

Manejo Clínico de los Marcadores Virales

Prof. Dra. Marta Velazco

La obtención de "marcadores de los virus de la hepatitis" junto con los estudios epidemiológicos, de inoculación experimental en humanos y chimpancés han permitido conocer la existencia del Virus Hepatitis A (VHA), Virus Hepatitis B (VHB), Virus Hepatitis Delta (VHD), Virus Hepatitis C (VHC), Virus Hepatitis E (VHE) (epidémica), postulándose otros que podrían corresponder a Virus NoA-NoB-NoC-NoE.

Otros virus como Citomegalovirus (CMV), Epstein Barr, virus de inmunodeficiencia adquirida (HIV), Herpes, etc. que también pueden atacar el hígado no son preferentemente hepatotrópicos y no se denominan virus de la hepatitis.

Los virus de la HA y HE se transmiten por vía oral, a través de ingesta de agua o alimentos contaminados con deposiciones ya que su excreción es solamente fecal.

Los virus de la HB, HD y HC se transmiten por vía parental (transfusiones, productos derivados de la sangre, jeringas contaminadas, tatuajes, etc.). El VHB se transmite por vía sexual, perinatal e incluso por otras vías ya que el virus se encuentra en lágrimas, saliva, sudor, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural y ascítico, etc.

El virus Delta es un virus defectivo que solo puede replicarse en presencia del VHB ya que utiliza el Antígeno (Ag) de superficie para producir su manto. Por ello la infección se produce por las mismas vías que el VHB.

Las vías de transmisión del VHC no están bien precisadas ya que el 40% de los sujetos infectados no tienen antecedentes parenterales. Se postula que el contacto sexual y el perinatal constituyen formas de transmisión.

Marcadores de los Virus de la Hepatitis

Estos elementos diagnósticos se utilizan en la práctica médica con distintos objetivos:

- a) En el diagnóstico etiológico de un cuadro sospechoso de Hepatitis aguda.

*Departamento Medicina
Gastroenterología.
Hospital Clínico Universidad de Chile*

- b) En el diagnóstico de daño hepático crónico (Hepatitis crónica persistente, crónica activa y cirrosis hepática).
 - c) En el estudio de tumores hepáticos especialmente cáncer hepático primitivo que se sabe son gatillados por el VHB y VHC.
 - d) En la detección de portadores asintomáticos de VHB y VHC con fines preventivos:
 - a) a nivel de Bancos de Sangre, b) donantes de órganos, c) grupos de alto riesgo (hospitales, promiscuos sexuales, asilos, guarderías infantiles, regimientos, cárceles, etc.). e) para diseñar programas de vacunación contra el VHB.
- A continuación analizaremos en detalle cada uno de estos puntos.

1) Hepatitis aguda

En Chile la etiología más frecuente en niños y en adultos jóvenes es la hepatitis por VHA siempre que no pertenezcan a grupos de alto riesgo de VHB o VHC. Los marcadores virales son muy importantes ya que permiten no sólo certificar el diagnóstico sino efectuar el pronóstico precoz y tardío ya que sabemos que la hepatitis A es en su gran mayoría de evolución benigna y no progresa a la cronicidad.

Hepatitis A

El diagnóstico de Hepatitis A se hace por la detección del anticuerpo Anti-VHA de clase IgM en la Sangre apareciendo precozmente en la primera semana de enfermedad y persistiendo elevado durante 3 meses. El anticuerpo Anti-VHA IgG denota inmunidad.

Hepatitis B

La Hepatitis por VHB debe sospecharse en individuos promiscuos sexuales o en sujetos provenientes de países asiáticos u otros países de alta endemia de infección por VHB. Si el Antígeno de Superficie del VHB (HBsAg) es positivo indica infección, pero es necesario investigar si el Anticuerpo IgM (Anti-HBc IgM) dirigido contra el core del virus está presente para corroborar el diagnóstico de infección reciente. En sujetos drogadictos endovenosos o provenientes de regiones selváticas de Latinoamérica (Colombia, Venezuela, Brasil) se observa frecuentemente una coinfección con el Virus Delta. Esta coinfección puede inducir una hepatitis B más grave o agravar una ya existente.

La hepatitis por VHC debe sospecharse en individuos con transfusiones sanguíneas,

transplantes de órganos, hemofílicos, sometidos a hemodialisis, etc.

En el presente el único marcador disponible es el Anticuerpo dirigido contra una porción del virus: (Anti-VHC). La seroconversión con este método no se detecta sino después de las 8 a 12 semanas del contagio. Esto significa que si el AntiVHC es negativo en un individuo sospechoso, no debe excluirse el diagnóstico de Hepatitis C sino repetir el examen más tardíamente. Con biotecnología es posible detectar el RNA del VHC en la sangre en la primera o segunda semana.

La Hepatitis aguda por VHE no se ha observado en Chile y se presenta en forma epidémica.

2) Estudio de un daño hepático crónico.

Fuera de los exámenes de rutina del daño crónico, Albuminemia, tiempo de protrombina, electroforesis de proteínas, etc. deben solicitarse otros para precisar su etiología: Autoanticuerpos (ANA, AMA, ASMA), ceruloplasmina, ferremia y ferritina, HBsAg, Anti-HBC. Estos marcadores deben solicitarse aún cuando existan antecedentes de ingesta de alcohol exagerados ya que los factores etiológicos pueden asociarse.

