

Procedimientos en Microbiología Clínica

Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades
Infecciosas y Microbiología Clínica

Editor: **Juan J. Picazo**

2.

Serología de las hepatitis
víricas

1 9 9 3

Coordinador: **Juan J. Picazo**

Antonio Fuertes Ortiz de Urbia
Pilar León Rega
Antonio Orduña Domingo
M^a Teresa Jiménez de Anta

INDICE

Introducción

Marcadores serológicos para el diagnóstico

- Hepatitis A
- Hepatitis B
- Hepatitis D
- Hepatitis C
- Hepatitis E

Diagnóstico de la Infección

1. Hepatitis aguda
 - Criterios de interpretación en pacientes ADVP
 - Marcadores adicionales en la hepatitis aguda NANBNC
2. Hepatitis crónica
3. Marcadores serológicos de replicación en el seguimiento de tratamientos
4. Interpretación de patrones atípicos para marcadores de infección por

HBV

- Reactividad aislada para anti-HBc
- Reactividad para HBsAg en ausencia de anti-HBc total
- Reactividad aislada para anti-HBs en individuos no vacunados
- Coexistencia de HBsAg y anti-HBs

Situaciones particulares

1. Embarazo/Neonato
2. Convivientes con pacientes con hepatitis
3. Donantes de sangre y/o órganos
4. Personas con riesgo de infección por virus de las hepatitis
 - Personas con riesgo ocupacional
 - Pacientes con riesgo de hepatitis víricas
 - Personas pertenecientes a grupos con prácticas de riesgo
5. Control de vacunación de hepatitis B

Esquemas de diagnóstico e interpretación de los marcadores más frecuentes

1. Marcadores en presencia de clínica de hepatitis aguda
2. Cualificación de hepatitis B aguda
3. Hepatitis B de evolución crónica
4. Hepatitis aguda actual o recientemente pasada con anti-HCV (+)

2. SEROLOGÍA DE LAS HEPATITIS VÍRICAS 1993

INTRODUCCION

El conocimiento de las distintas formas de hepatitis viral ha mejorado de forma espectacular en los últimos años. En la actualidad conocemos al menos cinco virus responsables de este cuadro clínico, que presentan una epidemiología y unas posibilidades evolutivas diferentes.

El número de personas infectadas en el mundo es difícil de establecer, pero sabemos que se trata de cientos de millones. Algunos de los casos evolucionaron a formas crónicas y eventualmente a cirrosis o carcinoma hepatocelular.

La existencia para el caso de la hepatitis A y de la hepatitis B (y por lo tanto para la hepatitis D) de vacunas eficaces e inocuas nos hace pensar que la incidencia de estas infecciones debiera cambiar en el futuro. Por otra parte, se han abierto para casos muy concretos algunas posibilidades terapéuticas que habrá que evaluar.

Por todo ello, resulta del mayor interés el establecimiento de un diagnóstico exacto del tipo de infección viral, que precise incluso el estadio de la enfermedad y que permita tomar la decisión terapéutica en el individuo y preventiva en la comunidad, realizando el diagnóstico apropiado. Los avances en este campo, con el conocimiento de los marcadores virales (productos del virus o anticuerpos específicos frente a las partículas víricas) ha permitido el diagnóstico preciso de unas enfermedades por otra parte indistinguibles clínicamente.

MARCADORES SEROLOGICOS PARA EL DIAGNOSTICO

HEPATITIS A

El virus produce casi siempre enfermedad aguda, sin cronificarse, y menos del 1% desarrolla forma fulminante. El virus se encuentra en las heces durante el período de incubación, manteniéndose hasta dos semanas después del inicio de la clínica. Su detección con fines diagnósticos no se emplea rutinariamente.

ANTI-HAV IgM

Siempre es positivo en el inicio de la sintomatología clínica, manteniéndose positivo hasta los 3-6 meses de ese comienzo, por lo que se utiliza como

marcador de infección aguda por el virus. El antígeno viral es detectado solamente en el hígado y tampoco se utiliza con fines diagnósticos.

ANTI-HAV IgG

Su presencia demuestra contacto previo con el virus. Se mantiene positivo durante muy largos períodos de tiempo.

HEPATITIS B

La evolución clínica de la hepatitis B puede ser muy variable, desde una infección asintomática, anictérica, que ocurre en la mayoría de los casos, hasta una enfermedad aguda, que en algunas ocasiones se complica evolucionando hacia la cronicidad, la cirrosis o a la forma fulminante fatal. Además, se ha comprobado a través de evidencias epidemiológicas una estrecha relación de esta enfermedad viral con el carcinoma hepatocelular.

