

INTERPRETACIÓN DE LA SEROLOGÍA VIRAL EN LAS HEPATITIS

Dr. Antonio Palau

Hospital General. Castellón

Los virus hepatotropos, son los habitualmente causantes de las hepatitis víricas. Se denominan virus de la hepatitis A (VHA), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), virus de la hepatitis D o delta (VHD), virus de la hepatitis E (VHE). El VHA y el VHE, se transmiten por vía fecal oral, mientras que el resto lo hacen por vía parenteral. Las hepatitis virales continúan siendo un motivo frecuente de consulta, pese a los avances en prevención y vacunación.

El diagnóstico de una hepatitis se basa en la anamnesis y en la interpretación de una elevación de las transaminasas, pero para afinar en la etiología de la misma utilizamos la determinación en suero de marcadores específicos de estos virus (antígenos o su genoma) y de anticuerpos desarrollados contra ellos.

La interpretación de la amplia gama de pruebas serológicas no siempre es sencilla, y a veces esta dificultad se ve reflejada en la solicitud de otras pruebas serológicas muchas veces innecesarias. Esta interpretación se ve facilitada si se conocen las vías de infección, replicación e historia natural de la enfermedad.

HEPATITIS A

Virus de la familia Picornaviridae. Se puede encontrar en sangre y heces de forma transitoria durante la incubación y el inicio de la enfermedad, por ello su detección es difícil una vez iniciada la clínica. La viremia va paralela a la virucopria. El título de anticuerpos IgM contra el VHA aumenta al poco de iniciarse los síntomas alcanzando su valor máximo poco después. Luego disminuyen hasta hacerse casi indetectables. La IgG anti-VHA aumenta durante la fase aguda y disminuye muy lentamente durante la convalecencia, pero se mantienen en suero durante décadas, y sólo se negativizan a edades muy avanzadas.

Ac anti-VHA totales:

Hace referencia al conjunto de IgA, IgG, e IgM en suero contra el VHA.

Sus niveles indican si ha habido o continúa habiendo una infección por el VHA y la resistencia a una posterior infección por el virus.

Los individuos sanos con anti-VHA total positivo, son inmunes, mientras que los sujetos con anti-VHA total negativo son susceptibles a la infección.

Durante una hepatitis aguda, la obtención de un resultado negativo para anti-VHA total, excluye al VHA como agente etiológico.

En una hepatitis aguda por VHA casi siempre se obtiene un resultado positivo, pero no es suficiente para el diagnóstico etiológico, así por ejemplo, en zonas

endémicas donde la mayoría de la población tiene títulos positivos, necesitaré determinar la IgM anti-VHA para confirmar que se trata de una hepatitis aguda por VHA y no de otro tipo de hepatitis vírica en un sujeto inmune frente al VHA. En zonas de baja prevalencia también se hace necesario determinar el IgM anti-VHA para confirmar la etiología de la infección. Y al contrario, un resultado positivo para IgM anti-VHA, debería confirmarse detectando los anti-VHA totales.

La adquisición pasiva en hijos de madres anti-VHA total positivas, hace que estos se detecten hasta los ocho meses de edad.

La especificidad analítica y clínica del inmunoanálisis enzimático de anti-VHA es excelente.

IgM anti-VHA:

Cualquier IgM tiene una semivida de cinco días. Aparece en suero al final del periodo de incubación y permanece durante toda la enfermedad y primeras semanas de convalecencia. Indica infección actual o reciente por el virus, por lo que es el marcador de elección para filiar una hepatitis aguda como A

Se desconoce si con la detección de IgM anti-VHA se detectan todos los casos de infección reciente por VHA. Ante un resultado negativo en una hepatitis aguda, puede recomendarse una segunda determinación al cabo de unos días.

Normalmente aparece al mismo tiempo que los síntomas clínicos de la hepatitis A aguda y desaparece en un plazo que oscila de seis semanas a seis meses. Se desconoce la reacción de los individuos inmunodeprimidos.

IgG anti-VHA:

Aparece antes de los primeros síntomas y persiste por tiempo indefinido. En ausencia de IgM, indica infección pasada e inmunidad.

