

DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LAS HEPATITIS

Dra. Patricia Mantilla Guevara *

Instituto de Oncología y Hematología, MSDS, U.C.V.

RESUMEN

La hepatitis viral aguda es causada por siete diferentes virus: virus de la hepatitis A, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus de la hepatitis D, virus de la hepatitis E, virus de la hepatitis F y virus de la hepatitis G. Aunque los primeros cinco virus pueden diferenciarse por sus propiedades antigénicas, los cinco producen enfermedades similares cuyo espectro clínico va desde una infección asintomática que pasa inadvertida hasta infección aguda fulminante y mortal, desde infección subclínica persistente hasta una enfermedad hepática crónica rápidamente progresiva que lleva hasta la cirrosis e incluso al carcinoma hepatocelular.

No es posible distinguir con claridad los diferentes tipos de hepatitis viral basándose únicamente en características clínicas o epidemiológicas. La forma más segura de diferenciar los distintos tipos de hepatitis se basa en pruebas serológicas específicas.

El virus de la hepatitis A, hepatitis E y hepatitis F son transmitidos por la ruta fecal-oral, tienen similar pronóstico y no son causa de infección crónica. Alrededor del 10% de personas infectadas con virus de la hepatitis B desarrollan infección crónica y 20-30% de estos progresan a cirrosis. El 80% de individuos infectados con hepatitis C se hacen crónicamente enfermos y el 30-40% desarrollan carcinoma hepato-celular. El virus de la hepatitis C es un virus defectuoso que sólo puede infectar en presencia del virus de la hepatitis B. El virus de la hepatitis G es transmitido por transfusiones y puede causar hepatitis crónica en forma similar al virus de la hepatitis C. Solo hay disponibilidad de vacuna para la hepatitis A y hepatitis B.

PALABRAS CLAVE: HEPATITIS VIRAL, HEPATITIS AGUDA, HEPATITIS CRÓNICA, HEPATITIS A, HEPATITIS B, HEPATITIS C, HEPATITIS D.

ABSTRACT

Acute Hepatitis is caused by seven different viruses: Hepatitis A virus, Hepatitis B virus, Hepatitis C virus, Hepatitis D virus, Hepatitis E virus, Hepatitis F virus, and Hepatitis G virus. Even when the first five can be distinguished by their antigenic properties, the five viruses produce similar diseases which clinical spectrum goes from an infection asymptomatic that cannot be warned to an fulminant and deadly acute infection, from a persistent subclinical infection to a chronic hepatic disease which quick progress takes to a cirrhosis and even to a hepato-celular carcinoma.

It is not possible to distinguish clearly the different kinds of viral hepatitis only based on the clinical or epidemiological characteristics. The safest way to distinguish the different kinds of hepatitis is based on specific serological tests.

The Hepatitis A virus, Hepatitis E virus and Hepatitis F virus are transmitted by the oral-fecal route. They are not cause chronic infection and have a similar prognosis. Around 10% of people infected with Hepatitis B develop chronic infection and 20-30% of these progress to cirrhosis.. Around 80% of people infected with Hepatitis C, became chronically infected and 30-40% desarolled hepato-celular carcinoma. Hepatitis D virus is a defectuose virus that can only infect an individual in the presence of Hepatitis B virus. Hepatitis G virus is transmitted by transfusions and can be persistent and cause chronic Hepatitis like the Hepatitis C virus. A vaccine is only available for Hepatitis A and Hepatitis B.

KEY WORDS: VIRAL HEPATITIS, ACUTE HEPATITIS, CHRONICAL HEPATITIS, HEPATITIS A, HEPATITIS B, HEPATITIS C, HEPATITIS D.

HEPATITIS VIRAL AGUDA

La Hepatitis viral aguda es una infección sistémica que afecta predominantemente al hígado. En su patogenia han sido involucradas siete clases de agentes virales: virus de la Hepatitis A (VHA), virus de la Hepatitis B (VHB), virus de la Hepatitis C (VHC), virus de la Hepatitis D (VHD) o agente delta, asociado al VHB, virus de la Hepatitis E (VHE), virus de la Hepatitis F (VHF) y virus de la Hepatitis G (VHG). Aunque los primeros cinco virus pueden diferenciarse por sus propiedades antigénicas, los cinco producen enfermedades similares cuyo espectro clínico va desde una infección asintomática que pasa inadvertida hasta infección aguda fulminante y mortal, desde infección subclínica persistente hasta una enfermedad hepática crónica rápidamente progresiva que lleva hasta la Cirrosis e incluso al Carcinoma Hepatocelular.

No es posible distinguir con claridad los diferentes tipos de Hepatitis viral basándose únicamente en características clínicas o epidemiológicas. La forma más segura de diferenciar los distintos tipos de Hepatitis se basa en pruebas serológicas específicas¹.

Características clínicas y de laboratorio.

Los pacientes con hepatitis viral aguda se presentan con manifestaciones clínicas similares cualquiera que sea el agente etiológico específico. Los síntomas iniciales más comunes son fatiga, lasitud, anorexia y náuseas, dolor en el hipocóndrio, prurito, mialgias y artralgias. Puede presentarse una artritis franca. Muchos de los síntomas constitucionales ceden en el momento en que aparece la ictericia o poco después. En el examen físico, los rasgos más notables son la piel y las escleróticas ictericas. El hígado a menudo está agrandado y es doloroso a la palpación. El bazo es palpable en alrededor de 10% de los pacientes.

La bilirrubina sérica no suele superar los 15 a 20 mg/dl. Los niveles de la

aspartato-aminotransferasa (ASL o SGOT) y de la alanina-aminotransferasa (ALT o SGTP) se elevan de una a dos semanas antes del comienzo de los síntomas y comienzan a descender poco después de la aparición de estos. El grado de elevación no se correlaciona necesariamente con la gravedad de la enfermedad. Las elevaciones de las transaminasas suelen desaparecer a las ocho a doce semanas después del comienzo de la enfermedad.

Son signos de mal pronóstico en Hepatitis Aguda Viral la elevación de Tiempo de Protombina (TP), severa hipoglicemia y severa anemia².

Hepatitis viral fulminante

En menos del 1% de los casos, los pacientes con hepatitis viral entran en coma y mueren en cuestión de días a semanas. La hepatitis viral fulminante es una enfermedad que dura menos de ocho semanas. La mortalidad es alta en extremo (>80%).