La presencia en suero de ciertas proteínas virales y de los anticuerpos a que dan lugar, se modifican a lo largo del tiempo en estrecha relación con la evolución biológica de la enfermedad; por ello su determinación cualitativa y cuantitativa puede servirnos para evaluar la situación actual y el pronóstico futuro de la infección viral. La apropiada interpretación de los marcadores serológicos permitirá en primer lugar diagnosticar la infección en el enfermo, en segundo lugar realizar un pronóstico fiable con y sin tratamiento y en tercer lugar conocer la susceptibilidad en el individuo sano.

ANTIGENO DE SUPERFICIE: HBsA

El HbsAg, se sintetiza en el citoplasma del hepatocito, independientemente de la capsida. Debido a que la célula hepática fabrica un exceso de estas estructuras, una parte es liberada a la sangre pudiendo ser detectada.

Este antígeno se produce y se encuentra en el citoplasma del hepatocito y en la sangre durante el periodo de incubación, la fase aguda de la enfermedad y en el estadio crónico. Si la evolución es favorable, desaparecerá a los 3 ó 6 meses de la enfermedad. Por el contrario, el mantenimiento de títulos elevados durante más de 6-8 semanas, o si no existe una disminución significativa de su título en el primer mes de la enfermedad es indicio de

mal pronóstico y de evolución a la cronicidad. La positividad de este marcador más allá del sexto mes de la infección, define la situación clínica de hepatitis crónica.

ANTICUERPO anti-HBs

Es el indicador de recuperación de la enfermedad, último marcador en aparecer, haciéndolo generalmente a los tres meses de evolución de la enfermedad. Persiste durante mucho tiempo, neutralizando al virus y confiriendo protección. En los individuos vacunados es el único marcador presente.

ANTICUERPO anti-HBc

Se trata del primer anticuerpo que aparece en la enfermedad, siendo ya detectable con los primeros síntomas de la enfermedad en la fase aguda y en la crónica. El hallazgo aislado puede significar igualmente infección pasada o curada dada la larga persistencia de estos anticuerpos en el suero. Su positividad confirmada y en solitario no asegura la protección frente a la enfermedad.

La positividad de anticuerpos de la clase IgM frente a este marcador (Anti-HBc IgM), se interpretó como indicador de infección aguda reciente. Hoy se sabe que no sólo existe IgM específica frente al "core" en las fases agudas sino que también es detectable en los casos de enfermedad crónica con replicación viral y lesión hepática, aunque la concentración de esta clase de anticuerpos es menor que la encontrada en las fases agudas. En estos casos las tasas encontradas fluctúan en relación con el grado de lesión hepática. Algunos reactivos comerciales tienen recortada la sensibilidad del test para que únicamente presente reacciones positivas en casos de forma aguda. La persistencia de anti-HBc IgM es variable pudiéndose alargar hasta 12 - 18 meses, con títulos decrecientes, en los casos de enfermedad aguda autolimitada.

ANTIGENO e: HBeAg

Este antígeno es detectable en la mayoría de los enfermos que se encuentran en la fase aguda y en algunas formas de enfermedad crónica en las que histológicamente se corresponde con hepatitis crónica activa. Su mayor valor clínico se funda en su excelente correlación con la presencia de replicación viral y viremia. La sangre de los enfermos HBeAg (+) debe pues considerarse como

infecciosa. Su estudio es obligatorio en todos los sueros HBsAg (+). La mayoría de los pacientes con este antígeno tienen entre 10⁵ y 10⁸ Equivalentes de genoma por mililitro de suero (g.E/mL). Su desaparición en el curso de una hepatitis aguda o crónica suele indicar buena evolución y posiblemente una seroconversión a anti-HBe con curación o paso a un estado menos agresivo de la enfermedad. Existen casos en los que esta seroconversión, si persiste la replicación viral, supone un peor pronóstico de la enfermedad (variantes pre-Core menos). En algunas ocasiones, este marcador debe ser manejado junto con anti-HBe y DNA-HBV para poder valorar la respuesta inmune frente a las proteínas del virus y la viremia ya que por sí sólo no permite predecir con certeza la presencia o no de replicación viral.

ANTICUERPO anti-HBe

La aparición de anticuerpos anti-HBe en el curso de una infección aguda indica generalmente buena evolución y una baja infectividad del paciente. En la mayoría de los casos es detectable poco antes de que desaparezca HbsAg, pudiendo encontrarlo positivo durante varios años después de la infección. En los casos de hepatitis crónica en los que coexiste con HBsAg suele indicar escasa actividad replicativa de la enfermedad viral, coincidiendo casi siempre con diagnósticos histológicos de hígado "normal" (portador asintomático) o hepatitis crónica persistente.

