitis C virus. JAMA. 1990; 263 (1): 77-78.
- 50.- Duncan P. Thomas. Hepatitis C virus transmission by monoclonal antibody purified factor VIII concentrate. The Lancet. 1990; 335: 1531-32.
- 51.- Novati R., Thiers V., et al. Transmission of hepatitis C : sexual, vertical or exclusively blood borne? Hepatology. 1992; 16 (6): 1497-99.
- 52.- Girish J. Kotwal, Vinod R. Rustgi. Detection of hepatitis C virus-specific antigens in semen from Non-A Non-B hepatitis patients. Digestive Diseases and Sciences. 1992; 37 (5): 641-44.

- 53.- Lai J.Y., Jhon S. Tam, et.al. Prevalence of antibody to hepatitis C virus in HBsAg negative chronic liver disease in Hong Kong using different assays. Journal of Medical Virology. 1992; 37: 158-60.
- 54.- Reesink H.W., D Bresters, et.al. New developments in hepatitis C. Scand. Gastroenterol. 1992; 27: 82-86.
- 55.- Soto B., Rodrigo M Garcia, et.al. Heterosexual transmission of hepatitis C virus and the possible role of coexistent human immunodeficiency virus infection in the index case. Journal of Internal Medicine. 1994; 236: 515-19.
- 56.- Roggendorf M., Deinhardt F., et.al. Hepatitis C virus upstanding. The Lancet. 1990; 335: 1431-32
- 57.- Roget Mercedes M D., Moria Buti, et.al. The presence of anti-HCV antibodies in the serum of patients with chronic active hepatitis and antinuclear antibodies. Correspondence. 1990; 11 (2): 333-34.
- 58.- C. Gabrielli, A. Zannini, et.al. Spread of hepatitis virus among sexual partners of HCVAb positive intravenous drug users. Journal of Infection. 1994, 29: 17-22.
- 59.- Kenneth C. Hyams, Irring A. Phillips. Seroprevalence of hepatitis C antibody in Perú. Journal of Medical Virology. 1992; 37: 127-31.
- 60.- Bell James, Robert G Batey. Hepatitis C virus in intravenous drug users. The Medical Journal of Australia. 1990, 153 (3): 274-76.
- 61.- A. Sánchez Quijano, C. Rey, et.al. Hepatitis C virus infection in sexually promiscuous groups. Eur J Clin. Microbiol Infect Dis. 1990; 9: 610-12.
- 62.- Osmiond Dennis H., Nancy S Padian, et.al. Risk factors for hepatitis C virus seropositivity in heterosexual couples. JAMA. 1993; 269 (3): 361-165.
- 63.- Rice P.S., D.B. Smith, et al. Heterosexual transmission of hepatitis C virus. The Lancet. 1993, 342: 895-96
- 64.- García García M.L., Valdespino Gómez, et.al. Enfermedades de Transmisión Sexual. Edit. Secretaría de Salud. 1993.
- 65.- Perea J. Evelio. Enfermedades de Transmisión Sexual. Edit Doyma 1992; 1: 1-8, 5: 49-58, 10: 99-104, 12: 113-116, 15: 147-164.
- 66.- Horvath Joseph and Stephen P. Raffanti. Clinical aspects the interactions between human immunodeficiency virus and hepatotropic viruses. Clinical Infectious Diseases. 1994; 18: 339-47.

