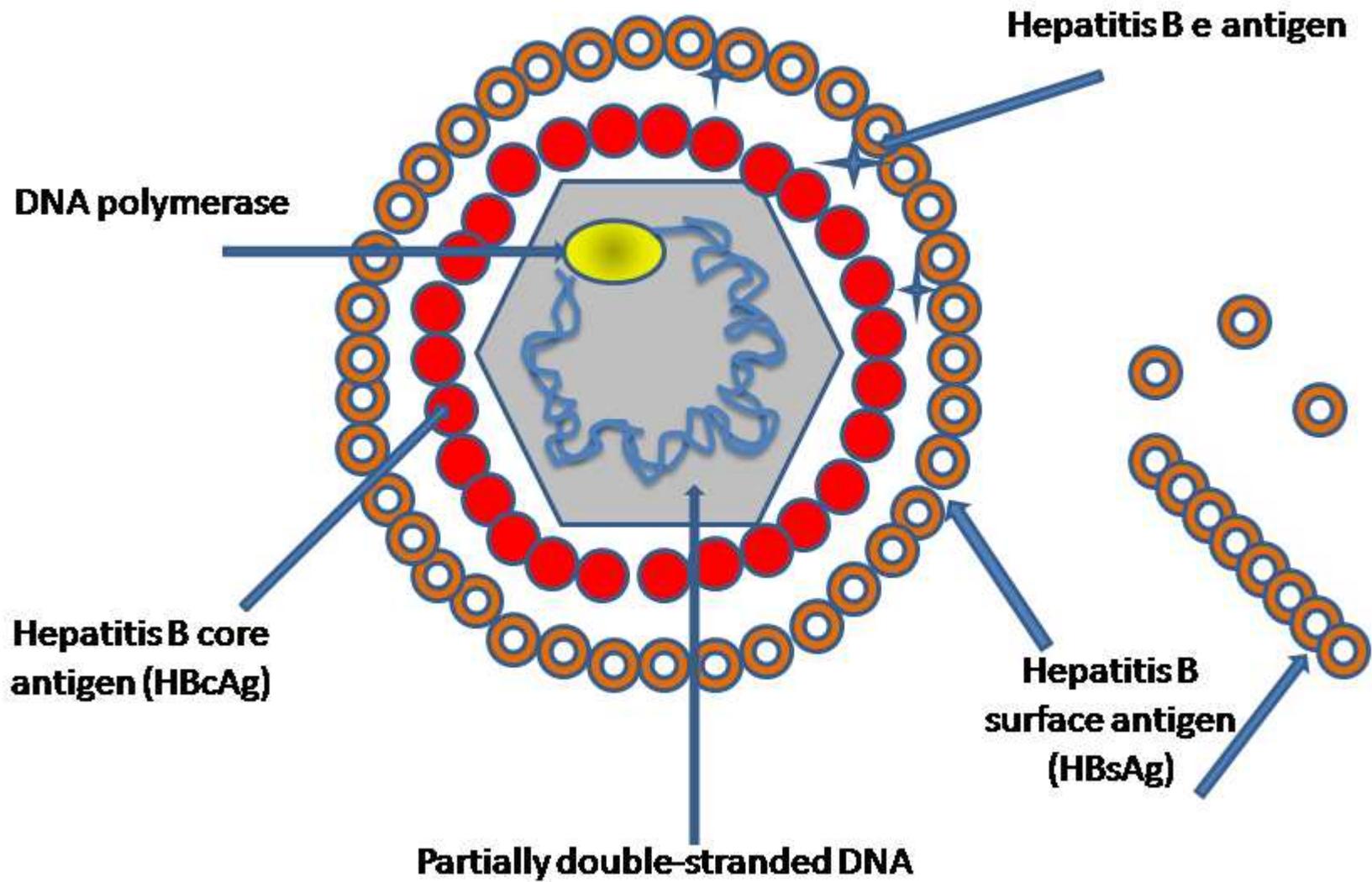


CASO CLINICO: ELISA

**Inmunología Clínica
2009**

**¿Qué sabemos sobre la
estructura del virus de la
Hepatitis B?**



Acercas de la genotipificación...