En otros casos de evolución crónica, como se comentó anteriormente, la seroconversión a anti-HBe no supone una mejoría ni clínica ni histológica ya que persiste la replicación viral (DNA HBV positivo) y la enfermedad no se detiene. Generalmente este tipo de evolución coincide con cuadros histológicos de hepatitis crónica activa y/o cirrosis.

DNA VIRAL LIBRE: HBV-DNA

La detección de DNA viral libre en el suero mediante hibridación no ha sido hasta ahora una técnica de rutina, a pesar de tratarse de un marcador muy sensible tanto de la presencia del virus como de su actividad replicativa. El HBV-DNA es positivo en un elevado número de pacientes HBeAg positivos. Su positividad se correlaciona también de una forma muy directa con el HBeAg hepático y presenta la ventaja de que su determinación no precisa biopsia. En la actualidad existen métodos comerciales muy sensibles, rápidos y sencillos que

permiten detectar el DNA del HBV libre en el suero. Recientemente, la PCR (Reacción en Cadena de Polimerasa) está introduciéndose como técnica alternativa.

HEPATITIS D (DELTA)

ANTIGENO DELTA (HDAg)

Aparece fugazmente en sangre en la primoinfección, por lo que en cualquier caso su utilidad clínica es muy limitada. En la forma crónica, la viremia es intermitente.

ANTICUERPOS ANTI-DELTA IgM (Anti-HD IgM)

Después de la aparición del antígeno, surge el anticuerpo IgM que se mantiene positivo a bajos títulos durante un tiempo limitado en el caso de evolución favorable persistiendo su positividad a títulos altos en los casos que evolucionan a la cronicidad.

ANTICUERPOS ANTI-DELTA IgG (Anti-HD IgG)

Es de aparición más tardía, manteniéndose positivo durante largos periodos de tiempo por lo que su detección indica solamente contacto con el virus.

RNA VIRAL (HD-RNA)

La positividad por técnicas de hibridación o PCR indica presencia del virus.

HEPATITIS C

ANTICUERPOS ANTI-HCV

Para su detección se emplean antígenos sintéticos o recombinantes, dado que el virus no ha podido ser visto ni cultivado hasta el momento. Su aparición puede retrasarse mucho (incluso hasta un año), aunque recientes sistemas diagnósticos que emplean varios antígenos virales permiten detecciones más precoces, por lo que la negatividad de esta prueba no descarta la infección. Su aparición indica contacto con el virus. Los resultados deberán ser confirmados ya que pueden ser debidos a reacciones inespecíficas.

ANTI-HCV: PRUEBAS CONFIRMATORIAS

Emplean diferentes antígenos adsorbidos sobre tiras de nitrocelulosa. Su interpretación es diferente dependiendo de la prueba y antígenos empleados. La presencia de dos bandas se interpreta como resultado positivo, la ausencia de bandas como negativo y la presencia de una sola banda como resultado indeterminado.

RNA VIRAL (HCV-RNA)

Dado que la viremia puede ser escasa, su detección se realiza mediante pruebas de amplificación genómica (PCR u otras). Su positividad indica presencia del virus. Su negatividad no descarta la infección dado que la viremia es intermitente.

HEPATITIS E

Se están actualmente comercializando pruebas que detectan antígeno y anticuerpos específicos.

DIAGNOSTICO DE LA INFECCION

1. HEPATITIS AGUDA

Marcadores de rutina:

HAV: anti-HAV IgM

HBV: HBsAg y anti-HBc IgM

HCV: anti-HCV

HDV: anti-HDV IgM (en pacientes ADVP)

Criterios generales de interpretación:

- La presencia de anti-HAV IgM asociada a hepatitis aguda es diagnóstica de infección aguda por HAV.

- La presencia de HBsAg y anti-HBc IgM asociada a hepatitis aguda es diagnóstica de infección aguda por HBV. Dado que anti-HBc IgM puede estar presente a bajo nivel en pacientes crónicamente infectados por el HBV, el criterio puede conducir a error cuando se trata de pacientes en alto riesgo de infección por agentes de transmisión parenteral. En este caso, el diagnóstico de la enfermedad aguda o crónica dependerá del tiempo de evolución de la enfermedad.

- La presencia simultánea de anti-HDV IgM y anti-HBc IgM asociada a hepatitis aguda se considera diagnóstica de coinfección aguda por HBV y HDV. La presencia de anti-HDV IgM y HBsAg en ausencia de anti-HBc IgM debe tomarse como indicativa de sobreinfección por HDV en un portador crónico de HBV. Con muy baja frecuencia, puede ocurrir que dicha sobreinfección haga disminuir transitoriamente la concentración de HBsAg en suero a niveles no detectables, originando un patrón de reactividad aislada para anti-HDV IgM. En estos casos, se recomienda determinar HDAg en suero y anti-HBc total, así como realizar seguimiento para HBsAg y anti-HDV total.

