

## ORIGINAL

## SEROPREVALENCIA DE TRES TIPOS DE VIRUS HEPATOTROPOS EN POBLACIÓN ADOLESCENTE DE LA PROVINCIA DE GUADALAJARA (\*)

José Antonio Martínez Pérez (1), Carmen Gimeno Fernández (2), Alejandro González Praetorius (2), Margarita Gascuña Luengo (1), María José Calvo Orduña (1) y Llanos Caballero Moreno (1)

(1) Centro Salud Guadalajara-Sur (Guadalajara).

(2) Microbiología. Hospital General de Guadalajara

## RESUMEN

**Fundamento.** Las hepatitis virales son uno de los grupos de enfermedades infecciosas más frecuentes en patología humana y aunque la mayoría son benignas algunas pueden evolucionar hacia formas crónicas. El objetivo del estudio fue conocer la prevalencia de la infección por los virus de la hepatitis C, Epstein-Barr y herpesvirus humano tipo 6, en los escolares de 8.º de EGB (13-14 años), y relacionarla con las variables sexo y el hábitat (rural o urbano) en el que vivían.

**Métodos.** Estudio descriptivo de tipo transversal, en una muestra representativa de la población escolar de 8.º de EGB de la provincia de Guadalajara en 1998-1999. Muestreo aleatorio sistemático estratificado según sexo y centro escolar (diseño muestral polietápico). Se determinó la tasa de anticuerpos específicos de la clase IgG, mediante técnica de ELISA.

**Resultados.** Se estudió a 268 escolares (46,6% varones). La prevalencia de anticuerpos frente al virus de Epstein-Barr fue de 73,5% (IC: 67,9%-78,5%); el 72% (IC: 64%-80%) entre los varones y el 74,8% (IC: 67,7%-81,9%) entre las mujeres (NS); el 65,6% (IC: 57,4%-73,8%) vivían en medio urbano y el 80,7% (IC: 74,2%-87,2%) en el rural ( $p < 0,05$ ). La prevalencia de positivos para el virus de la hepatitis C fue del 0,7% -dos personas, siendo ambas del sexo femenino y viviendo una en el medio urbano y otra en el rural-. Para el virus herpes tipo 6 la prevalencia fue del 82,4% (IC: 77,9%-86,9%), el 81,5% (IC: 74,7%-88,3%) entre los varones y el 83,2% (IC: 77,1%-89,3%) entre las mujeres (NS), el 86,7% (IC: 80,4%-92,2%) vivían en medio urbano y el 78,5% (IC: 73,1%-86,5%) en el rural ( $p < 0,05$ ).

**Conclusiones.** La prevalencia por los virus de Epstein-Barr y herpes humano tipo 6 y baja frente al VHC es elevada, lo cual concuerda con las características del medio y edad de las personas estudiadas.

**Palabras Clave:** Virus hepatitis C. Epstein-Barr. Herpes tipo 6. Prevalencia. Adolescentes.

## Correspondencia:

José Antonio Martínez Pérez  
Travesía Santo Domingo, 1, 4.ºA  
19001 - Guadalajara  
Correo electrónico: jmartinezp@meditex.es

(\*) Este trabajo fue subvencionado con una beca de la Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha.

## ABSTRACT

### Seroprevalence of Three Types of Hepatotropic Virus Among the Teenage Population of the Province of Guadalajara, Spain

**Background:** Viral forms of hepatitis are one of the most infectious disease groups most often encountered in human pathology, and although most are benign, some can evolve into chronic forms. The purpose of this study is that of ascertaining the prevalence of hepatitis C, Epstein-Barr and human herpesvirus-6 infections among eighth-graders (13-14 years of age) and to related the same to variables regarding the gender and environment (rural or urban) in which they were living.

**Methods:** Descriptive, transversal study of a representative sample of the eighth-grade population in the province of Guadalajara during the 1998-1999 period. Systematic random sampling layered by gender and school (multi-stage sample format). The rate of specific IgG antibodies was determined using the ELISA technique.