Diagnóstico diferencial de la hepatitis viral aguda

- *Hepatitis viral:* La hepatitis causada por el virus de Epstein-Barr, el Citomegalovirus, el virus del Herpes Simple y el Coxsackie virus puede parecerse a la enfermedad aguda asociada con la infección por el virus de la hepatitis. Anticuerpos heterófilos, anticuerpos IgM contra el antígeno de la capsida del virus de Epstein-Barr o la prueba de los anticuerpos inmuno-fluorescentes para Citomegalovirus pueden tener utilidad para realizar el diagnóstico correcto.
- *Hepatitis tóxica:* Drogas como alfa-metildopa, isoniácida, rifampicina y acetaminofeno pueden producir hepatitis aguda. La suspensión de estos agentes debe dar lugar a la resolución de la enfermedad.
- *Hepatitis alcohólica:* A diferencia de la hepatitis viral, las transaminasas séricas suelen tener valores inferiores

a 500 UI/L y la AST esta desproporcionadamente elevada en comparación con la ALT.

- *Insuficiencia cardiaca derecha o izquierda:* En ocasiones puede parecer una Hepatitis viral aguda ^{1,2}.

HEPATITIS VIRAL CRÓNICA

De 5% a 10% de los pacientes con Hepatitis B aguda y 50% a 60% de aquellos con hepatitis C desarrollan una infección crónica.

La Hepatitis viral crónica se puede dividir desde el punto de vista morfológico en:

- *Hepatitis crónica persistente:* las alteraciones inflamatorias se limitan principalmente a la región del espacio portal y la hepatopatía raras veces es progresiva.
- *Hepatitis crónica activa:* la lesión del hepatocito adyacente al espacio portal se observa con necrosis parcelar o focal, se puede acompañar de necrosis en puente y es un trastorno variablemente progresivo que a menudo evoluciona a cirrosis y posiblemente a insuficiencia hepática. Las anormalidades bioquímicas más acentuadas suelen implicar una hepatitis crónica activa y la presencia de estigmas de hepatopatía avanzada (hipertensión portal y ascitis) siempre indica hepatitis crónica activa.

La biopsia hepática percutánea es esencial para establecer el diagnóstico.

La mayor parte de los pacientes en los que se establece el diagnóstico sobre la base de anormalidades del hepatograma o positividad de HBsAg luego de la evaluación de rutina (en la oportunidad de la donación de sangre) no tienen síntomas o sólo refieren una fatiga leve.

HEPATITIS A

A diferencia de los otros virus de la hepatitis descritos, la infección por VHA siempre es autolimitada.

El riesgo de infección por el VHA depende de las condiciones higiénicas

sanitarias del área; así, se presenta con frecuencia en pequeñas epidemias debido a la contaminación fecal de alimentos o del agua. El virus puede sobrevivir en la materia fecal contaminada contenida en las manos o alguna superficie por 4 horas a temperatura ambiente. El contacto directo con una persona infectada, es otra vía confirmada de infección (besos y sexo anal). También se ha reportado contaminación en adictos a drogas endovenosas. Cuando las condiciones de vida declinan durante los desastres naturales, la guerra o la depresión económica, la prevalencia de la enfermedad aumenta. La diseminación del VHA es mayor entre los hombres homosexuales promiscuos. Se han reportado varios brotes en centros de asistencia infantil de niños en edad de utilizar pañales. Con frecuencia, estos brotes originan casos de hepatitis A (HA) entre el personal, los padres y familiares. También se han reportado brotes en instituciones militares y de discapacitados mentales. La enfermedad tiene una distribución mundial.

La hepatitis A tiene un periodo de incubación de 4 semanas aproximadamente (2 a 16 semanas). La excreción fecal, la viremia y la infectividad declinan rápidamente una vez que aparece, la ictericia.

En la fase aguda de la enfermedad, cuando la actividad sérica de transaminasas está elevada y persiste todavía la excreción fecal de virus (7 días antes de los síntomas hasta 2 semanas luego de la aparición de los síntomas), se pueden detectar ya anticuerpos contra el VHA (anti-VHA). Esta respuesta precoz de anticuerpos es predominantemente del tipo IgM y persiste durante 3 a 6 meses. Por tanto, el diagnóstico de HA en la fase aguda se basa en la detección de títulos elevados de anti-VHA de tipo IgM. Durante la convalecencia, pasada la enfermedad aguda el anticuerpo anti-VHA que se hace predominante es de tipo IgG, y sigue siendo detectable indefinidamente. Los pacientes con este anticuerpo en suero son inmunes a la reinfección.



Acta Científica
de la Sociedad
Venezolana
de Bioanalistas
Especialistas
Diagnóstico
clínico de las
Hepatitis

El 25% a 30% de los pacientes con Hepatitis viral fulminante corresponden a la HA³.

Prevención

La HA se puede prevenir en más del 80% al 90% de los pacientes expuestos al VHA mediante la rápida administración de inmunoglobulina, porque todos los lotes contienen una concentración adecuada de anti-VHA.

Profilaxis pre-exposición:

- Para quienes viajan a países tropicales y en desarrollo se recomienda la inmunoglobulina en dosis de 0,02 ml/kg cuando el viaje es a corto plazo y va a durar menos de tres meses y no da tiempo de que se produzca la inmunidad activa.
- Está indicada además en hipersensibilidad a los componentes de la vacuna.

Profilaxis post-exposición:

Como el periodo de incubación de la HA es breve, individuos que han estado en contacto con pacientes infectados deben recibir inmunización pasiva en un periodo no mayor de 2 semanas. Siempre que se identifiquen casos de hepatitis A se debe administrar inmunoglobulina a la dosis de 0,02 mg/kg. con la vacunación a:

- Contactos de personas infectadas en centros asistenciales, guarderías, penitenciarias, instituciones militares.
- Manipuladores de alimentos.
- Familia que habita en la misma residencia del infectado.
- Cuando se ha realizado vacunación un mes antes, no se requiere Ig.

La vacunación debe realizarse en personas con alto riesgo para adquirir y/o transmitir la infección, dos dosis con intervalo de 6 meses.

HEPATITIS B

Existen diferentes zonas endémicas:

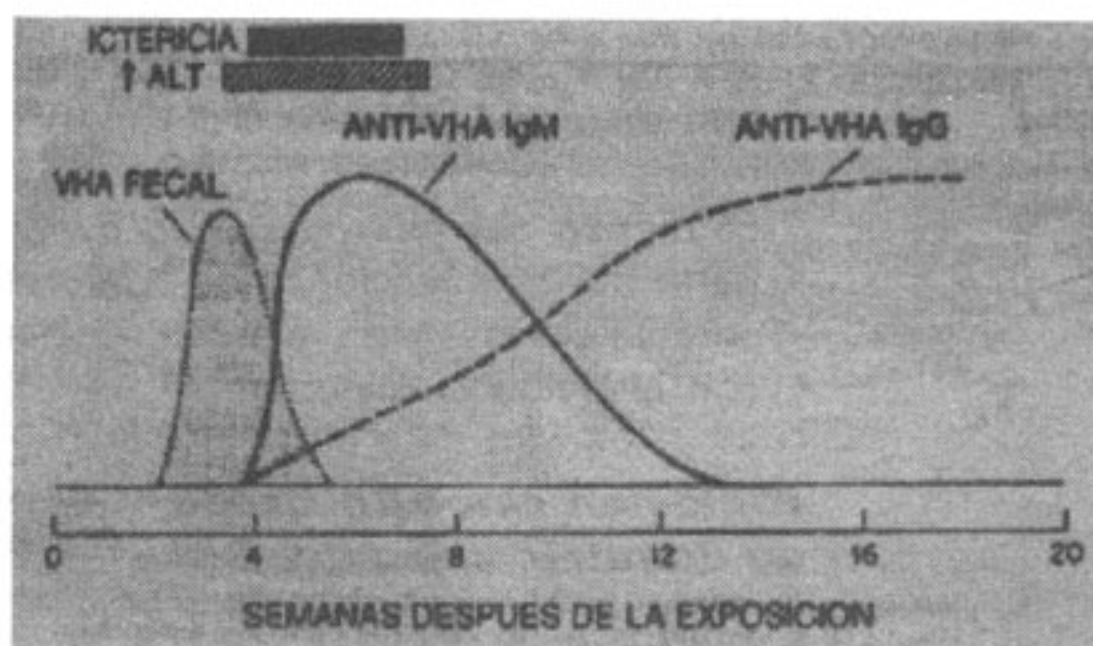


Gráfico N° 1

Infección por virus de la hepatitis A

1. *Zonas de baja endemicidad:* La prevalencia del antígeno de superficie (HBsAg) es de 0.2 a 0.5%; predomina la exposición parenteral y sexual, y la población afectada, es la población de alto riesgo para adquirir la infección: adictos a drogas endovenosas, profesionales de la salud, pacientes hemofílicos, pacientes sometidos a hemodiálisis, homosexuales y prostitutas. Abarca el oeste de Europa, USA y Australia.
2. *Zonas de endemicidad intermedia:* La prevalencia del HBsAg es del 2 al 7%; predomina la transmisión vertical, parenteral y sexual. Afecta a la población general y se incrementa en la población de alto riesgo. Abarca Asia Central, India, Oeste de Europa, países del Mediterráneo y América Latina.
3. *Zonas de alta endemicidad:* La prevalencia del HBsAg es del 8 al 20%; predomina la transmisión vertical y afecta a la población general. Abarca China, Sureste de Asia y África Tropical.

Existen tres formas responsables de la transmisión del VHB:

1. *Transmisión parenteral:* transfusiones (hemofílicos, pacientes sometidos a hemodiálisis, adictos a drogas endovenosas, accidente laboral (profesionales del área de salud y trabajadores de laboratorio).
2. *Transmisión sexual:* por semen y secreciones vaginales.
3. *Transmisión vertical:* La transmisión perinatal se produce en niños nacidos

de madres portadoras de HBsAg o que han padecido hepatitis B (HB) en el tercer trimestre del embarazo o al comienzo del puerperio. La mayor parte de las infecciones se producen durante el parto y no guardan relación con la lactancia materna.

Población con alto riesgo de adquirir hepatitis B

- Adictos a drogas endovenosas.
- Promiscuos homosexuales y heterosexuales. La infección se presenta con una frecuencia diez veces mayor en hombres homosexuales en comparación con la población general.
- Pacientes con hemofilia.
- Pacientes en hemodiálisis.
- Personas que recibieron transfusiones sanguíneas antes de 1975.
- Personas que tienen sexo con individuos enfermos crónicamente o transportadores asintomáticos.
- Trabajadores de la salud.
- Personal paramédico.
- Dentistas o asistentes dentales.
- Agentes de policía.
- Trabajadores en funerarias.
- Pacientes o trabajadores de instituciones psiquiátricas o para discapacitados mentales.
- Personal de instituciones militares.
- Prisioneros y personal de la prisión.
- Viajeros a zonas de alta incidencia de HB.
- Neonatos nacidos de madres HBsAg positivo.
- Grupos étnicos con mayor tasa de infección: nativos de Alaska, indios americanos, pobladores de China, Corea, Indonesia, Filipinas, islas del Caribe (Haití).

El 40% de los casos no están asociados con una vía de exposición identificable. Todas las clases principales de líquidos corporales han mostrado contener el virus con la posible excepción de las heces no contaminadas con sangre. Cualquier contacto de sangre u otro fluido con la boca, ojos o piel con pérdida de continuidad puede producir la infección. El VHB no se transmite por vía oral, nasal ni respiratoria ^{4,5}.

El periodo de incubación de la hepatitis B oscila entre 30 y 180 días.

La mayor parte de los pacientes con infección aguda por VHB permanecen asintomáticos, tienen subictericia o se presentan con una enfermedad pasajera de tipo gripal.

Un 10%-20% de los casos presenta un pródromo similar a la enfermedad del suero, con fiebre, artralgias o artritis, o erupciones cutáneas, maculopapulares o urticarianas. Este pródromo es consecuencia de los complejos circulantes HBsAg/anticuerpo contra el HBsAg (HBsAc) que activan el complemento y se depositan en la sinovial y en las paredes de los vasos sanguíneos cutáneos. Estas características ceden pronto en el curso de la enfermedad antes de que se manifieste la hepatopatía y de que se produzcan los niveles máximos de las transaminasas.

El VHB no es citopático y se cree que los efectos nocivos de la infección son consecutivos a la respuesta inmune del huésped. La existencia de portadores asintomáticos de Hepatitis B con función e histología hepática normales avala que el virus no es directamente citopático. En pacientes con compromiso del sistema inmunológico o con coinfección por VIH, se incrementa el riesgo de que la enfermedad se haga crónica, y el daño del hígado es menor en relación a las personas no infectadas.

La multiplicación del VHB desencadena una respuesta inmunológica específica contra el virus. La naturaleza y calidad de ésta respuesta inmune desencadena 4 tipos de reacciones en el hospedero:

1. *Fuerte respuesta del hospedero*, resulta en la eliminación de las partículas virales circulantes y de los hepatocitos infectantes. Se manifiesta clínicamente como Hepatitis B Aguda. Puede llegar a necrosis hepatocelular masiva y hepatitis fulminante.
2. *Reacción moderada y adecuada*: la infección es asintomática en el 90% de los casos.



Acta Científica
de la Sociedad
Venezolana
de Bioanalistas
Especialistas
Diagnóstico
clínico de las
Hepatitis

3. *Reacción moderada pero inadecuada:* se instala una tolerancia parcial combinando replicación prolongada del VHB (persistencia del HBsAg y destrucción crónica del tejido hepático, manifestándose clínicamente como hepatitis crónica que puede persistir por meses o años y aún, progresar a cirrosis (5 a 10%) y/o cáncer hepatocelular.
4. *Reacción ausente:* esta situación corresponde al portador sano que en algunas ocasiones tolera perfectamente la replicación del VHB.

