

Hepatitis

ACREDITADO POR



ASOCIACIÓN DE LABORATORIOS
DE ALTA COMPLEJIDAD
DE LA REPÚBLICA ARGENTINA



LABORATORIO DE ANALISIS BIOQUIMICOS

GUEMES

AC ALTA COMPLEJIDAD

Dr. Luis R. Lugo
Director



Red ALAC



BAIRES LAB

El Laboratorio Güemes Alta Complejidad del Dr. Luis R.Lugo es titular e integrante de la Red de Laboratorios de Alta Complejidad de la República Argentina y del centro de procesamiento analítico BAIRES LAB, con sede central en la ciudad de Buenos Aires



Hepatitis

Es una enfermedad inflamatoria que afecta al hígado. La inflamación, se puede presentar en forma aguda o ser un proceso crónico, dependiendo de la etiología que le dio origen.

Sus causas pueden ser infección viral (virus hepatotropos y sistémicos), inmunitaria (por ejemplo autoanticuerpos), tóxica (alcohol, venenos o fármacos) o metabólica (hemocromatosis, deficiencia de alfa 1 antitripsina, etc) entre otras.

Dentro de las hepatitis virales existen varios virus hepatotropos (específicos para el hígado) que la pueden provocar: virus A, virus B, C, D, E, F y G. Los más importantes son los virus A, B, C, mientras que los F y G son los últimos descriptos y menos estudiados.

HEPATITIS A

Producida por el virus de la Hepatitis A (HAV).

La principal vía de transmisión es la fecal-oral. El pico de infectividad se produce 2 semanas antes del inicio de los síntomas y es producido por la excreción del virus en las heces. La transmisión por vía sanguínea es poco frecuente ya que el período de viremia es muy corto y hay baja concentración de partículas virales circulantes.

El HAV, es un virus no envuelto, RNA de simple cadena, de forma esférica.

Patogenia de la infección

El HAV no es un virus citopático, las manifestaciones clínicas y la evolución que siguen a la lesión hepática aguda son determinadas por las respuesta inmunitaria del paciente.

Curso clínico de la infección

El período de incubación es 28 días, con un rango que puede variar entre 15 y 50.

Es una infección aguda o subclínica del hígado. Se presenta asintomática en el 70% de niños menores de 6 años y es sintomática en más del 70% de los niños mayores y adultos (fiebre, malestar, anorexia, náuseas, dolor abdominal, ictericia).

La infección es autolimitada (2 meses), aunque un 15% a 20% pueden prolongar la sintomatología hasta 6 meses.

Sólo produce hepatitis aguda y el riesgo de provocar una hepatitis fulminante es de un 0.015 a 0.5%

Diagnóstico

La hepatitis A no puede distinguirse clínicamente de otras formas de hepatitis viral.

El hepatograma presenta un patrón de injuria hepática aguda, con elevación de las transaminasas, principalmente TGP, 15 veces mayor al valor normal. Las cifras de las transaminasas no indican la severidad de la lesión hepática y no tienen un valor pronóstico.

Una hepatitis aguda pasa a ser grave cuando se alteran las pruebas de coagulación y la bilirrubina total supera los 15 mg/dl; la presencia de encefalopatía hepática marca el desarrollo de una hepatitis fulminante.

El diagnóstico de hepatitis aguda causada por el virus A se realiza mediante el dosaje de IgM antiHAV en una única muestra de suero en la fase aguda.



La medición positiva de IgG antiHAV indica una infección pasada o que el paciente fue vacunado.

La vacuna

Comenzó a producirse en 1995. Se utiliza el virus inactivado y entre el 94 y 100 % de los vacunados responden con elevación de anticuerpos neutralizantes.

