

## Diagnóstico serológico de la hepatitis B.

El virus de la hepatitis B es un virus envuelto, de 40-42 nm de diámetro con un core central de simetría icosaédrica de 27 nm de diámetro. Su material genético es una cadena parcialmente doble de DNA.

### Glosario de marcadores virales:

- HBsAg:** proteína codificadas en el DNA viral, localizadas en la superficie de la envoltura del virus.
- HBcAg:** cada una de las 180 copias de la proteína que conforma la cápside icosaédrica.
- HBeAg:** proteína que ancla el DNA viral a la cápside. Su presencia en suero refleja existencia de replicación viral.
- HBV DNA:** material genético específico del virus. Su detección es por PCR (reacción en cadena de la polimerasa).
- anti-HBs:** anticuerpo con especificidad frente a HBsAg.
- anti-HBc:** anticuerpo con especificidad frente a HBcAg.
- IgM anti-HBc:** anticuerpo de clase IgM con especificidad frente a HBcAg
- anti-HBe:** anticuerpo con especificidad frente a HBeAg

### Diagnóstico serológico de la infección aguda

El perfil de los marcadores serológicos en la infección aguda está claramente definido y permite seguir en cada paciente la evolución de la infección. A las 6 semanas después de la infección viral se detectan HBsAg y marcadores de replicación viral activa (HBeAg y HBV DNA) previamente al comienzo de los síntomas clínicos o alteraciones bioquímicas. Estos marcadores permanecen positivos durante toda la fase prodrómica y al inicio de la fase clínica.

En una pequeña proporción de pacientes con infección aguda, menos del 5 %, los niveles circulantes de HBsAg no exceden el umbral de detección. El diagnóstico de hepatitis B aguda puede establecerse por demostrar la presencia de IgM anti-HBc. En muchos de estos casos si se produce HBsAg pero desaparece de la sangre antes de que comiencen los síntomas que motivan el estudio serológico. Este periodo es lo que se denomina "periodo ventana", tiempo que transcurre entre la desaparición de HBsAg y aparición de anti-HBs. Sin embargo la detección de anti-HBc IgM debe interpretarse con cierta precaución.

El conocimiento sobre la evolución de la infección viral así como las técnicas de purificación de antígenos y de producción de monoclonales esenciales para la producción de técnicas serológicas han mejorado de manera trascendental. Hoy día es muy raro el paciente inmunocompetente con infección aguda e ictericia en el que no se detecta HBsAg en suero.

Igualmente no todos los casos en los que aparece anti-HBc IgM son sinónimos de infección aguda. Aunque en el 40 % de los pacientes los niveles de anti-HBc IgM descienden rápidamente después de desaparecer HBsAg en el resto esta desaparición es lenta, mostrando el 20 % de los pacientes anticuerpos IgM después de dos años de la enfermedad hepática. Igualmente en pacientes con infección crónica se puede detectar positividad para anti-HBc IgM paralela a la exacerbación de la enfermedad hepática.

El estudio de anti-HBc IgM se debería realizar cuando ya el paciente ha pasado la fase ictericia y nos encontramos en fase de convalecencia.

A los 6 meses puede ya desaparecer HBc-anti IgM predominando una respuesta IgG anti-HBc que persiste indefinidamente. Los anticuerpos anti-HBc totales pueden detectarse tanto en infección aguda como crónica como en aquellos que ha resuelto una hepatitis B.

A los 4-6 meses suele desaparecer HBsAg y aparece anti-HBs. Este anticuerpo se asocia con la recuperación de la infección por VHB y con la inmunidad a la reinfección por este virus. En el 10-20 % de los pacientes este marcador puede aparecer durante la antigenemia, al mismo tiempo que HBsAg, y antes del comienzo de los síntomas. Igualmente anti-HBs puede no detectarse en algunos pacientes de manera inmediata tras la desaparición de HBsAg, existiendo un intervalo de varios meses hasta la aparición de anti-HBs. En el 10 % de los pacientes nunca se detecta anti-HBs.