- 7 genotipos, A-G.
- Su prevalencia difiere geográficamente, con genotipos A y G más frecuentes en América del Norte y Europa occidental.
- Mutaciones en las regiones promotoras del core y precore se producen más comúnmente en pacientes con genotipos no-A. Se identifican por secuenciación molecular de estas regiones.
- El diagnóstico se realiza mediante la demostración de carga de ADN de VHB alta (más de 10000 copias/mL) en un paciente HBsAg positivo, HBeAg negativo.

**¿Qué cuadro clínico
produce?**

Cuadro clínico?

- Periodo de incubación: 60 - 90 días (rango 45-180),
- Cuadro clínico: similar a la hepatitis aguda A: astenia, náuseas, vómito, dolor abdominal, artralgia, mialgia
- Signos: fiebre, coluria, hepatomegalia, ictericia
- Ictericia: menos del 10% en menores de 5 años y entre el 30-50% en los mayores.

¿evolución?

Casos especiales?

- La hepatitis aguda B puede evolucionar a distintos cuadros clínicos.
- Menos del 5% desarrollan Hepatitis crónica.
- Pueden evolucionar con el tiempo a fibrosis, cirrosis y terminar en Transplante hepático.
- La hepatitis fulminante se da entre el 0,3-1,5% siendo de gravedad extrema y con mal pronóstico.
- La co-infección con el virus C da lugar a un cuadro de hepatitis aguda muy agresiva e incluso hepatitis fulminante.
- Como en el caso de la hepatitis A, durante el embarazo aumenta la posibilidad de parto prematuro y aborto además de dar lugar a transmisión vertical

Acercas del carcinomahepatocelular.....

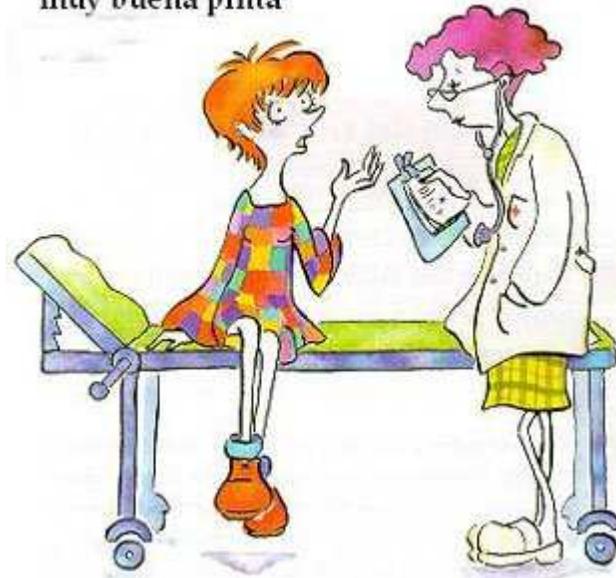
- El riesgo de desarrollar cáncer de hígado se incrementa en 2- 20 veces en todos los pacientes con hepatitis B crónica, en comparación con los individuos HBsAg negativo.
- Además de HBsAg positivos, los factores de riesgo para CHC incluyen el sexo masculino, edad mayor de 40, HBeAg positivo, alto nivel de ADN de VHB, y cirrosis subyacente.

¿vías de transmisión?

Vías de Trasmisión?

- El virus de la hepatitis B se encuentra en todos los fluidos orgánicos.
- En alta concentración en sangre, suero, exudado: **TRASMISION POR SANGRE Y SUS DERIVADOS** (tatuajes, drogas, accidentes punzantes, acupuntura, perinatal)
- En concentración media en semen, líquidos vaginal y saliva: **TRASMISION SEXUAL**
- En baja concentración en leche, orina, heces, sudor, lágrimas.
- Es 300 veces más infeccioso que el VIH.
- **Persiste en ambiente seco hasta 10 días, por eso la hepatitis B puede contraerse por contacto con un objeto contaminado: Cepillo de diente, toalla. Convivientes?**

¿Que tengo una ETS?
Pero si el chico era muy limpio y tenía
muy buena pinta



Embarazo? RN?

- **Transmisión vertical:**
 - más del 80% de los casos si la madre es HBeAg (+)
 - 20% si la madre es anti-HBe (+).
 - más del 85% se volverán portadores crónicos de VHB.
 - se infecta en el útero, en el parto o en el periodo neonatal.
- **Control materno: HBsAg.**
 - control de rutina en el tercer trimestre de embarazo.
 - si la mujer no ha sido controlada durante el embarazo, se realiza 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.
- **Control de hijo de madre portadora:** profilaxis anti-VHB (vacuna y gammaglobulina) en las primeras 24 hs después del nacimiento.