HEPATITIS B

Se estima que la tercera parte de la población mundial ha estado en contacto con el virus B y que unos 350 millones de personas tienen infección crónica por virus de Hepatitis B (HBV). Es el segundo carcinógeno más importante después del tabaco ya que a diferencia de otros virus hepatotropos al ser un virus DNA puede integrarse al genoma del huésped y ser oncogénico. La prevalencia mundial está estrechamente asociada con el modo de transmisión siendo los más frecuentes la vía sexual y la drogadicción endovenosa. Argentina se considera de baja prevalencia.

Los tipos de transmisión son:

- Vertical (perinatal).
- Horizontal (contacto sexual).
- Contacto persona-persona: los convivientes con un portador crónico tienen mayor riesgo de contagio.

El virus puede transmitirse a través de la saliva dependiendo de la carga viral. Se recomienda la vacunación del conviviente.

- Contacto percutáneo: Por inoculación con sangre infectada (transfusión sanguínea, drogadicción).

El HBV es un virus DNA de doble cadena que codifica 4 marcos de lectura abiertos y superpuestos: S, para el gen del antígeno de superficie (HBs Ag); C, para el gen de la nucleocápside (core) y del antígeno e (HBcore Ag y HBe Ag); P, para el gen de la polimerasa, y X para el gen de HBx. Consta de ocho genotipos (A-H), con distribución geográfica heterogénea.

Patogenia de la infección

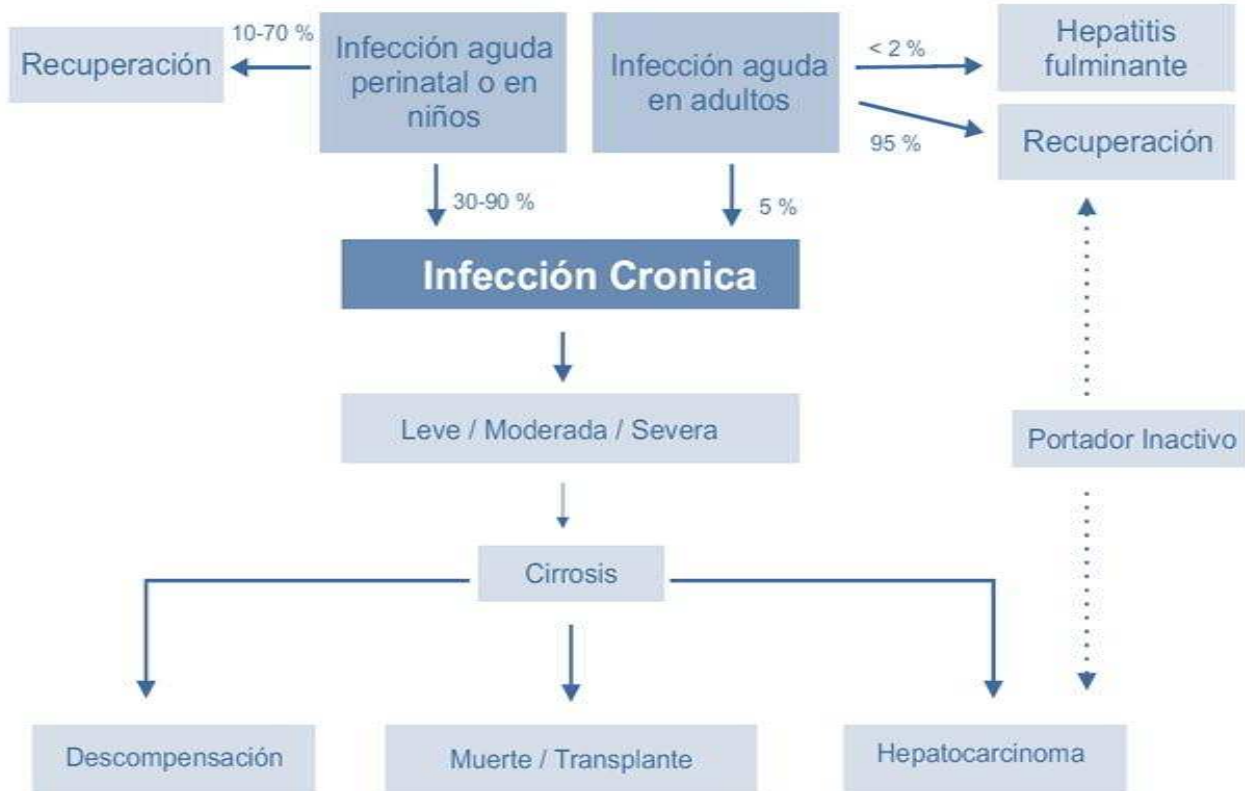
Al igual que el HAV el HBV no es directamente citopático, el daño celular es determinado por la respuesta inmunitaria del paciente.