Detección del VHA:

Tiene poca utilidad en la clínica práctica. Se emplea en estudios epidemiológicos y en brotes epidémicos para detectarlo en el marisco u otros materiales que podrían estar contaminados. Puede determinarse el antígeno y/o el RNA del VHA.

HEPATITIS E

Puede observarse en viajeros a zonas endémicas, como el sudeste asiático, Africa, Rusia. La epidemiología y serología son muy similares a la hepatitis A. Supone menos del 1% de hepatitis virales agudas en nuestro medio. El RNA-VHE se detecta en heces durante la incubación para desaparecer al elevarse las transaminasas. El VHE-Ag desaparece al poco de iniciada la enfermedad. Los anti-VHE IgM e IgG aparecen durante la incubación y persisten detectables durante la fase de hepatitis. Durante la convalecencia desaparecen los anticuerpos IgM y persisten los de tipo IgG.

HEPATITIS B

El sistema antigénico del VHB es más complejo que el del resto de virus causantes de hepatitis. Pertenece a la familia hepadnaviridae, y serológicamente presenta las siguientes características.

HBsAg

Antígeno de la envoltura del VHB, su presencia indica infección actual. Su detección aislada no permite asegurar que sea el VHB el causante de la hepatitis aguda. Su negatividad tampoco permite excluir su responsabilidad en una hepatitis aguda, y en este caso las razones para su negatividad serían:

- 1.- Muestra de sangre extraída unas semanas después del inicio de la hepatitis, con lo que el antígeno ya ha sido depurado.
- 2.- Antigenemia muy baja, no detectable con métodos convencionales, requiriendo de anticuerpos monoclonales.
- 3.- Ante una hepatitis fulminante en la que el aclaramiento del antígeno es muy precoz

La cronificación de una hepatitis B se sospechará cuando el HBsAg persista detectable a los seis meses de iniciada la hepatitis.

En pacientes con hepatitis crónica B, el HBsAg persiste aunque haya cesado la replicación viral y se hayan normalizado las transaminasas, y es debido a que la producción del HBsAg se mantiene por la integración del gen S del virus, que codifica la síntesis de este antígeno en el genoma de los hepatocitos. Son los "portadores asintomáticos" del HbsAg.

Anti-HBs

Se detecta en sangre unas semanas después de la desaparición del HBsAg (periodo ventana) y normalizadas las transaminasas. Persiste durante años. Indica inmunidad frente al VHB, que puede ser secundaria a:

Hepatitis previa → anti-HBs+ y anti-HBc +

Vacunación (HbsAg recombinante) → anti-HBs+ y anti-HBc-

Hay dos situaciones en que su detección puede ser transitoria:

Neonatos de madres en que es positivo

Administración de gammaglobulina específica contra el VHB

Anti-HBc IgM

Su presencia implica infección actual o reciente. Es positivo antes de que aparezcan los primeros síntomas, y aparece en todos los casos de infección aguda, incluso en ausencia de HBsAg (periodo ventana y hepatitis fulminante), por lo que es el marcador de elección para filiar como B una hepatitis aguda.

Anti-HBc IgG

Aparece de forma simultanea con el IgM, pero persiste durante toda la vida. Indica una inmunidad natural al asociarse con el anti-HBs. Este último puede no detectarse si los títulos son bajos como ocurre años después de pasada la hepatitis aguda. En la hepatitis crónica se detecta junto con el HBsAg.

HBeAg

Implica replicación viral activa y por ello infección actual aguda o crónica. En la hepatitis aguda se detecta desde el final del periodo de incubación hasta dos meses después de iniciada la fase aguda. Si evoluciona a cronicidad persiste detectable. Su negativización en una hepatitis crónica (seroconversión a anti-HBe), de forma espontanea o tras tratamiento, indica un cese o descenso importante de la replicación viral que precede a la inactivación de la enfermedad.