HBeAg aparece durante todo periodo de replicación activa del HBV. Aparece simultáneamente o a los pocos días de aparecer HBsAg, en casi todos los casos de infección aguda, y declina en paralelo con HBsAg siendo reemplazado con un pico de anti-HBe al comienzo de la recuperación clínica. Este anticuerpos, anti-HBe, persiste 1-2 años tras desaparecer la infección aguda por hepatitis B.

## Infeción crónica

En la mayoría de los individuos crónicamente infectados se detecta en suero HBsAg en concentraciones mayores de 1 mg/ml.

Aunque la mayoría de los portadores de HBsAg tienen títulos elevados de HBV en suero, algunos portadores parecen no tener partícula infecciosa circulante. En estos casos la replicación del virus en el hígado ha cesado. El DNA viral se ha integrado en el cromosoma de la célula huésped durante la infección. Los genes virales, sobre todo los del core y la polimerasa pueden romperse mientras que las regiones que codifican a la proteína de la envoltura y su promotor permanecen intactos. Estos pacientes pueden aparecer como portadores de HBsAg sin detección de HBeAg y sin actividad DNA polimerasa. En la célula hepática no se detecta DNA viral libre ni HBcAg. Estos pacientes, no todos, no tienen enfermedad hepática o ésta es mínima y son considerados portadores sanos. No se conoce cual es la fracción de estos portadores de HBsAg que no tienen virus infeccioso en sangre periférica.

Casi todos los pacientes crónicamente infectados presentan títulos elevados de anti-HBc en la sangre. Aunque la mayoría de los anticuerpos anti-HBc son de clase IgG los anticuerpos de clase IgM se siguen produciendo y pueden detectarse en 10 % de estos pacientes crónicamente infectados en los periodos de reactivación positividad en niveles muy bajo, cerca del cutt-off.

Los pacientes con infección crónica se pueden clasificar en altamente replicativos o con infección mínimamente replicativa. Estos con HBeAg y DNA HBV detectables en suero son considerado altamente replicativos, son altamente infecciosos para sus contactos y tienden a tener un daño hepático sustancial. Aproximadamente 10 % de los pacientes con infección crónica altamente replicativa presentan reversión espontánea a un estado relativamente no replicativo en el cual se pierde HBeAg y DNA-HBV y se adquiere anti-HBe. En el estado no replicativo la infectividad y daño hepático están limitados, estos pacientes tienden a ser portadores asintomáticos de HBV.

Con el tiempo hay una pérdida espontánea de DNA HBV y HBeAg y seroconversión a positividad anti-HBe. Sin embargo la infección prolongada parece ser la regla y la pérdida espontánea de HBsAg es muy rara, en el 2 % de los pacientes por año. Algunos pacientes con infección persistente pos HBV pueden estar sin HBsAg circulante y detectable en suero. Esto se confirma por una pequeña fracción de donantes de sangre que son negativos para HBsAg pero que transmiten la infección por HBV a sus receptores de sangre. Aunque algunos de estos donantes pueden encontrarse en el periodo de incubación de la HBV con mayor probabilidad se encuentran infectados de manera crónica, con HBsAg por debajo del límite de detección a causa de que ellos tienen títulos elevados de anti-HBc.

| Marcadores serológicos de la hepatitis B en diferentes fases de la infección |       |          |          |     |       |          |
|--|-------|----------|----------|-----|-------|----------|
| Fase de la infección   | HBsAg | Anti-HBs | Anti-HBc |     |       |          |
|  |       |          | IgG      | IgM | HBeAg | Anti-HBe |
| Periodo de incubación tardío   | +     | -        | -        | -   | +/-   | -        |
| Hepatitis aguda  | +     | -        | +        | +   | +     | -        |
| Hepatitis aguda HbsAg- negativa  | -     | -        | +        | +   | -     | -        |
| Portador HbsAg sano  | +     | -        | +++      | -   | -     | +        |
| Hepatitis B crónica replicativa  | +     | -        | +++      | +/- | +     | -        |
| Hepatitis crónica minimamente replicativa                                    | +     | -        | +++      | -   | -     | +        |
| Infección HBV pasada reciente  | -     | ++       | ++       | +/- | -     | +        |
| Infección VHB pasada distante  | -     | +/-      | +/-      | -   | -     | -        |
| Vacunación reciente  | -     | ++       | -        | -   | -     | -        |