La infección tiene tres fases:

- 1) Inmunotolerante: desde que el virus ingresa, hasta el inicio de la respuesta inmune. Dura 2 a 4 semanas en adultos y décadas en la infección perinatal.
- 2) Inmunoactiva: Desarrollo de la respuesta inmune celular que frena la replicación del virus. Dura 3 a 4 semanas en hepatitis aguda y meses/años en crónica.
- 3) No replicativa: implica resolución en la hepatitis aguda o pasaje a portador inactivo en hepatitis crónica.



Curso clínico de la infección



Diagnóstico

El aumento de las transaminasas varía de acuerdo al curso clínico de la infección. Frente a una hepatitis aguda se encuentran muy elevadas, además el paciente presentará ictericia y síntomas inespecíficos (astenia, náuseas, etc). En caso de una hepatitis crónica las transaminasas estarán elevadas pero nunca superaran más de 5 veces el valor normal, el paciente no se presentará icterido pero sí estigmas de enfermedad hepática crónica.

Métodos para estudios serológicos:

ELISA (Enzimoimmunoensayo) y RIA (Radioimmunoensayo)



Interpretación de los distintos patrones serológicos más usuales:

HBsAg	aHBcore IgM	aHBcore Total	aHBs Ag	Interpretación
Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Infección temprana (antes de la aparición de respuesta anticore)
Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Infección temprana (por presencia de anticore IgM)
Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Infección aguda reciente (entre 4 y 6 meses)
Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Infección de por lo menos 6 meses
Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Respuesta a vacunación
Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Infección pasada resuelta

Para evaluar la **replicación viral** se utilizan la carga viral (HBV DNA), HBeAg y el aHBe Ag. La carga viral (amplificación de ADN viral por técnicas moleculares) es útil en la fase crónica en el portador inactivo HBeAg (-) para evaluar la necesidad de tratamiento. En el portador HBeAg (+) se evalúa hasta la seroconversión.

También se utiliza en el monitoreo del tratamiento antiviral aunque falta establecer valores a alcanzar. Actualmente debajo de 2.000 UI/ml se considera portador inactivo.

- La seroconversión HBeAg / antiHBeAg indica la resolución en la hepatitis aguda o el pasaje a portador inactivo en una enfermedad crónica.

Resumiendo

Fase inmunotolerante: HBsAg(+), HBeAg(+), elevada HBV DNA, enzimas hepáticas normales y sin síntomas.

Fase inmunoactiva: HBsAg (+), HBeAg(+), aHBcore(+), baja HBV DNA, enzimas hepáticas aumentadas y sintomático.

Fase no replicativa: Seroconversión HBeAg a anti HBeAg, baja HBV DNA y transaminasas normales.

Vacunación

El objetivo es la prevención de la infección y la eliminación del pool de portadores crónicos. Según el consenso Argentino, se recomienda la vacuna en los siguientes grupos de riesgo en ausencia de marcadores de infección: adolescentes (con o sin conductas de riesgo); heterosexuales, homosexuales o bisexuales con más de una pareja; adictos a drogas endovenosas; convivientes y contactos sexuales de individuos portadores; pacientes que deben recibir transfusiones o factores de coagulación. También es obligatoria para el personal de salud.