Portador crónico?

- El portador crónico de virus B es un paciente con las transaminasas normales y los indicadores de replicación viral negativos, la infección sigue su curso y se pueden producir episodios de reactivación viral con elevación de las transaminasas y marcadores de replicación positivos alternando con otros silenciosos.
- Los signos son similares a los que encontramos en el caso de la hepatitis A.
- Si, por el contrario, encontramos signos de hepatopatía crónica debemos pensar en una reagudización de una hepatitis crónica B.

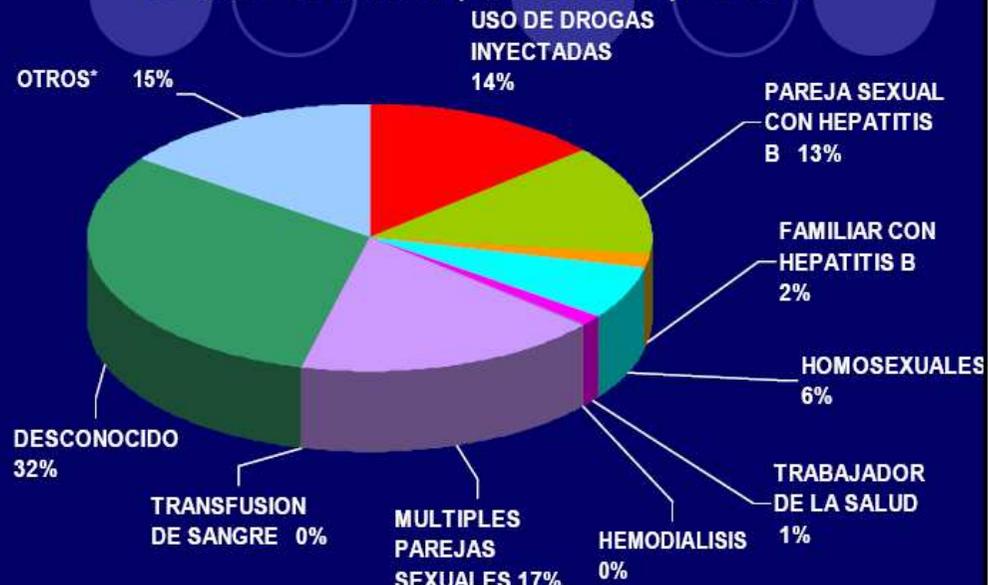
¿Grupos de riesgo?



Grupos de alto riesgo?

- Grupos sociales con elevada prevalencia de hepatitis víricas
- Grupos procedentes de zonas endémicas (turistas, emigrantes, viajeros, etc.),
- Personas con riesgo ocupacional: personal sanitario, cuidadores de centros para disminuidos psíquicos y personal de centros penitenciarios.

FACTORES DE RIESGO DE HEPATITIS B REPORTADA, 1990-2000, E.U.A.



*OTRAS: CIRUGIA, CIRUGIA DENTAL, ACUPUNTURA, TATUAJES, OTRA LESION PERCUTANEA

Accidentes de trabajo....

- El riesgo de transmisión del VHB a partir de una muestra de sangre contaminada con VHB, a través de la lesión con una aguja, puede ser tan alto como el 30-40% si el paciente fuente tiene HBsAg y HBeAg positivos.
- Sin la recepción de profilaxis postexposición de infección por VHB, su riesgo de contraer la infección por el VHB es superior al 5%.
- En los "pacientes fuentes" (no vacunados y VHB positivos) la profilaxis postexposición contra la infección por VHB debe incluir globulina inmune de hepatitis B (IGHB) y vacuna contra VHB.

Prevención?

- La prevención primaria se basa en la vacunación, en Argentina es obligatoria en los recién nacidos a partir de 2005.
- Las vacunas disponibles en la actualidad están producidas por ingeniería genética están compuestas por antígeno de superficie. El programa incluye dosis a los 0, 1 y 6 meses. También existe una vacuna combinada A+B.
- A los no respondedores se les administran dosis adicionales alcanzándose una cobertura del 100%, también se han desarrollado vacunas con componente pre-S para estos sujetos que son muy eficaces.