Diagnóstico Serológico

Tras la infección por VHB, el primer marcador viral detectable en el suero es el HBsAg, anteriormente conocido como antígeno Australia, marcador temprano que aparece después de 1 a 3 meses de la infección. La elevación del HBsAg precede a las elevaciones de la actividad de las aminotransferasas séricas y a la aparición de la sintomatología por un periodo de 2 a 4 semanas, y sigue siendo detectable durante toda la fase ictericia o sintomática de la HB y aun después de la normalización de las transaminasas. Raras veces persiste mas allá de 6 meses. Una vez que desaparece el HBsAg, se hace detectable en suero el anticuerpo contra el HBsAg (HBsAc) y sigue siéndolo indefinidamente. Este periodo durante el cual se negativiza el HBsAg y se hace positivo el HBsAc se denomina periodo de ventana.

El segundo marcador en aparecer es el anticuerpo contra el antígeno core (HBcAc) que se detecta 1 o 2 semanas después que el HBsAg y semanas o meses antes que el HBsAc. Durante este periodo de "Ventana", la presencia de HBcAc puede ser un índice serológico de infección actual o reciente. Para dilucidar si una infección por VHB es reciente o antigua puede determinarse el tipo de inmunoglobulina a que corresponde el HBcAc detectado. Los HBcAc de tipo IgM (IgM HBcAc) predominan aproximadamente durante los 6 meses que

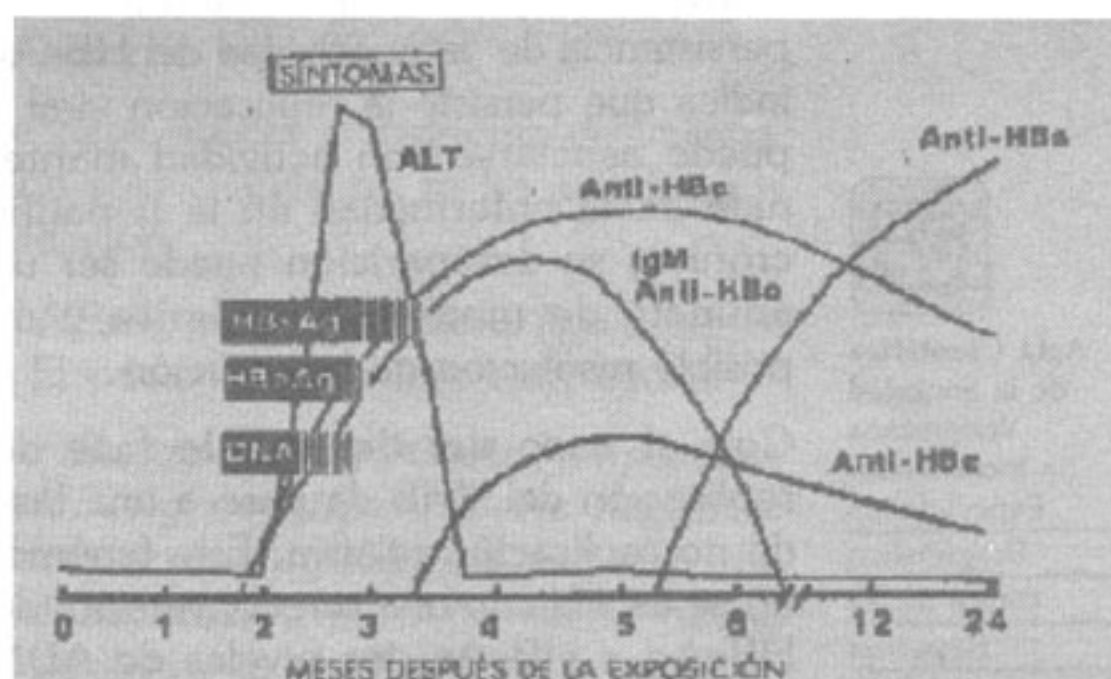
siguen a la infección aguda, mientras que los HBcAc de tipo IgG predominan al cabo de este periodo. Por tanto, los pacientes con hepatitis B actual o reciente, incluidos los que están en la fase de ventana tienen HBcAc de tipo IgM en el suero. En los pacientes que se han recuperado de una Hepatitis B padecida mucho tiempo atrás, así como en los que padecen infección crónica por VHB, el HBcAc que predomina es de tipo IgG. Raras veces, en no mas del 1 al 5% de los pacientes con infección aguda por VHB, las concentraciones de HBsAg son demasiado bajas como para ser detectadas; en estos casos la presencia de HBcAc de tipo IgM establece el diagnóstico de hepatitis B.

Por lo general, en las personas que se han recuperado de una hepatitis B, la positividad para anti-HBs y HBcAc persiste indefinidamente. El HBsAc es el anticuerpo neutralizante que confiere protección o inmunidad. Por tanto, las estrategias para prevenir la infección por VHB (vacuna) se basan en la administración de HBsAg a las personas susceptibles para que ellas produzcan el HBsAc. La inmunización natural difiere de la inmunización por vacuna por la presencia combinada de HBcAc y HBsAc.

La presencia de HBsAc y/o HBcAc en ausencia de HBsAg, es generalmente tomado como indicador de resolución de la infección, sin embargo, interesantes estudios han reportado bajos niveles de ADN del VHB en suero e hígado, años después de recuperarse de la infección.

Gráfico N° 2

Infección por virus de la hepatitis B



El antígeno e (HBeAg) es otro marcador virológico de la hepatitis B, que aparece al mismo tiempo o poco después que el HBsAg, coincide con una elevada replicación del virus y refleja la presencia de viriones intactos circulantes y de ADN del VHB. En la infección por VHB que cura espontáneamente, el HBeAg se hace indetectable poco después de que la elevación de la actividad de las transaminasas alcance su máximo y antes de que desaparezca el HBsAg (10 semanas); a continuación se hace detectable el anticuerpo contra el HBeAg (HBeAc). En algunos casos, la conversión de HBeAg a HBeAc ocurre sin período de ventana, así, el suero puede contener los 2 marcadores simultáneamente. El HBeAg no tiene utilidad para el diagnóstico etiológico de hepatitis B, pero sí tiene un valor pronóstico. Su persistencia mas allá de la fase aguda de la enfermedad sugiere una progresión hacia la cronicidad ^{4,5}.

Hepatitis Crónica

En la infección crónica por VHB, el HBsAg sigue siendo positivo al cabo de 6 meses, el HBeAc es fundamentalmente del tipo IgG y el HBsAc es indetectable o se detecta en concentraciones bajas. Durante la fase inicial de la infección crónica por VHB es posible detectar el ADN del VHB tanto en el suero como en el núcleo. Esta fase de replicación de la infección por VHB coincide con la máxima infecciosidad y con el mayor grado de lesión hepática; durante ella el HBeAg se comporta como marcador cualitativo y el ADN del VHB como marcador cuantitativo. La persistencia de la positividad del HBeAc indica que persiste la replicación viral y puede asociarse con actividad mantenida de la enfermedad en la hepatitis crónica; su desaparición puede ser un anuncio de mejoría bioquímica y de posible resolución de la infección.