Los recién nacidos de madres infectadas deben recibir Ig HBV y completar las series de vacunación recomendadas.

En Argentina es obligatoria en todos los recién nacidos desde el 1/11/2000.

Está compuesta por HBsAg recombinante altamente purificado. La respuesta a la vacunación se realiza por medición de antiHBs Ag y se considera un nivel protector de anticuerpos de 10 mUI/ml. La revacunación en respondedores a la vacuna con títulos inferiores al mencionado es controvertida.

HEPATITIS C

Es un virus RNA de cadena simple + , descubierto en 1988 por Chiron Corporation.

La replicación de este virus en el hepatocito se produce en el citoplasma, no interactúa con el núcleo ni con el DNA lo cual es diferente al virus de la hepatitis B.

La prevalencia está estrechamente relacionada a grupos de riesgo, como son pacientes hemofílicos (principalmente en aquellos que recibieron productos antes de que se conociera la existencia del virus C), drogadictos endovenosos o pacientes en hemodiálisis.

Las vías de transmisión son:

- Parenteral: asociada a la drogadicción endovenosa y en menor medida en la actualidad a sangre y hemoderivados.

Otras vías de menor efectividad son:

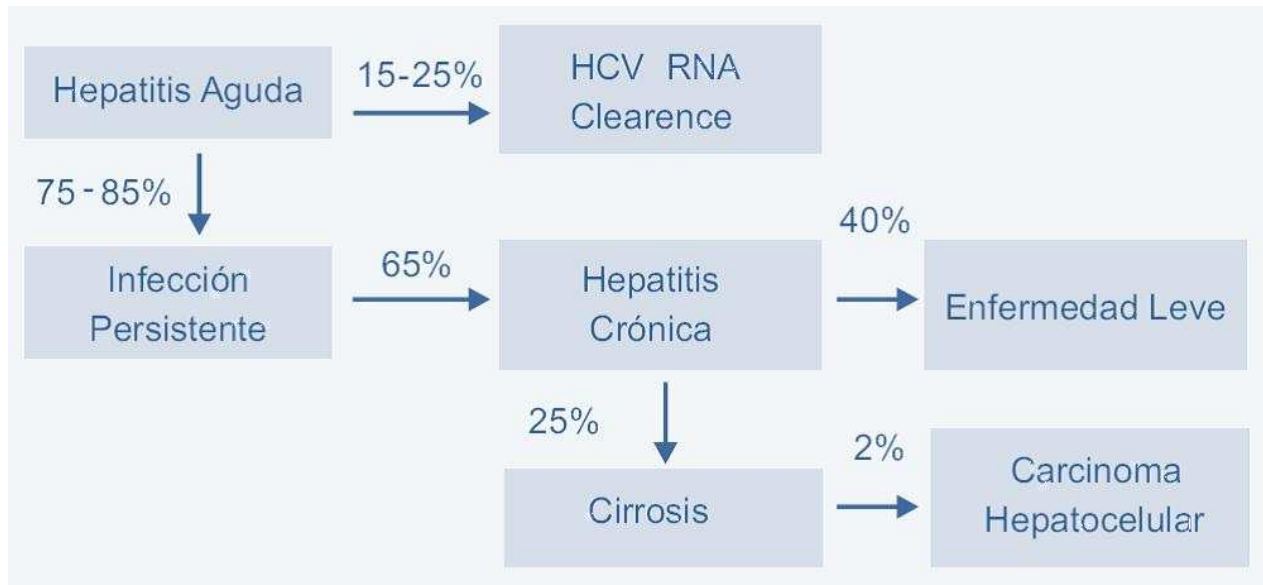
- Transmisión nosocomial.
- Transmisión sexual (rara en parejas estables, su eficiencia es muy baja).
- Transmisión materno fetal (sólo en mujeres con viremia presente al momento del parto).
- Convivientes con HCV.
- Situaciones de exposición a sangre no controlada (acupuntura, odontología, etc).
- Un 10 al 30% de las infecciones por HCV son de origen desconocido.