**Results:** A study was conducted of 268 school-age children (46.6% males). The prevalence of Epstein-Barr antibodies was of 73.5% (CI: 67.9%-78.5%); 72% (CI: 64%-80%) among the males and of 74.8% (CI: 67.7%-81.9%) among the females (NS); 65.6% (CI: 57.4%-73.8%) residing in an urban environment and 80.7% in a rural environment ( $p < 0.05$ ). The prevalence of those who tested positive for the hepatitis virus was that of 0.7% - two individuals, both females, one of whom resided in an urban environment and the other in a rural environment. For herpesvirus-6, the prevalence was of 82.4% (CI: 77.9%-86.9%); 81.5% (CI: 74.7%-88.3%) among the males and of 83.2% (CI: 77.1%-89.3%) among the females (NS), 86.7% (CI: 80.4%-92.2%) residing in an urban environment and 78.5% (CI: 73.1%-86.5%) in a rural environment ( $p < 0,05$ ).

**Conclusions:** The prevalence of Epstein-Barr and human herpesvirus-6 and low degree as regards VHC is high, which tallies with the characteristics of the environment and age of the individuals under study.

**Keywords:** Hepatitis C virus. Epstein-Barr. Herpesvirus-6. Teenage Prevalence.

## INTRODUCCIÓN

Las hepatitis virales son una de las enfermedades infecciosas más frecuentes en patología humana. Aunque suelen cursar de forma benigna en ciertas ocasiones pueden evolucionar a formas crónicas y posteriormente a cuadros graves, como cirrosis hepática o carcinoma hepatocelular<sup>1</sup>.

La afectación hepática de causa viral puede producirse en el curso de una infección sistémica más o menos grave, en el caso de los virus denominados hepatotropos, o como afectación preferente o exclusiva, en el caso de los virus de las hepatitis víricas propiamente dichas<sup>2</sup>.

Entre los virus hepatotropos se incluyen el virus de Epstein-Barr y el virus Herpes humano tipo 6, que pertenecen a la familia *Herpesviridae*. Ambos virus están ampliamente diseminados por todas las áreas geográficas y generalmente la primoinfección se produce durante la infancia, en el caso del virus Herpes humano tipo 6 y en la adolescencia o primeros años de la edad adulta (entre los 14 y los 25 años) en el caso del virus de Epstein-Barr.

Los cuadros clínicos que producen son muy variados; la mayoría de las ocasiones son cuadros subclínicos o benignos y autolimitados como el síndrome de mononucleosis infecciosa, causado por el virus de Epstein-Barr, o el exantema súbito o *roseola infantum*, debido al virus Herpes humano tipo 6. Sin embargo, en algunos casos, se han asociado a infecciones diseminadas más o menos severas con afectación de distintos órganos entre ellos el hígado, dando lugar a hepatitis fulminantes o hepatitis crónicas de evolución fatal<sup>6-9</sup>.

El virus de la hepatitis C es el agente causal más frecuentemente implicado en las denominadas hepatitis víricas no A no B posttransfusionales, adquiridos en la comunidad y en las cirrosis criptogénicas. Su transmisión se produce fundamentalmente por vía parenteral, por lo que salvo en grupos de po-

blación determinados, como receptores de transfusiones, hemoderivados y órganos, adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) y personas sometidas a hemodiálisis. La seroprevalencia de anticuerpos específicos frente a virus de hepatitis C en población sana debe ser baja.

A diferencia de los virus citados anteriormente, el virus de la hepatitis C produce afectación hepática preferente o casi exclusiva. La infección aguda suele ser poco sintomática y pasar inadvertida, si bien en más del 75% de los casos se cronifican y en un alto porcentaje se asocian a desarrollo de carcinoma hepatocelular o fallo hepático candidato a trasplante<sup>3,4</sup>.

Este trabajo es una parte de un proyecto más amplio. En una primera fase hemos estudiado la respuesta inmune de esta población a la vacuna de la hepatitis B<sup>10,11</sup>, en el presente estudio abordamos la seroprevalencia frente a los virus herpes humano tipo 6, Epstein-Barr y hepatitis C y en otro posterior, analizaremos la seroprevalencia frente al virus de la hepatitis A.