- 67.- Nowak and Martin A., Andrew J. McMichael. How HIV defeats the immune system. Scientific American, 1995, 12: 58-65.
- 68.- Dr. Casanova Gerardo Román, Dr. Federico Javier Ortiz Ibarra, et.al. Las enfermedades de transmisión sexual: causa de complicaciones perinatales. Enfermedades Infecciosas y Microbiología 1994; 14 (1): 25-28.
- 69.- Hagen Von Briesen, Reinhard Andreesen, et.al. Systematic classification of HIV biological subtypes on lymphocytes and monocytes/ macrophages. Virology 1990; 178: 597-602.
- 70.- Simonsen J. Neil, M D William Cameron, et.al. Human immunodeficiency virus infection among men with sexually transmitted diseases. The New England Journal of Medicine, 1989, 4: 274-78.
- 71.- Stevens W. Roy, Geraldine M. McQuillan. Diagnóstico serológico e las infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y de la hepatitis B (HBV). Hematología y Coagulación 1994; 36: 939-45.
- 72.- Thomas David L., Robert O. Cannon, et.al. Hepatitis C, hepatitis B, and human immunodeficiency virus infections among Non-Intravenous Drug- using patients attending clinics for sexually transmitted diseases. The Journal of Infectious Diseases 1994; 169: 990-95.
- 73.- Lifson R. Alan, Mark Stanley, et.al. Detection of human immunodeficiency virus DNA using the polymerasa chain reaction in a well-characterized group of homosexual and bisexual men. The Journal of Infectious Diseases 1990; 161: 436-39.
- 74.- Gupta P., H. Farzadigan, et.al. Prospective Multicenter study on isolation of human immunodeficiency virus tipo I from homosexual men after seroconversion. Journal of Clinical Microbiology 1991; 29 (7): 1368-71
- 75.- Hunt J. Andrew, Peter M. Davies, et.al. Sexual partners, penetrative sexual partners and HIV risk. AIDS, 1991, 5: 723-28.
- 76.- Rickman L. Richard, Mark Lodico, et.al. Sexual communication is associated with condom use by sexually active incarcerated adolescents. Journal of Adolescents Health, 1994; 15: 383-88.
- 77.- Klimas Nancy G., Pagniota Caralisiete. Immunologic function in a cohort of human immunodeficiency virus type I seropositive and negative healthy homosexual men. Journal of Clinical Microbiology 1991; 29 (7): 1413-21
- 78.- Angelo D., et.al. HIV infection and AIDS in adolescents. Journal of Adolescent Health, 1994; 15: 427-434.

- 79.- Dr. Guinan, et.al. HIV heterosexual transmission and women. JAMA, 1992; 268 (4): 520-21.
- 80.- Bayer N., et.al. Recombinant interferon-alfa for chronic hepatitis C in patients positive for antibody to human immunodeficiency virus J. Infect. Dis., 1992; 165: 723-26.
- 81.- Ferbas Jhon, Kaplan H. Andrew, et. al. Virus burden in long-term survivors of human immunodeficiency virus (HIV) infection is a determinant of anti HIV CD8+ lymphocyte activity. The Journal of Infectious Diseases, 1995; 172: 329-39.
- 82.- Ruud van den Akker, J. Anneke R. van den Hoek, et al. Detection of HIV antibodies in saliva as a tool for epidemiological studies. AIDS, 1992, 6: 953-57
- 83.- Phillip M. David, Vanaja R. Zacharopoulos, et al. Mechanisms of sexual transmission of HIV: does HIV infect epithelios. Trends in Microbiology, 1994, 2 (11): 454-58.
- 84.- Dr. Talan A. David, Gary A. Jhonson, et.al. Enfermedades serias en pacientes con SIDA. Atención Médica, 1993, 18: 32-44.
- 85.- Gatell Artigas J.M. , et.al. Guía práctica del SIDA. Ediciones Científicas y Técnicas S.A. Barcelona España 1992
- 86.- Wayne C. Koff. The prospects for AIDS vaccine. Hospital Practice, 1991; 15: 99-106.
- 87.- Escobar Gutiérrez Alejandro, Valdespino Gómez José Luis et. al. Vacunación en la Hepatitis B. Vacunas, Ciencia y Salud. Secretaria de Salud. 1992. Pág 273-284.
- 88.- Estébanz Estébanz P. e I. Cifuentes Otero. Diferencias de riesgo por género para el HIV entre los individuos usuarios de drogas parenterales. PUB. OF SEISIDA Vol. 7 (2) - Febrero 1996.