Si el HBsAg es positivo se debe establecer el grado de replicación de la infección, ya que la replicación activa se asocia con daño más intenso y progresivo. La presencia concomitante del Antígeno e del VHB (HBeAg) y del DNA viral en la sangre indican replicación activa. Se debe considerar en estos casos si corresponde efectuar **terapia antiviral**.

En la infección por VHB **no replicativa** el DNA desaparece y aparece el Anti-HBe.

La asociación de VHB con VHD y también con VHC, condiciona generalmente una enfermedad más grave.

La presencia de Anti-VHC que sea confirmado por un método de Western blot como el RIBA II indica **infección actual**. Esta información permite decidir **terapia antiviral** si corresponde.

Tumores Hepáticos

El Hepatocarcinoma asociado al VHB se acompaña generalmente de una infección no replicativa (HBsAg + , DNA viral integrado en la célula hepática). Es muy frecuente encontrar niveles elevados de Alfa-feto-proteína.

El Anti-VHC también debe investigarse porque se asocia a hepatocarcinoma sólo o asociado al VHB.

Prevención en Bancos de Sangre o en donantes de órganos o secreciones (semen).

Se efectúa la detección del HBsAg de rutina junto al Anti-HIV, VDRL, Chagas, etc. El Anti-VHC se realiza en Chile sólo en algunos Bancos de Sangre. Esperamos que se haga de rutina ya que la Hepatitis por VHC progresa a la cronicidad en más del 50% de los casos.

Vacunación contra el VHB

Se debe hacer en individuos con riesgo de contraer la infección con VHB: personal hospitalario, hemofílicos, dializados renales, transplantes de órganos, contactos sexuales de Hepatitis B, sujetos con pinchaduras accidentales con

material contaminado con VHB, hijos de madres con hepatitis aguda B o de portadoras crónicas de VHB.

Idealmente investigar si existe previamente a la vacunación, Anti-HBs que indica **inmunidad** protectora. Si es negativo o con títulos bajos debe vacunarse a los 1 - 30 - 180 días con HBsAg purificado o producido por ingeniería genética.

Se puede colocar la vacuna aun si existen anticuerpos preexistentes reforzando la protección.

En el cuadro adjunto se resumen las indicaciones de los marcadores virales de la Hepatitis.

Infección por:	Aguda	Cronica	HCC	Portador asintom.
VHB	HBsAg Anti HBc IgM Ag delta Anti-Delta	HBsAg Anti HBe DNA Viral Ag Delta Anti-Delta	HBsAg	HBsAg
VHC	Anti-VHC RNA por PCR**	Anti-VHC Confirmar RIBA***	Anti-VHC RNA por PCR	Anti-VHC

* Todos los marcadores virales pueden hacerse con muestras de suero guardadas en refrigeradores comunes por lo cual pueden ser enviadas a Centro de Referencia desde lugares alejados.

** Polimerase Chain Reaction.

*** Recombinant immunoblot Assay.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Velasco M., Puelma E., Katz R., et al. Marcadores Virales de la hepatitis aguda: Estudio en 291 niños y adultos en Chile. *Rev. Med. Chile* 1982; 110: 542 -5.
- 2) Velasco M. Avances en Hepatitis Viral. *Series Clínicas de la Sociedad Médica de Santiago, Vol 11, 1983*
- 3) Velasco M., Brahm J., Veit O., Concha E. Investigación del Antígeno de Superficie y del Anticuerpo Anti-HBs en 1052 sujetos de la población del Hospital Salvador, normal y patológica. *Rev. Med. Chile* 1984; 112: 994.
- 4) Perrillo RP., Campbell CR., Sanders GB y col. Spontaneous Clearance and Reactivation of Hepatitis B Virus Infección among Male Homosexuals with chronic Hepatitis. *Ann Int. Med.* 1984; 100: 43-46.
- 5) Stevens CB, Toy PT, Tong MJ y col. Perinatal Hepatitis B Virus transmission in the United States: prevention by passive - active inmunización. *JAMA* 1985; 253: 1740-5.
- 6) Zuckerman AJ. Viral Hepatitis. A review *British Medical Bulletin* 1990; 46 Vol 2, 301-562.
- 7) Brahm J., Hurtado C., Velasco M. Hepatitis aguda por Virus B en Chile: Características clínicas y evolución. *Rev. Med. Chile* 1990; 118: 264-68.
- 8) Thomas HC, Scully LJ. Antiviral Therapy in hepatitis B infection. *British Medical Bulletin* 1985; 41: 374 - 380.
- 9) Kuo G, Choo QL, Alter HJ y col. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human Non A - Non B hepatitis, *Science* 1989; 244: 362-4.
- 10) Esteban JI., González A., Hernández J y col. Evaluation of antibodies to Hepatitis C Virus in a study of transfusion associated Hepatitis. *N. Engl. Med.* 1990; 323: 1107-12
- 11) Velasco M., Hurtado C., Brahm J., Anticuerpos Anti-Virus Hepatitis C (VHC) en diversos cuadros patológicos en Chile.
- 12) Simonetti RG., Cmmá C., Fiolero F y col. Hepatitis C Virus Infection as a Risk Factor for Hepatocellular Carcinoma in Patients with Cirrhosis. *Ann Int. Med.* 1992; 116: 97-102.