Teniendo en cuenta los escasos trabajos publicados sobre la seroprevalencia de agentes víricos hepatotropos en población joven, nos marcamos como objetivo de este trabajo, estudiar la misma, en relación con tres de estos virus, el de la hepatitis C, de Epstein-Barr y herpes humano tipo 6 en población adolescente de la provincia de Guadalajara

## MATERIAL Y MÉTODOS

La provincia de Guadalajara cuenta con una población aproximada de 145.000 habitantes. El total de alumnos matriculados en 8.º de EGB en toda la provincia durante el curso académico de 1998-1999 fue de 2.191.

Nos planteamos un estudio descriptivo transversal en la población escolar de 8.º de EGB de todos los centros escolares del Area

de Salud de Guadalajara. Para ello, obtuvimos una muestra, mediante muestreo estratificado por conglomerados, polietápico y proporcional según sexo y centro escolar.

Para calcular el tamaño muestral hemos, utilizado la fórmula recomendada en el caso de poblaciones finitas. El tamaño de la muestra para una precisión del 5%, un nivel de confianza del 95% y una prevalencia media esperada de un 20%, fue de 246 alumnos. En nuestro estudio hemos previsto un porcentaje adicional de alumnos a incluir en el estudio para compensar las pérdidas, que estimamos en torno al 10%. Finalmente se utilizó como muestra definitiva la de 268 alumnos.

Las variables objeto del estudio fueron: 1) título de anticuerpos IgG específicos frente a virus Herpes humano tipo 6 (Human Herpes virus 6 IgG, EIA, Biotrin), anticuerpos IgG frente a antígeno de la cápside del virus de Epstein-Barr (EVB-VCA igG ELISA, Wampole) y anticuerpos IgG frente a antígenos codificados por el virus de la hepatitis C (HCr 43, C 200, C 100-3, N55, recombinantes (HCV versión 30 Avsym-System, Abbott); 2) sexo y 3) medio en el que vive. El título de anticuerpos se cuantificó por la técnica de ELISA y las demás variables, mediante cuestionario elaborado al efecto.

Los datos fueron analizados utilizando las siguientes técnicas estadísticas: determinación de frecuencias, tanto relativas como ab-

solutas, y comparación de variables cualitativas, utilizando la prueba de  $\chi^2$ . En todos los casos el nivel de significación fue de 0,05.

## RESULTADOS

De la población estudiada 125 sujetos eran varones (46,6%) y 143 mujeres (53,4%), 128 vivían en el medio urbano (47,8%) y 140 (52,2%) en el medio rural. A su vez en el medio urbano vivían 61 varones (47,6%) y 67 mujeres (52,4%), mientras que en el rural vivían 64 varones (45,7%) y 76 mujeres (54,3%).

**1. Virus de Epstein-Barr.** La distribución del título de anticuerpos fue de 197 individuos con título positivo, que correspondía a un 73,5% (IC 95%: 67,9%-78,5%) de la población estudiada, 68 personas con título negativo (25,3%) y 3 indeterminados (1,2%). En lo que respecta al sexo, 90 varones (72%) y 107 mujeres (74,8%) eran positivos (NS). En cuanto al medio en el que vivían, 84 personas positivas (65,6%) habitaban en el medio urbano y 113 (80,7%) en el rural. Esta diferencia era estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) (tabla 1). En el medio urbano 41 resultados positivos fueron en varones (67,2%) y 43 en mujeres (64,2%) -NS-, mientras que en el medio rural 49 varones (76,6%) y 64 mujeres (84,2%) tuvieron resultados positivos ( $p < 0,05$ ) (tabla 2).