En cualquier caso, y dada la situación epidemiológica actual en nuestro país, no

parece recomendable la búsqueda rutinaria de la infección delta, salvo en pacientes ADVP.

- Sólo la seroconversión para anti-HCV puede tomarse como criterio fiable para establecer un diagnóstico de infección aguda o reciente por HCV. Utilizando la tecnología disponible en la actualidad, dicha seroconversión suele retrasarse más de tres meses respecto al comienzo de los síntomas, por lo que el diagnóstico requiere el estudio de muestras de seguimiento, al menos hasta el sexto mes. No se ha demostrado que la detección de anti-HCV IgM sea de utilidad en el diagnóstico de la hepatitis C aguda. El estudio de la respuesta de anticuerpos frente a distintos antígenos derivados del genoma viral no ha permitido identificar patrones de reactividad asociados exclusivamente a infección aguda o a replicación viral.

Criterios de interpretación en pacientes ADVP

Las tasas de seropositividad para HBV (anti-HBc total) y HCV (anti-HCV) en individuos ADVP no seleccionados superan, en nuestro país, el 80%. Entre los individuos ADVP crónicamente infectados por HBV (positivos para HBsAg), la seropositividad para HDV (anti-HDV total) se aproxima, asimismo, a dicho porcentaje. Así, es frecuente que estos pacientes se hallen crónicamente infectados por uno o más de dichos agentes en el momento de sufrir un episodio de hepatitis aguda, resultando imposible en la práctica precisar su etiología. En la mayoría de los casos, sólo un conocimiento preciso del estado inmunitario del paciente para estos agentes previo a la presentación del episodio de hepatitis aguda puede permitir una interpretación de la serología ajustada a la realidad, de acuerdo a los criterios generales de interpretación antes expuestos.

Marcadores adicionales en la hepatitis aguda NANBNC

Una vez descartados los agentes anteriormente expuestos, se recomienda investigar la posibilidad de que el episodio de hepatitis aguda responda a infección primaria por Citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (EBV) ó *Coxiella burnetti*, determinando los siguientes marcadores en suero: anti-CMV IgM (diagnóstico de primoinfección por CMV); IgM frente al antígeno de la capsida del EBV (anti-VCA IgM, diagnóstico de primoinfección por

EBV); IgM frente al antígeno fase II de *Coxiella burnetti* ó titulación de anticuerpos frente a dicho antígeno por fijación del complemento (títulos 1:128 indican infección aguda).

En el caso de la hepatitis E, queda pendiente conocer la situación epidemiológica en nuestro país, aunque datos preliminares indican una incidencia muy escasa, por lo que en estos momentos su búsqueda quedaría limitada a viajeros procedentes de zonas endémicas.

2. HEPATITIS CRONICA

Marcadores de rutina:

HBV: HBsAg y anti-HBc total.

HDV: anti-HDV total (en pacientes ADVP positivos para HBsAg).

HCV: anti-HCV.

Criterios de interpretación:

- La presencia de HBsAg y anti-HBc total asociada a hepatitis crónica es diagnóstica de hepatitis B crónica. La presencia adicional de anti-HDV total indica infección crónica doble por HBV y HDV.

- La presencia de anti-HCV asociada a hepatitis crónica es altamente indicativa de hepatitis C crónica, aunque no permite establecer, en términos estrictos, un diagnóstico seguro. La detección de RNA viral en suero mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ayuda a establecer el diagnóstico, pero un resultado negativo aislado no lo descarta, ya que la viremia es intermitente en muchos casos. Dado el alto costo de los métodos de confirmación de anti-HCV y vistos los altos porcentajes de confirmación que se obtienen en los pacientes con hepatitis crónica que resultan reactivos para anti-HCV en las pruebas de cribado, se considera que una recomprobación del resultado positivo mediante un segundo método de cribado que utilice antígenos obtenidos por una tecnología diferente, es suficiente para establecer la presencia de anti-HCV en pacientes con hepatitis crónica.

3. MARCADORES SEROLOGICOS DE REPLICACION EN EL SEGUIMIENTO DE TRATAMIENTOS

Muestra basal:

HBV: HBeAg, anti-HBe, nivel de DNA viral.

HDV: RNA viral y anti-HDV IgM

HCV: RNA viral.

Seguimiento:

HBV: Aclaramiento de HBeAg y HBsAg, seroconversión para anti-HBe y anti-HBs, niveles de ADN viral (en función de los resultados iniciales).

HDV: Aclaramiento de RNA viral.

HCV: Aclaramiento de RNA viral al menos en tres muestras seriadas.