Patogenia de la infección

El virus C al infectar a hepatocito posee la capacidad de alterar la respuesta inmune innata y adaptativa convirtiéndolas en deficientes, por lo cual en la fase aguda de la infección hay ausencia de inflamación y altas cargas virales lo que potencia el desarrollo de quasiespecies de escape y con ello la persistencia de la replicación. Tardíamente el sistema inmune comienza a recuperarse y desarrolla alternativas evolutivas de la infección.



Curso clínico de la infección



Diagnóstico

Métodos serológicos y moleculares

1- Detección de Anticuerpos Anti-HCV (Elisa)

Indica contacto con el virus.

Es un test de screening. Posee una sensibilidad del 99 %.

El resultado se positiviza luego del período de ventana serológico que varía de 1 a 6 meses.

El valor predictivo positivo es del 95% en pacientes pertenecientes a una población de riesgo con ALT elevada y de 50% en pacientes sin riesgo y ALT normal.

Debe informarse junto con el resultado la relación de positividad y los valores de corte.

Detección de Anticuerpos Anti-HCV (RIBA/LIA): Es un test suplementario al anterior que aporta más especificidad. Su

aplicación en la práctica clínica es limitada.

2- Detección cualitativa del HCV-RNA

Determina la circulación de RNA del HCV en el suero o plasma. Confirma el diagnóstico de hepatitis en pacientes con anticuerpos antiHCV positivo. También es útil en el diagnóstico de la hepatitis aguda donde el antiHCV es negativo y en la respuesta al tratamiento antiviral.

Métodos para la evaluación terapéutica

1- Determinación del genotipo HCV

En Argentina circulan los genotipos del 1 al 4. Util en pacientes que van a ser sometidos a tratamiento antiviral. Todos los métodos existentes dependen de una amplificación previa por PCR por lo tanto el paciente debe tener un carga viral amplificable.



2- Cuantificación de la viremia HCV-RNA (carga viral)

Determina los niveles cuantitativos de viremia en pacientes con replicación activa del HCV. Es útil para evaluar los niveles replicativos pretratamiento y analizar la cinética de respuesta intratratamiento.

3- Factores del huésped

Recientemente se describieron dos polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) cercanos al gen de ILB28, rs12979860 C/T y rs8099917 T/G asociados al éxito del tratamiento en pacientes infectados con HCV.

En una infección aguda

El marcador clave es el HCV RNA que puede ser detectado en la sangre del individuo infectado 1 o 3 semanas luego de la exposición.

El daño hepático causado eleva las transaminasas (principalmente ALT) aproximadamente 2 meses.

Los Anti-HCV (Elisa) son detectados en un 50 a 70% al comienzo de la infección y en un 90% si ya pasaron 3 meses.

La mayoría de los pacientes son asintomáticos por lo cual es un hallazgo.

En el 15% de los casos se puede producir el clearance de RNA HCV con normalización de la ALT y por lo tanto el paciente recuperarse.

En una infección crónica

Persiste el RNA HCV como también se mantienen los Anti-HCV positivos.

Los valores de la ALT son variables.

Los síntomas generalmente están ausentes durante las primeras dos décadas de transcurrida la infección. Cuando la enfermedad progresa la inflamación hepática puede provocar fibrosis y consecuentemente terminar generando un hígado con cirrosis.

El link...

Asociación Argentina para el estudio de Enfermedades del Hígado

Para mayor información científica y actualizada, estudios, cursos y contacto con colegas sugerimos el enlace del sitio oficial de la AAEEH y las webs de la Asociación Latinoamericana del Hígado y Hepatitis.org.

www.aeeh.org.ar

www.kenes.com/alehigado_/index.htm

www.hepatitis.org/accueilangl.htm

La frase...

"Solamente una vida dedicada a los demás merece ser vivida"

Albert Einstein



Dr. Luis R. Lugo
Director