Se codifica en la región Pre-Core del genoma del VHB, por lo que una mutación en esta región del genoma impide la secreción de antígeno e al exterior del hepatocito. Esta variante genómica representa en nuestro medio hasta el 50% de las hepatitis crónicas B, se denomina mutante precore o "e menos" y se caracteriza por presentar replicación viral (DNA+) con HBeAg negativo.

Anti-HBe

En la hepatitis aguda aparece precozmente, antes de la negativización del HBsAg, implicando un buen pronóstico. En la hepatitis crónica su aparición (seroconversión), implica un cese o disminución de la replicación y baja infectividad.

DNA-VHB

Marcador más fiable de replicación viral. Gran utilidad para detectar la mutante e menos.

HEPATITIS D

Es un virus defectivo que requiere del HBsAg del VHB para su replicación. Se pueden producir dos circunstancias, una coinfección simultanea B+D, que es similar a una hepatitis aguda. O una sobreinfección por VHD en un portador previo del HBsAg, que tiende a la cronicidad y a una rápida progresión a cirrosis. La detección serológica se centra en el anti-VHD, ya que la detección del antígeno tiene escaso rendimiento. La positividad del anti-VHD (total), implica infección por el VHD y la determinación de si es una coinfección o una sobreinfección nos la dará la serología del VHB.

HEPATITIS C

El VHC es un virus de la familia flaviviridae del que se desconoce parte de su estructura debido a la falta de sistemas in vitro o modelos animales adecuados. Se caracteriza por una alta tasa de mutación debido a que la ARN polimerasa dependiente del virus no posee capacidad exonucleasa 3´-5´ correctora de errores, lo que se traduce en un incremento de la heterogenicidad del virus en cada ciclo de replicación. La heterogenicidad es manifiesta a dos niveles:

- 1.- Genotipos o variantes entre distintos individuos
- 2.- Existencia de cuasiepecies en un mismo individuo

La prevalencia global de la infección (anti-VHC +), es de aproximadamente un 3%, variando de un 0.4-1.1 % en Europa Occidental y EEUU, a un 9.6-28% en el Norte de Africa. Su incidencia ha disminuido al disminuir la transmisión por hemoderivados y al aplicarse las precauciones universales en las actuaciones médicas.

El VHC es el responsable del 20% de los casos de hepatitis aguda, pero debido a su forma silente de presentación, rara vez se diagnostica. Sólo un 25% de los casos desarrollan ictericia. Existe un periodo ventana de 4-8 semanas en el cual no hay un aumento de transaminasas, ni seroconversión anti-VHC, pero la viremia es positiva.

Para el diagnóstico utilizamos pruebas inmunológicas y virológicas:

Pruebas serológicas:

Se han desarrollado tres generaciones de pruebas serológicas. Buscan la detección de anticuerpos frente al VHC, existen las pruebas serológicas de primera línea (ELISA) y las pruebas complementarias (RIBA). Con la última generación de pruebas de primera línea, el tiempo ventana de seronegatividad tras la infección aguda ha disminuido, aumentando la sensibilidad a casi el 100%. Las pruebas complementarias tienen menos sensibilidad, pero su especificidad es mayor.

Sensibilidad y especificidad dependen de la prevalencia de la infección en la población de estudio, así, la mayoría de pacientes de bajo riesgo con ELISA + pero RIBA - no son virémicos, y por tanto no presentan infección por el VHC.

La ausencia de viremia en pacientes ELISA y RIBA positivos, puede deberse a:

- Falso negativo del test ARN-VHC
- Viremia intermitentemente negativa
- Falso positivo del resultado serológico

Pruebas virológicas:

1.- Detección cualitativa. La detección del RNA-VHC mediante PCR, implica infección activa y con ello contagiosidad. Su negatividad en suero no excluye la infección, ya que puede encontrarse en los hepatocitos o en los linfocitos. Su determinación es útil en diversas circunstancias:

Proporciona evidencias de infección aguda cuando los anti-VHC aun no han positivizado
Sirve para verificar el diagnóstico de infección vertical

Confirma una hepatitis crónica C

Confirma la infección en pacientes con una alteración de la inmunidad humoral y que no expresan el anti-VHC en plasma, como ocurre en inmunosuprimidos por trasplante, diálisis o tratamiento citostático

Monitorización de la respuesta al tratamiento

2.- La cuantificación de la viremia, que es útil sobre todo para monitorizar la respuesta al tratamiento. Existen varias pruebas (amplicor, etc.), que son difíciles de comparar al utilizar medidas distintas.