Con el paso del tiempo, la fase de replicación del VHB da paso a una fase de no replicación relativa. Este fenómeno se asocia con una seroconversión: de HBeAg a HBeAc; los niveles de ADN

disminuyen sustancialmente, haciéndose en algunos casos indetectable, y la hepatitis crónica mejora. En la mayoría de los casos, esta seroconversión coincide con una elevación transitoria, de la actividad de transaminasas, que se considera reflejo de la eliminación de hepatocitos infectados por virus. La tasa de depuración del HBeAg va del 8 al 12% al año, y es mayor en mujeres que en hombres y en jóvenes que en adultos.

Ocasionalmente se produce el tránsito inverso, y una infección no replicativa se convierte en replicativa. Esta reactivación espontánea se acompaña de la reaparición de HBeAg y de ADN del VHB y de una exacerbación de la lesión hepática.

La eficacia de un tratamiento antiviral puede ser determinada por seroconversión de HBeAg a HBeAc ⁶.

Un suero HBsAg positivo que también contenga HBeAg tiene muchas posibilidades de ser más infeccioso y de asociarse con la presencia de viriones de hepatitis B que un suero HBeAg negativo o HBeAc positivo.

Recientemente ha aumentado el interés por las variantes moleculares del VHB. Se producen variaciones del VHB debido a mutaciones acaecidas en una o múltiples zonas del genoma. Por ejemplo, se han descrito variantes que carecen de proteínas de la nucleocápside, de la envoltura. Se trata de enfermos con infección crónica grave por VHB con ADN del VHB detectable, pero anti-HBeAc en lugar de HBeAg. Los enfermos portadores de estos mutantes a nivel de la región precore que carecen de la capacidad de segregar HBeAg tienden a padecer una enfermedad hepática grave que evoluciona rápidamente a cirrosis y que responde mal al tratamiento antiviral.

Los antígenos y el ADN del VHB se han identificado en tejidos extrahepáticos, como ganglios linfáticos, médula ósea, linfocitos circulantes, bazo y páncreas. Su presencia en estos reservorios se ha argumentado para explicar la recurrencia



Acta Científica
de la Sociedad
Venezolana
de Bioanalistas
Especialistas
Diagnóstico
clínico de las
Hepatitis

de infección por VHB tras la práctica de transplante de hígado.

Estado de Portador Crónico

Se identifica como aquella persona que posee el HBsAg durante un período mayor a 6 meses, no tiene signos, síntomas ni alteraciones bioquímicas, pero constituye un riesgo, ya que es capaz de infectar a otras personas. Los portadores sanos que tienen mayor riesgo que la población general para adquirir la infección pueden progresar a carcinoma hepatocelular o falla hepática.

Una persona que se conozca como portador sano no debe tener sexo sin protección a menos de que la otra persona tenga inmunidad natural o halla sido vacunado contra la HB. No debe consumir alcohol y debe realizarse estudios de función hepática y descarte de carcinoma hepatocelular (CHC) anualmente (determinación de afeto proteína).

Un 0,3% depuran el HBsAg anualmente y desarrollan HBsAc.

Transmisión Vertical

La probabilidad de transmisión perinatal del VHB depende de la presencia o no de HBeAg. En la mayoría de los casos la infección aguda en el neonato es asintomática, pero las posibilidades de que el niño se transforme en un portador de HBsAg son muy elevadas. La severidad de ésta infección depende del grado de replicación viral en la madre, reflejado serológicamente por el e HBeAg:

- Cuando la madre es positiva para el HBeAg, existe un riesgo de transmisión del 90 al 100%.
- Cuando la madre es negativa para el HBeAg, el riesgo de transmisión disminuye a un 5-20%

La aparición de la infección antes de los 6 meses de edad se asocia con progresión a cronicidad en el 90% a 100% de los casos; cuando la infección aparece luego de los 12 meses, sólo el 10% progresa a cronicidad.

Todas las mujeres embarazadas deben realizarse determinación serológica para hepatitis B y todos los neonatos deben ser vacunados al nacimiento.

La HBIG 0,06 ml/kg se recomienda para la profilaxis posexposición del personal de la salud no vacunado que ha tenido una exposición accidental a material HBsAg positivo.

Se recomienda otro plan (0.1, 2, y 12 meses) para la profilaxis posexposición cuando se necesita una inmunidad rápida, tal es el caso de los neonatos nacidos de madres HBsAg positivo. También debe ser vacunada toda la población sometida a mayor riesgo de adquirir la infección ^{4,5}.

Prevención

Se recomienda la profilaxis post-exposición con HBIG a dosis de 0,06mg/kg para:

- Personas no inmunizadas o inmunizadas inadecuadamente que tienen exposición con sangre o contacto sexual con portador crónico HBsAg positivo o persona con infección aguda.
- Neonatos nacidos de madres HBsAg positivo: es preferible administrar 0,5 ml de HBIG en el nacimiento y vacunar con HBV (0,5 ml de cualquiera de las vacunas) a partir del mismo momento con repetición de la dosis al mes y a los seis meses o con el esquema 0, 1, 2 y 12 meses.
- La vacunación se debe realizar a todas las personas de alto riesgo ⁶.

¿Cuándo vacunar?

Se debe aplicar el esquema de vacunación sólo cuando no se ha adquirido la infección.

- *HBsAg positivo y HBcAc IgM positivo:* El paciente tiene infección aguda.
- *HBsAg positivo y HBcAc IgM positivo:*
HBeAg negativo, HBeAc negativo: Infección aguda, el HBeAg ha desaparecido pero no se ha hecho positivo aún el HBeAc.

- *HBsAg positivo, HBcAc IgM positivo:* HBeAg positivo: Infección aguda temprana.
- *HBcAc positivo y HBeAg positivo:* Infección resuelta con HBsAc no detectable aún o infección actual con bajos límites de HBsAg.
- *HBsAg positivo y HBcAc IgG positivo:* El paciente es portador.
- *HBsAg positivo y HBcAc IgG positivo, HBeAg negativo, HBeAc negativo:* Infección crónica durante el período de baja replicación.
- *HBsAg positivo y HBsAc negativo:* el paciente tiene la infección crónica o es un portador.
- *HBsAg negativo y HBcAc positivo:* El paciente ha sido expuesto al virus probablemente. Debe pedirse HBsAc:
 - *HBsAg negativo, HBcAc positivo y HBsAc positivo:* el paciente tiene inmunidad natural. No requiere vacunación.
 - *HBsAg negativo, HBcAc positivo y HBsAc negativo:* El paciente tiene niveles indetectables de HBsAg y aún no ha hecho inmunidad a la infección. Puede también ser un falso positivo para HBsAc, estar recobrándose de una infección aguda (si el HBcAc es del tipo IgM), supresión del HBsAg por una infección del virus Delta, variantes antigénicas del HBsAg que no se pueden detectar con pruebas habituales
- *HBsAg negativo y HBcAc negativo:* El paciente es susceptible a adquirir la infección. Debe recibir el esquema completo de vacunación
- *HBsAg negativo y HBsAc positivo:* El paciente ha sido expuesto a la infección y ha desarrollado inmunidad. No requiere vacunación ^{4,5}.