Tabla 1

Distribución del número de anticuerpos positivos frente al virus de Epstein-Barr según sexo y medio

Variables	N	Número Positivos	%	Intervalo Confianza (95%)	P
<b>SEXO</b>					
Varones	125	90	72%	(64% - 80%)	NS
Mujeres	143	107	74,8%	(67,7%-81,9),	
<b>MEDIO</b>					
Urbano	128	84	65,6%	(57,4%-73,8%),	0,001
Rural	140	113	80,7%	(74,2%-87,2%)	

**Tabla 2**  
**Distribución del número de infectados por virus de Epstein-Barr en los medios urbano y rural según sexo**

<i>Varones</i>					
<i>Variable</i>	<i>N</i>	<i>Número Positi- vos</i>	<i>%</i>	<i>Intervalo Confianza (95%)</i>	<i>P</i>
MEDIO					
Urbano	61	41	67,2%	(55,5%-78,9%),	0,05
Rural	64	49	76,6%	(66,3%-86,9%)	
<i>Mujeres</i>					
<i>Variable</i>	<i>N</i>	<i>Número Positi- vos</i>	<i>%</i>	<i>Intervalo Confianza (95%)</i>	<i>P</i>
MEDIO					
Urbano	67	43	64,2%	(49,9%-78,5%),	0,001
Rural	76	64	84,2%	(76% - 92,4%)	

NS: No significativo.

**2) Virus de la hepatitis C.** Dos de las personas estudiadas (0,7%) tenían anticuerpos positivos, siendo ambas del sexo femenino. De estas dos personas una vivía en el medio urbano y otra en el medio rural

**3) Virus Herpes tipo 6.** El 82,4% de las personas de la muestra (221) tenían anticuerpos positivos. Dentro de los varones, el 81,5% (102 individuos) eran positivos y en el sexo femenino lo era el 83,2% (119 personas). Esta diferencia no era estadísticamente significativa.

Respecto al medio, el 86,7% de las personas que vivían en el medio urbano (111) te-

nían anticuerpos positivos, por el 78,5% (110 individuos) que vivían en el medio rural ( $p < 0,05$ ) (tabla 3).

En lo que se refiere al sexo según el medio en que vivían, en el urbano, el 85,2% (52 personas) de los varones tenían anticuerpos positivos y el 86,6% de las mujeres (58 personas). Esta diferencia no era estadísticamente significativa. En el medio rural, el 78,1% de los varones (50 individuos), tenían anticuerpos positivos y el 80,3% de las mujeres (61 personas). La diferencia no era estadísticamente significativa (tabla 4).

**Tabla 3**  
**Distribución del número de anticuerpos positivos frente al virus herpes tipo 6 según sexo y medio**

<i>Variable</i>	<i>N</i>	<i>Número Positi- vos</i>	<i>%</i>	<i>Intervalo Confianza (95%)</i>	<i>P</i>
SEXO					
Varones	125	102	81,5%	(74,7% - 88,3%),	NS
Mujeres	143	119	83,2%	(77,1% - 89,3%)	
MEDIO					
Urbano	128	111	86,7%	(80,4% - 92,2%)	0,05
Rural	140	110	78,5%	(72,1% - 85,5%),	

**Tabla 4**  
**Distribución de los infectados por virus herpes tipo 6 en los medios urbano y rural según sexo**

<i>Varones</i>					
<i>Variable</i>	<i>N</i>	<i>Número Positi- vos</i>	<i>%</i>	<i>Intervalo Confianza (95%)</i>	<i>P</i>
<i>MEDIO</i>					
Urbano	61	52	85,2%	(77,2%-94,6%),	0,05
Rural	64	50	78,1%	(67,3%-87,3%)	
<i>Mujeres</i>					
<i>Variable</i>	<i>N</i>	<i>Número Positi- vos</i>	<i>%</i>	<i>Intervalo Confianza (95%)</i>	<i>P</i>
<i>MEDIO</i>					
Urbano	67	58	86,6%	(77,9%-95,3%),	NS
Rural	76	61	80,3%	(71,4% - 89,2%)	

## DISCUSIÓN

En general, los virus que pueden causar enfermedad hepática lo hacen en el contexto de una infección diseminada, en el caso de los llamados virus hepatotropos, o de forma preferente o exclusiva en el caso de los virus conocidos como agentes de la hepatitis viricas<sup>2</sup>.