3.- La determinación del genotipo sirve para la evaluación del paciente, pronóstico y planificación del tratamiento.

OTROS VIRUS POTENCIALMENTE HEPATOTROPOS

Se trata del virus de la hepatitis G, el TT virus, Virus Sanban, Yonban, TLMV, SEN, su descubrimiento es relativamente reciente pero la mayoría de estudios no apoyan su papel hepatotrofo.

Otros virus sistémicos pueden producir hepatitis en el contexto de su infección, como son el virus Epstein-Barr, citomegalovirus, Herpes y varicela-zoster, rubéola, etc...

DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO DE LA HEPATITIS VIRAL AGUDA

El diagnóstico de una hepatitis viral aguda contempla dos fases, un diagnóstico sindrómico y una filiación etiológica.

No todas las elevaciones de transaminasas son causadas por virus y no todas las hepatitis virales están causadas por virus hepatotropos, hay virus sistémicos que pueden causar hepatitis (Epstein-Barr, Citomegalovirus, Herpes, Rubéola, Varicela-Zoster, Fiebre amarilla...).

Posibilidades diagnósticas utilizando los tres marcadores más frecuentes:

Cuando el paciente presenta una hepatitis aguda no A ni B y se sospecha la posibilidad de una C, el marcador a solicitar es el RNA-VHC, pues los anti-VHC tardan en positivizar.

DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO DE LA HEPATITIS VIRAL CRÓNICA

Se requieren dos criterios para el diagnóstico de una hepatitis crónica:

- 1.- Elevación persistente de transaminasas por un tiempo superior a seis meses.
- 2.- Lesiones histológicas características.

Dado que las hepatitis A y E nunca cronifican, los virus a investigar son el VHC, causante de más del 70% de las hepatitis crónicas virales en nuestro medio, el VHB y el VHD.

Hepatitis crónica B

El 5% de las hepatitis agudas B no se resuelven antes de los seis meses y evolucionan a la cronicidad. Hay tres fases identificables por la serología que se observan en la tabla adjunta:

1ª. Fase replicativa, en la que se detecta actividad replicativa viral, inmunotolerancia y daño hepático progresivo.

2ª. Seroconversión: Activación del sistema inmune que depura todos los hepatocitos infectados, clínicamente simula una hepatitis aguda. Desaparece el antígeno e y aparece el anticuerpo. Se aclara tanto el Ag e como el DNA. Pueden ocurrir diversos episodios de estas características hasta lograr una seroconversión eficaz. La tasa de seroconversión espontánea no suele ser superior al 15% anual.

3ª. No replicativa. Aparece tras la seroconversión. El HBsAg permanece pese a la positividad del anti-HBe, debido a que el genoma que lo codifica se ha integrado en el núcleo del hepatocito. Hay una baja o nula replicación viral (DNA negativo o apenas detectable), niveles reducidos o normales de ALT en plasma y escaso componente inflamatorio en la biopsia. Patron serológico característico HBsAg+, Anti-HBc+, HBeAg- y Anti-HBe+

Hepatitis Crónica D

Ante una coinfección B+D, el riesgo de cronicidad es el mismo que para la hepatitis aguda B (5-10%). Pero ante una sobreinfección por VHD, la evolución a la cronicidad de la hepatitis D suele ser la norma.

Hepatitis crónica C

Su diagnóstico serológico se basa en excluir otras causas de hepatitis crónica y en la positividad de anti-VHC y del RNA-VHC

ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA ANTE LA SOSPECHA DE UNA HEPATITIS VIRAL CRÓNICA

(VER diapositiva- 3)

Excluidos los virus B,C y D como posibles causantes de la hepatitis, es el momento de buscar otros virus menos frecuentes si es que se sigue pensando en una hepatitis vírica.