HEPATITIS C

El período de incubación de la hepatitis C (HC) es de aproximadamente 60 días. Entre 15 y 160 días.

Corresponde al 20% de todos los casos de hepatitis aguda, 70% de los casos de hepatitis crónica, 40% de los casos de cirrosis terminal, 60% de los casos de CHC y al 30% de los trasplantes hepáticos. El 60% de los casos son asintomáticos y en un 20%, la aparición de los síntomas precede a la seroconversión: positividad para anticuerpos contra el VHC (HCAs).

Vías de transmisión:

1. El patrón de diseminación es principalmente parenteral. Constituye en la actualidad el 90% al 95% de los casos de hepatitis postransfusionales en el mundo. En algunas ocasiones se ha asociado con la colocación de tatoo, piercing o acupuntura (igual que para VIH y HIV). También se han reportado casos en trabajadores de la salud.
2. Se ha observado una prueba positiva para anti-VHC en un 60% a un 80% de casos adquiridos a través del uso de drogas intravenosas.
3. La transmisión por vía sexual u otro contacto íntimo ocurre con menor frecuencia en comparación con el VHB; 20%. Cuando un paciente es positivo para el VHC, debe usar condón durante la menstruación o durante sexo anal. El embarazo no está contraindicado en las mujeres infectadas
4. Transmisión en el hogar: por tijeras, cortauñas, afeitadora, cepillo dental, (los artículos de uso personal deben mantenerse aislados). No se transmite por besos ni por compartir vasos, platos o baños.
5. Lactancia materna. Esta vía de transmisión es incierta.
6. Transmisión vertical: Un neonato nacido de una madre positiva para el VHC tiene usualmente HCAs hasta los 12 meses. Son los Acs tipo IgM que pasan de la madre. Menos del 6% de los neonatos adquieren el virus de las madres infectadas. El riesgo aumenta a un 14% cuando hay coinfección con el VIH. Si la madre está en la etapa Aguda de la infección o adquirió la



Acta Científica
de la Sociedad
Venezolana
de Bioanalistas
Especialistas
Diagnóstico
clínico de las
Hepatitis

infección durante el embarazo, tiene mayor riesgo de transmitir el virus.

7. El riesgo de infección por VHC está incrementando en los receptores de transplantes de órganos y en los pacientes con infección por VIH.

8. En el 11% no se conoce la vía de transmisión.

La seroconversión se produce 6 semanas después de la infección o 2 semanas luego de la aparición de los síntomas. La detección del VHC ARN Durante estas 6 semanas, las pruebas de anticuerpos dan negativas.

Cuando la infección se cronifica, tiende a ser fluctuante, pero la mayoría permanecen asintomáticos aún con cambios histológicos de cirrosis^{7,8}.

Factores del hospedero que influyen en el curso de la enfermedad:

- Edad mayor de 50 años
- Sexo femenino tiene mejor pronóstico
- Ruta de infección: la infección adquirida por transfusiones evoluciona más tórpidamente que cuando es adquirida por uso de drogas endovenosas.
- Diabetes: Incrementa el riesgo de adquirir HC.
- Sobrecarga de hierro: influencia la progresión a hepatitis C.
- Coinfección con VHB: incrementa la progresión a CHC.
- Abuso de alcohol: incrementa la progresión a Cirrosis.
- Cigarrillo: incrementa el riesgo de CHC^{9,10}.

Tasas de progresión en hepatitis C:

- Casos agudos que se resuelven: 15-25%.
- Casos agudos que evolucionan hacia la cronicidad: 80-85%
- Número de casos crónicos que desarrollan cirrosis:
 - A los 10 años post-infección: 5 a 6%.
 - A los 20 años post-infección: 12 a 15%.
 - A los 30 años post-infección: 18-25%.

• Tasa de ocurrencia de CHC:

- A los 3 años: 4% desarrolla CHC.
- A los 5 años: 7% desarrolla CHC.
- A los 10 años: 14% desarrolla CHC (9,10,11).

Diagnóstico:

Los test para la detección de anti-VHC son el ELISA y RIBA. Tienen el inconveniente que no diferencian entre el 20% que se recupera de la infección y el 80% que evoluciona a la cronicidad.

ELISA: En poblaciones de alto riesgo tiene alta sensibilidad y especificidad. En poblaciones de bajo riesgo, la sensibilidad y especificidad es baja.

RIBA: (Recombinant Immunoblot assay): Confirma o excluye un ELISA positivo. Especialmente de ayuda en poblaciones de bajo riesgo, como donadores de sangre o pacientes positivos para VHC por ELISA pero con ALT normales. Se considera positivo cuando hay reacción con 2 o más antígenos, mientras que cuando solo hay reacción con un antígeno del VHC, se considera indeterminado

El algoritmo diagnóstico para HC, depende del contexto clínico:

I. En sujetos asintomáticos:

1. Asintomáticos de bajo riesgo o donadores de sangre sanos:

- a. Con ELISA de 3ra. generación positivo, el diagnóstico debe ser confirmado, especialmente si las ALT son normales.

• Debe confirmarse por RIBA:

- Aquellos con RIBA positivo o indeterminado deben realizarse RT-PCR o bDNA. El 30% de donadores de sangre RIBA positivo, son negativos para ARN VHC.
- Cuando el RIBA es negativo, se reporta como no reactivo para VHC.

• Puede confirmarse directamente por RT-PCR.

- b. En sujetos asintomáticos de bajo riesgo cuando el ELISA es no reactivo, debe descartarse el VHC.

2. En individuos de alto riesgo, con hepatitis aguda o con compromiso inmunológico, el ELISA de 3ª generación positivo, debe ser confirmado con PCR o bDNA:

- Cuando se detecta el ARN para el VHC, se deberá realizar biopsia hepática. Si se considera el tratamiento, deberá realizarse genotipo y PCR cuantitativo.
- Cuando el ARN no se detecta se debe repetir en 6 meses.

II. En pacientes con enfermedad hepática crónica y ALT elevadas:

1. Con ELISA positivo para VHC: si no hay positividad para otros virus de hepatitis, no requiere prueba confirmatoria, ya que el 90% tienen RIBA positivo y el 78 a 98% tienen ARN VHC detectable.

2. El ELISA puede dar un 10% de falsos negativos en pacientes inmunosuprimidos, por lo tanto, en pacientes inmunosuprimidos sintomáticos con ELISA negativo debe realizarse determinación de ARN VHC.