Entre los virus hepatotropos destacan el virus de Epstein-Barr y el virus Herpes Humano tipo 6 (HHV-6). Ambos virus pertenecen a la familia Herpesviridae y como el resto de los virus de esta familia presentan la propiedad biológica de permanecer en forma latente después de la primoinfección y poder reactivarse a partir de los focos de latencia, dando lugar a infecciones recurrentes. Los cuadros clínicos que producen son muy variados, desde formas subclínicas benignas y autolimitadas a procesos graves, sobre todo en pacientes inmunocomprometidos, como hepatitis, neumonitis, meningoencefalitis...<sup>6-9,12</sup>.

Ambos virus se transmiten fundamentalmente a través del contacto estrecho con secreciones salivares procedentes de las personas infectadas, lo que hace que estén ampliamente diseminados por todas las áreas

geográficas, considerándose que más tarde o más temprano, casi todas las personas han estado en contacto con ellos. Se ha demostrado que la mayor incidencia de primoinfección por estos virus se produce en la infancia (en el primer año de vida) en el caso del virus Herpes Humano tipo 6 y en la adolescencia o primeros años de la etapa adulta (entre los 14 y 25 años) para el virus de Epstein-Barr<sup>6-9</sup>.

En nuestro estudio, la seroprevalencia de anticuerpos específicos para VEB y HHV-6 ha sido elevada, de un 73,5% y de un 82,4% respectivamente. La seroprevalencia observada en otros estudios varía notablemente dependiendo de la edad y el nivel socioeconómico de la población estudiada<sup>13-19</sup>. Queremos referir que en nuestro trabajo no hemos contemplado el estudio de la variable socioeconómica, por considerar que dadas las características de la población estudiada (provincia eminentemente rural con dos núcleos urbanos con población de procedencia mayoritariamente rural) no encontraríamos diferencias significativas entre la misma. No obstante, los datos obtenidos en nuestra población son similares a los observados en países industrializados y población adulta sana. Así, en Estados Unidos se han descrito seroprevalencias del 90% para VEB y del

72,95% para HHV-6. En estos estudios, igual que en nuestro caso, tampoco se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en las seroprevalencias para ambos virus respecto a los dos sexos<sup>6-8</sup>.

En cuanto al virus C y a diferencia de lo que ocurre con los dos virus anteriormente citados, se produce afectación hepática preferente o casi exclusiva; de hecho, se considera el agente causal más frecuentemente implicado en las denominadas hepatitis víricas no A no B postransfusionales adquiridas en la comunidad, que hasta en un 75% de los casos evolucionan hacia la cronicidad<sup>1,2</sup>. La vía de transmisión principal de este virus es la vía parenteral, por lo que la mayor seroprevalencia de anticuerpos específicos frente a este virus se ha detectado en determinados grupos de población como receptores de sangre, hemoderivados o trasplantes; ADVP; pacientes sometidos a hemodiálisis; personas de más de 55-60 años<sup>2-4</sup>.

En estudios de seroprevalencia realizados en Estados Unidos en población general adulta sana, el 1,4% de las personas presentaban anticuerpos frente a este virus. Esta prevalencia se ha demostrado que es mayor en países en vías de desarrollo; así en población de Egipto se halló una prevalencia del 4% y en Arabia Saudí del 6% (3). En España, alrededor de un 2% de la población general está infectada<sup>5</sup>.

En la población objeto de nuestro estudio, teniendo en cuenta que se trata de población en edad adolescente, la prevalencia de anticuerpos específicos frente a este virus, como cabía esperar, ha sido baja, del 0,7%. Realmente no ha sido posible comparar este dato con otros estudios realizados en nuestro país, ya que la inmensa mayoría de ellos han sido realizados en población general adulta. Sin embargo, parece interesante destacar que en dos personas, ambas mujeres, se detectó la presencia de anticuerpos frente a este virus. Este hecho puede ser debido bien a un falso positivo propio de la técnica o bien a la presencia real de anticuerpos en

personas clínicamente asintomáticas. Lógicamente este hecho, nos ha planteado la necesidad de confirmar estos resultados mediante el empleo de técnicas de biología molecular para detectar genoma viral, como PCR, así como realizar seguimiento clínico preciso en estas dos pacientes.