No se considera que la caracterización inicial y el seguimiento de los patrones de reactividad para anticuerpos frente a distintos antígenos derivados del genoma del HCV sea de utilidad para el seguimiento serológico de los pacientes con hepatitis C crónica, por lo que no se recomienda realizar estas determinaciones.

4. INTERPRETACION DE PATRONES ATIPICOS PARA MARCADORES DE INFECCION POR HBV

- **Reactividad aislada para anti-HBc (ausencia de HBsAg y anti-HBs).** Patrón frecuente al estudiar individuos con prácticas de riesgo (10-25%). Responde a reacciones inespecíficas ligadas a componentes séricos no identificados sensibles a agentes reductores ó, más frecuentemente, a respuesta inmune incompleta frente a una infección previa por HBV. Sólo muy rara vez se asocia a infección crónica con muy baja ó nula expresión de HBsAg. La confirmación de especificidad se basa tan sólo en la búsqueda de anti-HBc mediante una técnica de formato distinto (p.c., EIA indirecto para confirmar resultados obtenidos por EIA competitivo). La detección de anti-HBe respalda también la especificidad del resultado. Aún así, la positividad aislada de anti-HBc **no garantiza inmunidad a la reinfección, por lo que no se debe tomar como criterio de exclusión para la vacunación.**

-**Reactividad para HBsAg en ausencia de anti-HBc total.** Patrón discretamente frecuente si se utilizan métodos de detección de HBsAg de sensibilidad inferior a 0.3 ng/ml (0.03 UPE/ml) (1-6%), independientemente de la población que se estudie. La confirmación de especificidad se basa en la realización de ensayos controlados de neutralización con anti-HBs de título alto. Puede responder a los siguientes motivos:

a. Reacción inespecífica, mediada por anticuerpos contra inmunoglobulinas de ratón, cuando se utilizan métodos de EIA con doble anticuerpo monoclonal (muy

infrecuente). La reactividad no es neutralizable por anti-HBs.

b. Momentos muy tempranos de la infección aguda por HBV. La reactividad es neutralizable por anti-HBs, se acompaña de HBcAg y anti-HBc IgM y se sigue de seroconversión para anti-HBc total.

c. Inmunotolerancia extrema a la infección por cepas normales del HBV, que determina la ausencia de respuesta inmune humoral. La reactividad es fuerte, neutralizable por anti-HBs (puede requerir dilución) y se acompaña de presencia de HBeAg y DNA viral en suero. Ocurre con cierta frecuencia en individuos infectados "intra útero" y en pacientes con inmunodepresión extrema.

d. Infección crónica por cepas del HBV defectivas en la expresión del transactivador de transcripción (proteína X, HBeAg). La reactividad es débil (puede no detectarse en ocasiones), persiste en el tiempo y sólo se acompaña de anticuerpos contra la polimerasa viral y niveles de DNA viral en suero detectables únicamente mediante PCR. Hasta la fecha, sólo se han descrito algunos casos asociados a un brote de hipertransaminasemia en un grupo de pacientes hemodializados.

e. Infección por una hipotética variante del HBV, conocida como HBV tipo 2 (HBV2), que no presentaría protección cruzada con las cepas salvajes del HBV. La reactividad es débil (sólo detectable, en general, por métodos de sensibilidad inferior a 0.4 ng/ml), neutralizable por anti-HBs y de carácter transitorio, desapareciendo habitualmente a las 2-3 semanas de seguimiento, sin originar seroconversión para anticuerpos anti-HBc ó anti-HBs. El HBeAg es negativo y, en ocasiones, el DNA viral circulante se detecta mediante hibridación molecular DNA viral circulante a concentración inferior a 20 pg/ml (20-30% de los casos), aunque dicho DNA se puede detectar mediante PCR en la mayoría de los casos. Se han descrito varios cientos de casos, procedentes de Senegal, EEUU, Taiwan, Francia, España, Belgica y Nueva Zelanda. La mayoría de los pacientes eran asintomáticos, aunque algunos presentaron elevaciones discretas en los niveles de transaminasas. El fenómeno puede presentarse en forma de brotes epidémicos discretos y localizados.

- **Reactividad aislada para anti-HBs en individuos no vacunados.** Patrón poco frecuente (0.1-0.5%), que no se asocia a ninguna población definida. La especificidad se confirma, en principio, mediante

neutralización controlada por HBsAg. Responde en muchos casos a reacciones inespecíficas, mediadas por una IgM capaz de unirse al HBsAg. Alternativamente, podría responder a inmunización por HBV inactivo, a infección antigua con pérdida de anti-HBc ó a respuesta inmune incompleta frente a la infección. Se ha documentado la existencia de infecciones agudas por HBV en individuos que presentaban este patrón serológico, por lo que no debe tomarse como base para predecir la inmunidad a la reinfección.