VHC ARN: Un solo test negativo no excluye la infección porque el curso de la HC crónica es intermitente.

El RT-PCR cualitativo puede ser de ayuda junto con los test de anticuerpos en las siguientes situaciones:

- Para confirmar una infección aguda en un paciente de alto riesgo que aún no ha desarrollado anticuerpos.
- Para distinguir infección crónica de infección pasada en pacientes con ELISA o RIBA positivos.
- Permite confirmar RIBA indeterminado.

El PCR cuantitativo debe realizarse:

- Antes de iniciar terapia con IFN.
- Para evaluar la respuesta del IFN.
- Para ayudar a distinguir anticuerpos adquiridos pasivamente de infección activa en un neonato cuya madre es positiva para VHC.
- No se usa como diagnóstico ^{12,13}.

Estudio genotípico: Solo recomendado previo al tratamiento. Pacientes con

genotipo 1b tienen mayor progresión a cirrosis y CHC y menos respuesta a tratamiento con IFN.

Biopsia Hepática: Constituye el método para evaluar el grado de severidad de la necreo-inflamación y la progresión a fibrosis y debe ser recomendada en individuos positivos por ELISA o RIBA que tienen niveles elevados de ALT. La realización de biopsia hepática con ALT normal es controversial, sin embargo, hay reportes en la literatura de evidencias de cambios histológicos en un 30% de pacientes con ALT normales ^{12,13}.

¿Quiénes deben realizarse el ELISA para VHC?

1. El estudio está formalmente indicado en los grupos de alto riesgo:

- Pacientes con Hepatitis Aguda inexplicable (negativos para HA y HB).
- Pacientes con Hepatitis Crónica inexplicable (negativos para HA y HB).
- Niveles elevados y persistentes de ALT.
- Aquellos que han recibido transfusión sanguínea antes de 1987.
- Pacientes hemofílicos.
- Pacientes en Hemodiálisis.
- Sujetos con historia de uso de drogas endovenosas.
- Homosexuales y/o prostitutas.
- Parejas sexuales y/o contactos caseros.
- Donadores de órganos para trasplante.
- Trabajadores de la salud que han sufrido exposición con pacientes infectados: debe realizarse ELISA y ALT cada 4 meses

2. Su indicación es incierta en:

- Receptores de trasplantes.
- Adictos a cocaína.
- Sujetos con tatuos o piercing.
- Embarazadas.

3. No se recomienda la prueba en:

- Población de bajo riesgo ¹⁴.



Acta Científica
de la Sociedad
Venezolana
de Bioanalistas
Especialistas
Diagnóstico
clínico de las
Hepatitis

Criterios para iniciar tratamiento

- Biopsia hepática que evidencie hepatitis activa.
- Test para anticuerpos positivo.
- ALT elevadas. No se recomienda iniciar tratamiento con niveles de ALT normal.
- No estar embarazada.
- No tener historia de hepatitis autoinmune ¹⁵.

Consejería para las personas infectadas

1. Medidas para prevenir mayor daño hepático:

- No ingerir alcohol.
- No ingerir nuevas medicaciones inclusive medicinas naturales sin previa prescripción médica.
- Vacunación contra Hepatitis A y B.

2. Medidas para reducir el riesgo de transmisión a otras personas:

- No donar sangre, órganos, semen u otros tejidos.
- En caso de lesiones en piel que sangren, evitar el contacto con otras personas y cubrirlas.
- Discutir con su pareja que existe un bajo riesgo de transmisión por vía sexual, ya que podrían decidir tomar medidas de protección de barrera.
- Informar a la mujer embarazada que el riesgo de transmisión vertical es bajo: 5% y que no existe data sobre la transmisión por lactancia materna, por lo tanto, no hay contraindicación para el embarazo y pudiera indicarse evitar la lactancia materna.
- No compartir artículos de uso personal: cepillo dental, rasuradora, cortaúñas, vasos, platos, cubiertos.

3. Medidas para evaluar el desarrollo de enfermedad hepática crónica:

- Determinación de enzimas hepáticas y alfa-fetoproteína cada 6 meses ¹⁴.

Factores predictores de respuesta al IFN

- Negatividad para VIH.
- Bajos niveles en suero e Hígado de VHC ARN: menor de 2 millones de copias y ARN indetectable después de 3 meses de tratamiento.
- Bajo peso.
- Ausencia de Cirrosis.
- Otro genotipo del VHC diferente al 1.
- Corta duración de la enfermedad.
- Bajo contenido en hierro hepático.
- Moderada inflamación limitada al tracto portal.
- Mutaciones en la región NSS del virus.
- Normalización de ALT a las 12 semanas de tratamiento.

La meta del tratamiento es tratar de normalizar los niveles de ALT y hacer indetectable en suero el ARN VHC. Algunos pacientes presentan discrepancia entre la respuesta bioquímica y virológica, es decir, pacientes que normalizan los niveles de ALT pero permanecen positivos para el ARN VHC. Estos pacientes tienen más posibilidades de recaídas luego del tratamiento que los pacientes con ALT normales ¹⁵.

Las complicaciones extrahepáticas en infección por VHC son menos frecuentes que en la HB, con la excepción de la Crioglobulinemia Mixta Esencial. Algunos pacientes con HC, tienen positividad para anticuerpos microsomaes y algunos pacientes con hepatitis autoinmune dan falsos positivos para VHC, lo cual puede dificultar el diagnóstico ¹⁶.

HEPATITIS DELTA

El VHD es un virus defectuoso que, puede replicarse solo en presencia del VHB cuya envoltura toma prestada.

La infección de VHD puede ocurrir en dos circunstancias:

- *Coinfección*: primoinfección simultánea de B-Delta, generalmente se presenta en la forma de hepatitis B común. VHD no aumenta el riesgo de progreso hacia la cronicidad. La extinción de la replicación de VHB

automáticamente induce a la eliminación del VHD. En contraste, la combinación de los dos virus aumenta el riesgo a hepatitis fulminante, pero, paradójicamente, el pronóstico de hepatitis fulminante por coinfección es mejor que la Hepatitis por VHB solamente. El pronóstico de coinfección es favorable: generalmente el HBsAg desaparece, hay resolución de la hepatitis B, esto lleva a cura de la Hepatitis Delta.

- **Superinfección:** primoinfección de Delta en un sujeto que ya está infectado crónicamente con VHB. La Superinfección de Delta interfiere con la intensidad de replicación de VHB, llevando a una reducción o hasta la desaparición de los marcadores de la replicación de VHB (HBsAg, VHB-ADN, ADN-polimerasa). En raros casos, esta interferencia puede llevar hasta a la pérdida de HBsAg. La primoinfección de VHD en un sujeto infectado crónicamente con VHB generalmente causa un episodio de hepatitis aguda y, ocasionalmente, hepatitis fulminante. En la mayoría de los casos, a pesar de la forma clínica de la primoinfección, la replicación de VHD persiste y la enfermedad progresa muy rápidamente hacia hepatitis crónica activa. La gravedad de las lesiones hepáticas es probablemente causa de un efecto directo cito patológico de VHD. La replicación de VHB no desaparece lo que permite la instalación de replicación crónica de VHD ¹⁷.