Como controlo si la vacunación fue efectiva?

- **Con Anti- HBs**
- **En que casos debo controlar?** solamente en individuos de alto riesgo (hemodializados, receptores de hemoderivados, convivientes y personal sanitario)
- **criterios?** considero que un individuo esta protegido si se detectan niveles de anti-HBs iguales o superiores a 10 UI/L.
- **Como controlo?** control anual de anti-HBs y/o la administración de nuevas dosis de vacuna si los niveles de anti-HBs son inferiores a 10 UI/L .

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.

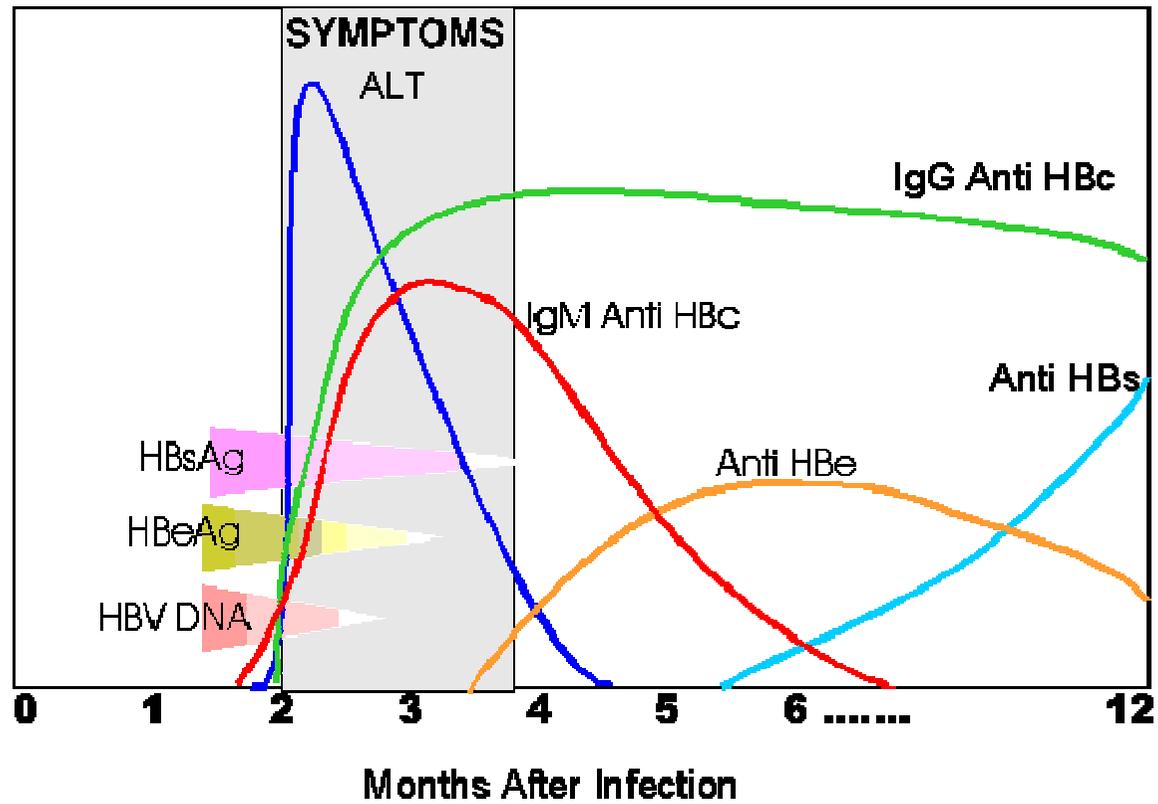
¿Diagnóstico?

¿Qué dosamos?