- Coexistencia de HBsAg y anti-HBs.

Patrón relativamente frecuente en pacientes con hepatitis crónica y en individuos asintomáticos de alto riesgo, en especial ADVPs. La especificidad se confirma mediante los correspondientes ensayos de neutralización para ambos marcadores. En pacientes con hepatitis crónica, las reactividades son fuertes y persistentes, pueden responder a infecciones sucesivas por cepas de HBV de distinto subtipo, mediadas por tolerancia inmunológica ó por infección por variantes defectivas en la expresión del determinante común "a" del HBsAg y en algunos casos de pacientes en tratamiento con Interferón, en los que se detecta seroconversión para anti-HBs sin que se haya producido el aclaramiento del HDsAg. En pacientes asintomáticos y sin lesiones hepáticas, la reactividad para HBsAg suele ser débil y transitoria, habiéndose tomado como posibles infecciones por HBV2 en pacientes previamente positivos para anti-HBs (inmunes a HBV).

La administración de gamma-globulina específica en pacientes HBsAg positivos puede igualmente originar transitoriamente este patrón.

SITUACIONES PARTICULARES

1. EMBARAZO/NEONATO

1.1. Hepatitis B

La transmisión vertical del VHB de madre portadora de HBsAg a su hijo recién nacido tiene lugar en más del 80% de los casos cuando la madre es HBeAg positiva y en el 20% cuando la madre es anti-HBe positiva. De éstos, más del 85% se volverán portadores crónicos de VHB. El niño se puede infectar en el útero, o más frecuentemente en el momento del parto o en el periodo neonatal.

Control materno

Existe un protocolo general de control de las infecciones en la embarazada que entre otras trata del control de la hepatitis B. Por tanto se recomienda el seguimiento de dicho protocolo, que se basa en la determinación de HBsAg. Esta determinación se ha de llevar a cabo sistemáticamente como una prueba más durante uno de los controles que se realicen en el tercer trimestre de embarazo. Si la mujer no ha sido controlada durante el embarazo, la determinación de HBsAg ha de ser realizada tan pronto como sea posible antes o después del parto con el fin de proceder a la profilaxis del recién nacido en el caso de que la madre resultara ser portadora del VHB.

En cualquiera de los casos un HBsAg positivo indica infección actual por el VHB debiéndose seguir el protocolo general de diagnóstico de las hepatitis B.

Control de hijo de madre portadora

Si al niño se le ha realizado la profilaxis anti-VHB (vacuna y gammaglobulina anti-VHB) en las primeras 24 horas después del nacimiento, la protección conseguida es suficiente en la práctica totalidad de los casos.

En los hijos recién nacidos de madres portadoras, el retraso en la realización de la profilaxis anti-VHB aumenta la probabilidad de infección por VHB. Cuando se considere que la profilaxis anti-VHB ha sido insatisfactoria, debe ser realizado un control serológico tres meses después del nacimiento determinando los niveles de anti-HBs. Si el niño fuera anti-HBs negativo debe realizarse la determinación de HBsAg.

1.2. Hepatitis C

No está claro si la hepatitis C tiene un mecanismo de transmisión vertical ya que los datos existentes en la literatura son contradictorios. En cualquiera de los casos esta vía de transmisión parece ser poco eficiente.

Dada la no existencia de medidas profilácticas eficaces y la baja prevalencia de HCV en la población general y por tanto en las mujeres embarazadas, no se considera necesario la investigación sistemática de anti-HCV en la embarazada.

Sin embargo, sí parece conveniente realizar un seguimiento serológico de los niños nacidos de madre diagnosticada de hepatitis C. Teniendo en cuenta la transferencia transplacentaria de IgG anti-HCV, y la persistencia de los anticuerpos maternos durante al menos 6 meses después del nacimiento, el diagnóstico de hepatitis C en

el niño durante este período se puede hacer demostrando la presencia del RNA vírico.

2. CONVIVIENTES DE PACIENTES CON HEPATITIS

2.1. Hepatitis A

En el momento actual no parece necesario un control especial de los mayores de 30 años que convivan con pacientes diagnosticados de hepatitis A ya que los estudios seroepidemiológicos muestran una prevalencia de anticuerpos anti-HAV superior al 90%. Únicamente en los convivientes que presentaran manifestaciones clínicas sugerentes de hepatitis, se sospecharía una hepatitis A, siguiéndose en ellos el protocolo general de diagnóstico de las hepatitis víricas.

2.2. Hepatitis B

Los convivientes de individuos infectados por HBV, constituyen un grupo de alto riesgo a la infección por este agente debido a la eficacia de la transmisión intrafamiliar del HBV. Por ello, es conveniente investigar la existencia de portadores de HBsAg y en función de los resultados continuar con el protocolo general de diagnóstico de la hepatitis B.