Modos de transmisión

Estudios epidemiológicos han confirmado la posibilidad transmisión sexual y parenteral de VHD. En contraste, la transmisión de madre a hijo, que corresponde a coinfección, no parece jugar un papel predominante de transmisión. Disminuyendo la intensidad de replicación de VHB, el VHD limita su propio nivel de infección ¹⁷.

Epidemiología

En los países mediterráneos la infección delta es endémica entre los sujetos con

hepatitis B, y la enfermedad se transmite preferentemente por vía no percutánea, sobre todo por contacto personal íntimo. En las zonas no endémicas, como Estados Unidos y norte de Europa, la hepatitis por VHD se limita a las personas con exposición frecuente a sangre y hemoderivados, en particular, drogadictos y hemofílicos.

El periodo de incubación de la hepatitis D oscila entre 30 y 180 días. Pueden transcurrir 30 a 40 días desde la aparición de los síntomas hasta que el HDAc se hace detectable.

De manera típica, la hepatitis delta aguda se acompaña de un patrón bifásico de transaminasas, con un pico causado por el daño celular hepático inducido por el VHB y el otro por el agente Delta.

Diagnóstico serológico de Hepatitis Delta

El diagnóstico de hepatitis Delta sólo puede ser sugerido cuando el HBsAg es positivo, y el HBcAc IgM constituye un marcador clave, ya que puede hacer la diferencia entre coinfección (HBcAc IgM positivo) y la Superinfección (HBcAc IgM negativo).

El antígeno de HD (HDAg) dura de 1 a 4 semanas. El anticuerpo contra HD (HDAc) aparece tarde en el curso de la enfermedad: esto resulta en un periodo de ventana de duración variable, dependiendo de las pruebas utilizadas, entre la desaparición del HDAg o su ausencia en el comienzo de la hepatitis aguda y la aparición de HDAc. Anti-HD IgM es detectado por un periodo acerca de 3 meses ¹⁷.

VHD-ARN puede ser detectado por hibridación molecular.

Hepatitis Delta crónica

La hepatitis Delta crónica casi siempre es el resultado de una superinfección. La coinfección solo progresa excepcionalmente hacia la cronicidad.

Dos tipos de perfiles serológicos son posibles:



Acta Científica
de la Sociedad
Venezolana
de Bioanalistas
Especialistas
Diagnóstico
clínico de las
Hepatitis

- *Perfil serológico clásico.* Después de antigenemia transitoria durante la fase aguda de la superinfección, HDAc IgM se convierte en el único indicador serológico de infección de VHD y su desaparición puede ser interpretada como cura de la infección por Delta.
- *Perfil serológico particular:* antigenemia persistente del virus Delta con o sin HDAc asociado. Tal perfil serológico parece estar relacionado con la serología positiva para el VIH.

Prevención

La prevención de hepatitis B y hepatitis Delta es la misma. La vacuna contra la VHB previene efectivamente la hepatitis delta.

HEPATITIS E

Sus características epidemiológicas son similares a las de la hepatitis A. No se ha demostrado la transmisión por vía sanguínea. Las epidemias en la India, Pakistan, África, Sudeste Asiático, Asia Central y México parecen relacionarse con la contaminación del agua potable.

Esta enfermedad se asocia con una elevada mortalidad (10%-20%) en las mujeres embarazadas.

El periodo de incubación de la hepatitis E oscila entre 14 y 60 días.

El virus de hepatitis E (VHE) se excreta por las heces durante la fase final del periodo de incubación. Es posible detectar anticuerpos anti-VHE de los tipos IgM e IgG, pero sus títulos disminuyen rápidamente tras la infección aguda, llevando a niveles muy bajos a cabo de 9 a 12 meses.

HEPATITIS G.

Es transmitida por vía parenteral en aproximadamente 1 a 2% de individuos sanos. No existen datos acerca de infección adquirida en la comunidad y poco se sabe de su asociación con hepatitis viral fulminante y hepatitis crónica¹⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ et al: Hepatitis Viral Aguda. Principios de Medicina Interna. 16ta edición; Vol. 2, (266):1676-1698.
2. Stein YH.: Hepatitis Viral e inmune. Medicina Interna 1998; Vol 1(89):599-610.
3. Keefe EB.: Is Hepatitis A more severe in patients with chronic hepatitis B and other chronic liver disease? Am J Gastroenterol 1995; 90(2):201-205.
4. Lee W.: Hepatitis B Virus Infection. N England J Med 1997; 337: 1733-1745.
5. Irwin GR, Allen AM, Segal HE et al. Persistence of antibody to hepatitis B surface antigen. J Clin Microbiol 1976; 3(5):465-468.
6. Zimmerman RK, Ruben FL, Ahwesh ER. Hepatitis B virus infection, hepatitis B vaccine and hepatitis B immune globulin. J Fam Pract 1997; 45(4):295-315.
7. Ebeling F.: Epidemiology of the hepatitis C virus. Vox sang 1998; 74 Suppl2:143-146.
8. Lunel F, Stuyver L, Brechot C.: Update on hepatitis C virus: its variability and the implications. Transfus Clin Biol 1998; 5(2):147-165.
9. Sharara AI, Hunt CM, Hamilton JD.: Hepatitis C. Ann Intern Med 1996; 125:658-668.
10. EASL (The European Association for the Study of Liver Disease). International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris, 1999; 26-28.
11. Hoofnagle JH. Hepatitis C: The clinical spectrum of disease. Hepatology 1997; 26(3 Suppl 1):15S-19S.
12. Schiff ER, Medina M, Kahn RS.: New perspectives in the diagnosis of Hepatitis C. Sem in Liver Dis 1999; 19(Suppl 1):2-14.
13. Lok AS, Gunaratnam NT: Diagnosis of Hepatitis C. Hepatology 1997; 26(Suppl 1):48S-56S.
14. Recommendations for prevention and control of Hepatitis C Virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. MMWR October 16, 1998; 47(RR-19).
15. Herrine SK.: Controversial issues in HCV. American Association for the Study of Liver Disease 50th Annual Meeting. 1999.
16. McHutchison JG.: What's new clinically in viral hepatitis? Digestive Disease Week May 16, 1999.
17. Dubois F, Goudeau A.: Serological diagnosis of Hepatitis B and Delta. Diagnostics Pasteur 1999.
18. Batis KP.: Hepatitis G. A virus in search of a disease. Am J of Clin Pathol 1998; 108 (6): 616-618.