- **ANTIGENO DE SUPERFICIE (HBsAg):**
 - se sintetiza en exceso en el hepatocito, independientemente de la capsida.
 - se encuentra en periodo de incubación, fase aguda y estadio crónico.
 - si la evolución es favorable, desaparecerá a los 3 ó 6 meses de la enfermedad.
 - altos títulos más de 6-8 semanas : mal pronóstico y evolución a la cronicidad.
 - su positividad más allá del sexto mes de la infección: hepatitis crónica.
- **ANTICUERPO anti-HBs:**
 - indicador de recuperación de la enfermedad
 - último marcador en aparecer, (tres meses de evolución de la enfermedad).
 - Persiste durante mucho tiempo, neutralizando al virus y confiriendo protección.
 - En individuos vacunados es el único marcador presente.
- **ANTICUERPO anti-HBc:**
 - primer Ac en aparecer, detectable en fase aguda y crónica.
 - el hallazgo aislado puede significar igualmente infección pasada o curada.
 - Anti-HBc IgM (+) en fase aguda y en crónica con replicación viral y lesión hepática. Persiste hasta 12 - 18 meses, con títulos decrecientes, en enfermedad aguda autolimitada.

¿Que dosamos?

- **ANTIGENO e (HBeAg):**
 - detectable en fase aguda y crónica de hepatitis crónica activa.
 - excelente correlación con replicación viral y viremia.
 - su estudio es obligatorio en todos los sueros HBsAg (+).
 - si negativiza: buena evolución.
 - seroconversión a anti-HBe con curación o enfermedad menos agresiva (excepción: con replicación viral, peor pronóstico (variantes pre-Core)).
- **ANTICUERPO anti-HBe:**
 - indica generalmente buena evolución y baja infectividad
 - detectada poco antes de que desaparezca HbsAg, pudiendo encontrarlo positivo durante varios años.
 - en hepatitis crónica donde coexiste con HBsAg indica escasa actividad replicativa
- **DNA VIRAL LIBRE (HBV-DNA):**
 - en suero , por PCR
 - sensible para detectar presencia del virus y actividad replicativa.



¿Qué evaluamos?
¿Qué metodología utilizamos?
**¿ como interpretamos los
resultados?**

Interprete.....

- HBsAg negativo
- anti-HBc negativo
- anti-HBs negativo

Interprete.....

- HBsAg negativo
- anti-HBc negativo
- anti-HBs negativo

Individuo susceptible

¿siempre?

Si pertenece a un grupo de riesgo ¿Qué recomienda?

Interprete....

- HBsAg negativo
- anti-HBc positivo
- anti-HBs positivo

Interprete....

- HBsAg negativo
- anti-HBc positivo
- anti-HBs positivo

Infección natural resuelta y autolimitada

¿HBeAg y anti- HBe?

¿Tratamiento? ¿Seguimiento?

Interprete....

- HBsAg positivo
- anti-HBc positivo
- IgM anti-HBc positivo
- anti-HBs negativo

Interprete....

- HBsAg positivo
- anti-HBc positivo
- IgM anti-HBc positivo
- anti-HBs negativo

Infeción Aguda

¿ HBeAg y anti- HBe como estarían?

Interprete.....

- HBsAg negativo
- anti-HBc negativo
- anti-HBs positivo

Interprete.....

- HBsAg negativo
- anti-HBc negativo
- anti-HBs positivo

Individuo vacunado

y si no esta vacunados?

- Patrón poco frecuente (0.1-0.5%),
- Reacciones inespecíficas, mediadas por IgM capaz de unirse al HBsAg.
- Infección antigua con pérdida de anti-HBc
- Respuesta inmune incompleta frente a la infección.

Interprete.....

- HBsAg positivo
- anti-HBc positivo
- IgM anti-HBc negativo
- anti-HBs negativo

Interprete.....