2.3. Hepatitis C

Los estudios realizados hasta el momento parecen indicar que la difusión intrafamiliar del HCV es poco relevante, por lo que no se consideran necesarios los estudios sistemáticos entre los convivientes.

3. DONANTES DE SANGRE Y/O ORGANOS

En estos casos se recomienda seguir los protocolos generales para donantes de sangre u órganos en los aspectos referidos a las hepatitis víricas.

3.1. Donantes de sangre

Las pruebas a realizar serán HBsAg y anticuerpos anti-HCV. La positividad en alguna de estas pruebas obligará a la aplicación del protocolo general de las hepatitis víricas.

3.2. Donantes de órganos

Se determinará sistemáticamente, y como mínimo, la presencia de HBsAg y anticuerpos anti-HCV. En el caso de que se decida el trasplante de un órgano procedente de un paciente HBsAg positivo a un receptor HBsAg positivo es necesario determinar previamente en el donante la presencia de anticuerpos anti-HDV totales.

4. PERSONAS CON RIESGO DE INFECCIÓN POR VIRUS DE LAS HEPATITIS.

Además de las personas pertenecientes a grupos sociales con elevada prevalencia de hepatitis víricas o procedentes de zonas con alta endemicidad (turistas, emigrantes, viajeros, etc.), en las que se realizarían las pruebas correspondientes a la hepatitis vírica prevalente, determinadas profesiones, enfermedades y hábitos o prácticas constituyen un riesgo de infección por alguno o varios de los virus de las hepatitis superior al de la población general.

4.1. Personas con riesgo ocupacional

4.1.1. Personal sanitario, cuidadores de centros para disminuidos psíquicos y personal de centros penitenciarios.

Hepatitis B: Se aconseja un control periódico anual determinando HBsAg en aquellas personas que no hayan sido vacunados frente al VHB o en las que la respuesta a la vacunación haya sido insuficiente. En las personas vacunadas pertenecientes a este grupo se recomienda seguir el protocolo de control post-vacunal (ver mas adelante).

Cuando ha existido un accidente de riesgo de hepatitis B en una persona no vacunada es necesario llevar a cabo un control serológico de hepatitis B (HBsAg), procediéndose a la realización de la profilaxis específica anti-VHB sin esperar el resultado de las pruebas serológicas. Si la persona que sufrió el accidente de riesgo resultara ser HBsAg positiva se incluiría dentro del protocolo general de diagnóstico de las hepatitis B. Si por el contrario resultara ser HBsAg negativa se realizará el control serológico post-vacunal conforme al protocolo de control de la vacunación.

Si el accidente de riesgo de hepatitis B ha tenido lugar en una persona vacunada se recomienda un control cuantitativo anti-HBs si este estudio no se hubiera realizado en el último año, o si el nivel de anti-HBs detectado en el último control hubiera sido inferior a 100 mUI/mL.

Hepatitis C: El riesgo de transmisión de la hepatitis C por accidente de riesgo es bajo encontrándose el porcentaje de seroconversiones entre un 2 y un 5%. Por ello es conveniente determinar la presencia de anti-HCV en los controles que se realicen inmediatamente después del accidente y al mes y a los tres meses si el primer control resultó ser negativo.

4.1.2. Cuidadores de centros infantiles.

Constituyen un grupo de riesgo para la hepatitis A, en particular aquellas personas recién incorporadas al centro que no la hayan sufrido previamente.

4.2. Pacientes de riesgo de hepatitis víricas

- Pacientes sometidos a diálisis o receptores habituales de sangre o hemoderivados. Se aconseja el estudio sistemático y periódico (trimestral) de HBsAg en los pacientes no vacunados o malos respondedores, y de anti-HCV en los caracterizados previamente como seronegativos.

- Pacientes con deficiencias psíquicas. Estos pacientes presentan una prevalencia elevada de hepatitis B por lo que se aconseja la investigación de HBsAg en los pacientes no vacunados.

4.3. Personas pertenecientes a grupos con prácticas de riesgo

Incluyen este grupo ADVP, presos, homosexuales, grupos de alta promiscuidad, pacientes de E.T.S. etc.

La elevada prevalencia de infección por HBV, HDV y HCV en particular entre pacientes ADVP y presos aconsejan la realización sistemática de HBsAg y anti-HCV. Por otra parte, aunque la transmisión sexual del HCV es poco eficiente, conviene determinar anti-HCV en pacientes con alta promiscuidad ya que estos grupos presentan una prevalencia de anti-HCV muy superior a la de la población general.