Para finalizar nos gustaría resaltar la importancia de estos estudios en Atención Primaria, porque un conocimiento adecuado de la distribución de las hepatitis virales en la comunidad es siempre necesario para delimitar prioridades sanitarias y elaborar planes de prevención y control que respondan a la situación existente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dominguez A, Vidal J, Bruguera M, Salleras L. Epidemiología de las hepatitis virales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1995; 13: 50-61
2. Soriano V y García-Samaniego J. Epidemiología de las hepatitis víricas. *Rev Clin Esp* 1997; 197: 215-219
3. Ala I, Sharara MD, Christine M, Hunt MD, Hamilton JD. Hepatitis C. *Ann Intern Med* 1996; 12: 658-668.
4. Camps J, Esteban R. Hepatitis C. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1995; 13: 31-39
5. Gil A, Ruedas A, Santos M y Rey J. Prevalencia de infección por el virus de la hepatitis C en escolares de un área urbana y periurbana de Madrid. *Aten Primaria* 1996; 17: 521-522
6. Lusso P. human Herpesvirus 6 (HHV-6). *Antiviral Research* 1996; 31: 1-21
7. Stewart JA, Patton JL. Human Herpesvirus 6 and other herpesviruses. *Virology* 1996; 75: 911-917.
8. Schooley R, Dolin R. Epstein-Barr virus (infectious mononucleosis). En: *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Mandell GL, Douglas RD, Bennet JE. 3th edition. New York;1990.p.1172-1185.
9. García M, Gimeno C, Sánchez JL, Fuertes A. Serología del virus de Epstein-Barr. *Bol Contr Cal* 1992; 4: 16-24

10. Martínez Pérez, JA; Belmonte Santamaría, JE; Gascueña Luengo, M; Caballero Moreno, LI; Sabroso Alcázar, C; García Pasan, MJ. Cobertura e inmunorrespuesta a la vacunación frente al virus de la hepatitis B en adolescentes de la provincia de Guadalajara. *Rev Esp Salud Pública* 1998; 72: 119-126
11. Martínez Pérez, JA; Gascueña Luengo, M; Sabroso Alcázar, C; Caballero Moreno, L; García Pasan, MJ; Belmonte Santamaría, JE. Immunoresponse to routine hepatitis B vaccination in pre-adolescents in the province of Guadalajara, Spain. *Eur J Public Health* 2000; 10: 168-170
12. Herrero JA. Mecanismos oncogénicos del virus de Epstein-Barr. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996; 14: 551-560.
13. Kositanont U; Wasi C; Ekpatcha N; Poomchart A; Likansakul S; Suphanip I et al. Seroprevalence of human herpesvirus 6 and 7 infections in the Thai population. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1995; 13: 151-157
14. Huang LM; Lee CY; Liu MY; Lee PI. Primary infections of human herpesvirus-7 and herpesvirus-6: a comparative, longitudinal study up to 6 years of age. *Acta Paediatr* 1997; 86: 604-608
15. Nielsen L; Vestergaard BF. Competitive ELISA for detection of HHV-6 antibody: seroprevalence in a danish population. *J Virol Methods* 1996; 56: 221-230
16. Cleghorn FR; Maybank KA; Jack N; Pate E; Mingle J; Levine PH et al. Comparison of HHV-6 antibody titers in West Africa and the Caribbean. *Ann Epidemiol* 1995; 5: 497-500
17. Chua KB; Khairullah NS; Hooi PS. Seroepidemiology of human herpesvirus 6 in a population seen in the University Hospital, Kuala Lumpur, Malaysia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1996; 27: 91-95
18. Roldán C; Gutiérrez J; de la Higuera A; Maroto C. Low prevalence of circulating anti-type 6 human herpes virus IgG-antibodies in Spanish children. *Microbios* 1996; 86: 233-236
19. Crowcroft NS; Vyse A; Brown DW; Strachan DP. Epidemiology of Epstein-Barr virus infection in pre-adolescent children: application of a new salivary method in Edinburg, Scotland. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52: 101-104