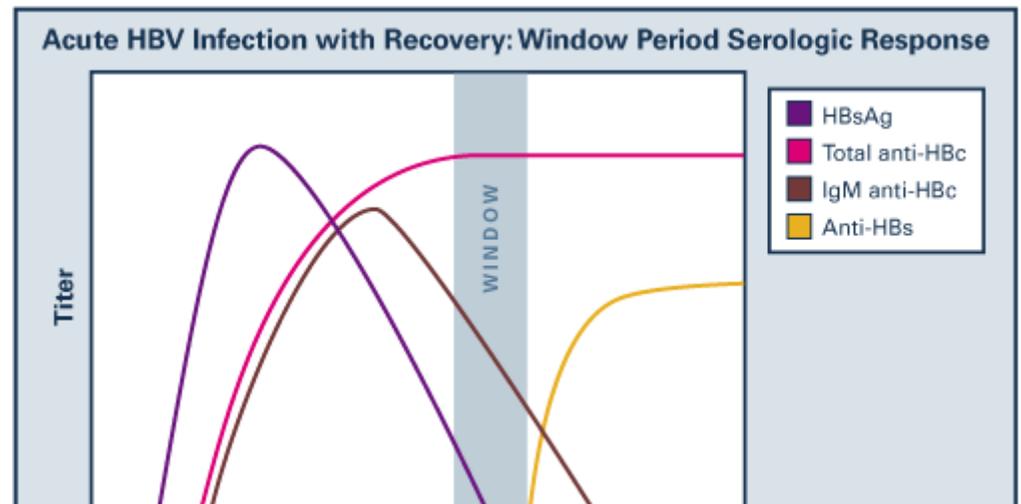
- HBsAg positivo
- anti-HBc positivo
- IgM anti-HBc negativo
- anti-HBs negativo

Infección Crónica

¿Cómo es la curva serológica?

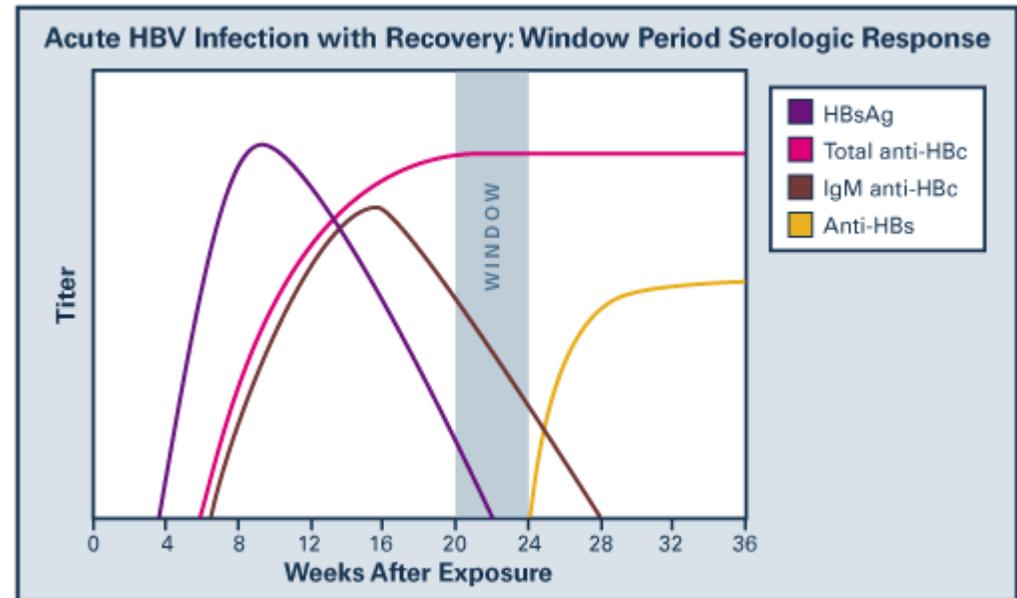
Interprete.....

- HBsAg negativo
- anti-HBc positivo
- anti-HBs negativo



Interprete.....

- HBsAg negativo
- anti-HBc positivo
- anti-HBs negativo



- 1- respuesta inmune incompleta frente a una infección previa por HBV. (lo más frecuente). Disminución hasta valores indetectables de anti-HBs. Dosar anti- HBe
- 2. Falso positivo: (reacción inespecífica: componentes séricos sensibles a agentes reductores)
- 3. infección crónica con muy baja ó nula expresión de HBsAg. (muy rara vez)
- 4. Infección aguda en resolución. Dosar anti- HBc IgM

Interprete.....

- HBsAg (+)
- Anti- HBc (-)
- anti-HBs(+)

Interprete.....

- HBsAg (+)
- Anti- HBc (-)
- anti-HBs(+).

- Pacientes con hepatitis crónica:
 - infección por otra cepa de HBV mediadas por tolerancia inmunológica
 - pacientes en tratamiento con Interferón con seroconversión para anti-HBs sin que se haya producido el aclaramiento del HBsAg.
 - administración de gamma-globulina específica en pacientes HBsAg (+).

Interprete...

HBsAg (+)

anti-HBc total (-)

anti- HBs (-)

Interprete...