5. CONTROL DE VACUNACION DE HEPATITIS B.

Dado el alto porcentaje de éxito tras la inmunización que se obtiene con las vacunas actuales, se aconseja la realización de controles de vacunación solamente en individuos de alto riesgo, en los que la infección por alguno de estos agentes pudiera ocasionar un problema grave añadido a su situación particular, tal como hemodializados, receptores de hemoderivados, convivientes y personal sanitario.

En el momento actual, se considera que un individuo esta protegido contra la infección por HBV si se le detectan niveles de anti-HBs iguales o superiores a 10 UI/L después de ser vacunado. En las situaciones particulares de especial riesgo antes señaladas, la realización de controles anuales de anti-HBs y/o la administración de nuevas dosis de vacuna si los niveles de anti-HBs son inferiores a 100 UI/L puede ser una medida a valorar en cada caso. En la población en general, convivientes de portadores y personas pertenecientes a grupos con prácticas de riesgo, no se recomienda la realización de controles pre ni post-vacunales.

Individuos en riesgo:

1.- Recién nacidos de madres portadoras de HBsAg: Se recomienda hacer un control post-vacunal de anti-HBs cuantitativo tres meses después de finalizar el protocolo de vacunación.

2.- Pacientes de riesgo para hepatitis víricas (hemodializados, receptores habituales de hemoderivados, pacientes VIH (+), etc.) y personas con riesgo ocupacional: Se considera conveniente hacer un control post-vacunal realizando una determinación cuantitativa de anti-HBs un mes después de la última dosis de vacuna.

ESQUEMA DE DIAGNOSTICO E INTERPRETACION DE LOS MARCADORES MAS FRECUENTES

TABLA 1
MARCADORES EN PRESENCIA DE CLINICA DE HEPATITIS AGUDA*

PERFIL DE DIAGNÓSTICO	HAV	HBV		HCV	INTERPRETACION HEPATITIS AGUDA POR
	Anti-HAV IgM	HBsAg	Anti-HBc IgM	Anti-HCV	
	+	-	-	-	HAV
	-	-	-	+	HCV (Tabla 4)
	-	-	-	-	Posible HCV** ó NANBNC
	-	+	+	-	HBV (Tabla 2)

* La combinación de positividades de estos marcadores hará el diagnóstico de infecciones mixtas.

** Dado que la seroconversión puede retrasarse es conveniente repetir este marcador pasados 30/45 días.

TABLA 2
CUALIFICACION DE HEPATITIS B AGUDA (con anti-HBc IgM (+))
 Menos de 6 meses de evolución

PERFIL DE CUALIFICACION* Hepatitis B y D**	HBsAg	Anti-HBc	HBeAg	Anti-HBe	Anti-HDV	INTERPRETACION
	+	+	+	-	-	Alta replicación viral
	+	+	-	+	-	Baja replicación viral. Pociblemente buena evolución
	+	+	-	-	-	Baja replicación viral Buena evolución***
	+	+	+/-	+/-	+	Confección Delta

- * La curación se definirá con la aparición de anti -HBs a títulos superiores a 10/20 mUI/mL.
- ** Especialmente indicado en individuos adictos a drogas por vía parenteral (ADVP).
- *** Aunque posiblemente desarrolle el estado de portador asintomático.

TABLA 3
HEPATITIS B DE EVOLUCION CRONICA
 Más de 6 meses con HBsAg (+) y anti-HBc (+)

PERFIL DE CUALIFICACION Hepatitis B	HBeAg	Anti-HBe	HBV-DNA*	INTERPRETACION
	+	-	+	Replicación viral
	+	-	-	No replicación viral Posible seroconversión a anti-HBe en poco tiempo
	-	+	+	Replicación viral Infección por variante pre-core menos. Generalmente mala evolución
	-	+	-	Portador asintomático
	-	-	-	Portador asintomático

PERFIL DE CUALIFICACION Hepatitis D	Anti-Delta IgM	Anti-Delta IgG	INTERPRETACION
	+	+/-	Sobreinfección ó enfermedad crónica Delta
	-	+	Probable curación de la infección Delta

- * Determinado por Hibridación ó PCR.
- ** La determinación de antígeno Delta puede ayudar a cualificar la infección Delta, pero tiene escaso rendimiento práctico.

TABLA 4
HEPATITIS AGUDA ACTUAL O RECIENTEMENTE PASADA CON ANTI-HCV (+)

PERFIL DE CUALIFICACION Hepatitis C	PRUEBAS CONFIRMATORIAS	INTERPRETACION
	Positivas	Según clínica: Hepatitis aguda/crónica/curada*
	Negativas	Posible hepatitis NANBNC
	Indeterminado	Confirmar con otras pruebas

- * En estos casos la detección de RNA viral puede confirmar el diagnóstico.