HBsAg (+)

anti-HBc total (-)

anti- HBs (-)

- Reacción inespecífica.
- Momentos muy tempranos de la infección aguda por HBV.
- **Inmunodeficientes.**
- Infección por HBV2, que no presenta protección cruzada con las cepas salvajes del HBV. HBeAg (-) y, el DNA viral (+).

¿Qué utilizo para evaluar tratamiento?

Evaluación y control del tratamiento antiviral

Control clínico y de laboratorio a las 2-4 semanas y cada 15 días: Perfil hepático, hemograma, tiempo de protrombina. Evaluación intra- y post-tratamiento con carga viral, HBeAg/ anti HBe a los 3, 6 y 12 meses

Criterios de curación:

- a. **Respuesta favorable:** carga viral menor a 10000 copias/mL y seroconversión de: HBeAg (+) / Anti HBe (-) a HBeAg (-) / Anti HBe (+)
- b. **Curación:** HBsAg (-)/ Anti HBs (+). Control con carga viral cuantitativo anual por 5 años
- c. **Resistencia intra tratamiento:** Persistencia o aumento de la carga viral
- d. **Reactivación:** serorreversión (pacientes con HBsAg(-)/Anti-HBs (+) que disminuyen títulos de anticuerpos y reaparece HBsAg y aumento de la carga viral.
- e. **Fracaso:** ausencia de seroconversión

Resumiendo....

- HBsAg: marcador de infección.
- Siempre que HBsAg (+) se considera al sujeto infectante aunque los marcadores de replicación viral sean negativos.
- HBe (+) y anti- HBe (+): período de recuperación de la infección aguda.
- Ac-HBs (+): indica protección, y se negativiza el antígeno s (Ag-HBs).
- Ac- HBc (+) en todos los patrones descritos. Si es el único marcador positivo el sujeto infectado ha sido capaz de eliminar el virus B pero no de producir suficientes anticuerpos protectores (Ac-HBs), no significa infección por el virus B.
- HBsAg (+) y anti-core IgM (+): infección aguda ó reagudización de una hepatitis crónica B.
- Ac-HBc(+) y Ag-HBs (-) : paciente que ha tenido contacto con el virus B.
- Ag-HBs (+) para tratamiento: replicación viral / HBeAg.

HBsAg positivo en donante de sangre.....

- Descartamos la sangre
- Estudiamos al paciente
¿ como?
 - evaluación serológica de hepatitis B, incluida IgM anti-HBc, HBeAg, y anti-HBe.
 - nivel de ADN de VHB en suero
 - marcadores bioquímicos relacionados con inflamación y función hepática.



En transplante.....

- Existen microorganismos que se transmiten con el órgano o tejido pero son tolerados por el receptor o bien controlados por la terapéutica o la profilaxis, por lo que solo tenemos que conocer su presencia en el donante.
- Mientras que otros contraindican en forma absoluta la donación

En transplante...

Algoritmo Decisiones Serológicas



Es importante tener en cuenta que:

UNA SEROLOGÍA POSITIVA PARA HEPATITIS B O C NO CONSTITUYE UNA CONTRAINDICACION ABSOLUTA.

Con serología positiva que hacemos?

Conductas a seguir para órganos irrigados y tejidos

HBSAg	Anticore	AntiHBSAg	Situación	Continuación del OP.	Distribución	Consentimiento
+	+	-	Infección aguda o crónica	No	No	No
+	-	-	Infección aguda o crónica	No	No	No
-	+	-	Infección pasada o presente con niveles subdetectables de Ag (1)	Si	Si	Si
-	+	+	Inmunidad por infección previa	Si	Si	Si
-	-	+	Inmunidad por vacunación previa	Si	Si	Si

(1) Hígado: Ofrecer para Emergencias Nacionales en receptores AntiHBSAg positivo
Riñón y otros órganos similares: Solo en receptores con antiHbsAg positivo

Caso clínico 2

Caso Clínico:

Una joven de 22 años de edad, se presenta a una clínica. Su madre fue diagnosticada de **hepatitis B crónica**, por lo que la paciente le pidió a su médico para hacerse análisis sobre VHB.
¿vías de transmisión?

Caso Clínico:

Los resultados fueron los siguientes:

- **ALT: 25 U/L** (VR: 10-40 U/L)
- **AST: 18 U/L** (VR: 10-40 U/L)
- HBsAg: positivo
- Ac anti-HBc total: positivo
- IgM anti-HBc: negativa
- Ac anti-HBs: negativo
- HBeAg: positivo
- Ac anti-HBe: negativo
- ADN del VHB: $1,5 \times 10^7$ copias/mL

¿Que evalúan las transaminasas?

- **AST ?** Aspartato amino transferasa
células del músculo cardíaco, músculo esquelético e hígado.
causas fisiológicas (embarazo, ejercicio)
causas patológicas (IRA, pancreatitis, AH, distrofia muscular, angioplastia, quemaduras, convulsiones, cirugía, **enfermedades hepáticas**)
- **ALT?** Alanino transferasa
Principalmente en hígado
Y en este caso? Valores normales

Caso Clínico:

Los resultados fueron los siguientes:

- ALT: 25 U/L (VR: 10-40 U/L)
- AST: 18 U/L (VR: 10-40 U/L)
- HBsAg: positivo
- Ac anti-HBc total: positivo
- IgM anti-HBc: negativa
- Ac anti-HBs: negativo
- HBeAg: positivo
- Ac anti-HBe: negativo
- ADN del VHB: 15000000 copias/mL

Laboratorio:

- HBsAg: positivo
- Ac anti-HBc total: positivo
- IgM anti-HBc: negativa
- Ac anti-HBs: negativo
- HBeAg: positivo
- Ac anti-HBe: negativo
- **ADN del VHB: $1,5 \times 10^7$ copias/mL**
- ALT: 25 U/L (VR: 10-40 U/L)
- AST: 18 U/L (VR: 10-40 U/L)

Caso Clínico:

El médico decide repetir los niveles de aminotransferasas en 3 meses. En ese momento, tanto ALT y AST se mantienen dentro del rango normal.

¿ Como es la curva de evolución ?

¿Cuál de las siguientes afirmaciones describe en qué fase de la infección por hepatitis B se encuentra la paciente y qué debe hacerse?

- **A.** La paciente tiene infección aguda por VHB y debe ser seguida de cerca para ver si desarrolla una infección crónica.
- **B.** La paciente se encuentra en la fase de tolerancia inmune y debe ser seguida de forma regular con los niveles de ALT cada 3-6 meses (y con mayor frecuencia si comienzan a elevarse).
- **C.** La paciente tiene evidencia de inflamación hepática y se encuentra en la fase inmune activa de hepatitis crónica viral; debe iniciar inmediatamente el tratamiento para el VHB.
- **D.** La paciente se encuentra en la fase de portador crónico inactivo de la hepatitis B y puede ser evaluada de nuevo, si desarrolla un aumento de los niveles de transaminasas hepáticas (ALT y AST).

Porque?

- **A. Respuesta incorrecta.** Los resultados muestran IgM anti-HBc negativa y los niveles de transaminasas hepáticas normales no son compatibles con una infección aguda. Además, teniendo en cuenta que la madre de la paciente tiene hepatitis B crónica, es más probable que esta paciente haya adquirido el VHB en el período perinatal y no en los últimos meses antes de esta visita.
- **B. Respuesta correcta.** *La paciente se encuentra en la fase de tolerancia inmunológica. Esta fase de la infección crónica por VHB, la mayoría de las veces, se desarrolla cuando las personas adquieren el VHB durante el período perinatal o en la primera infancia, como probablemente ocurrió con esta paciente. En esta fase, los pacientes deben someterse a controles de los niveles de ALT cada 3-6 meses (y con mayor frecuencia si comienzan a elevarse). Además, muchos especialistas también aconsejan realizar un screening para carcinoma hepatocelular, algunos expertos consideran la realización de biopsia hepática en esta situación.*
- **C. Respuesta incorrecta.** Los niveles de transaminasas hepáticas (ALT y AST) de la paciente son normales y, por tanto, es muy poco probable que haya inflamación hepática. Por lo tanto, no parece encontrarse en la fase activa de hepatitis viral crónica.
- **D. Respuesta incorrecta.** La paciente tiene evidencia de infección por VHB activa como lo demuestra su alto nivel de ADN del VHB y HBeAg positivo.