

**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN SIMON  
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICA Y BIOQUIMICA**



# **ANOMALIAS Y PATRONES SEROLOGICOS INFRECUENTES DE LOS MARCADORES DIAGNOSTICOS DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B**

**UNIVERSITARIA : MARIA LILIANA LLANOS ARANCIBIA**

# INTRODUCCIÓN

El virus de la hepatitis B (VHB) representa un problema de salud pública mundial a pesar de la mejora de las condiciones sanitarias, el mejor conocimiento del virus y los avances producidos en el campo del diagnóstico, el tratamiento y la prevención. La interpretación correcta de estos marcadores no siempre es sencilla, por lo que es conveniente tener presente los patrones serológicos cuyo significado biológico es difícil.

# JUSTIFICACIÓN

La justificación de este tema va dirigida a que la realización de la prueba del HBsAg tiene una amplia variedad de situaciones médicas, tanto el diagnóstico etiológico de las hepatitis agudas y crónicas, y, como prueba de cribado, en la identificación de portadores del VHB en los pacientes que van a ser intervenidos quirúrgicamente, hemodializados, trasplantados, o en las gestantes, y en la detección del virus en los preparados de sangre y derivados destinados a transfusiones; ésta es una de las pruebas de mayor uso en el laboratorio de serología y en los bancos de sangre.

# OBJETIVOS

## Objetivo General

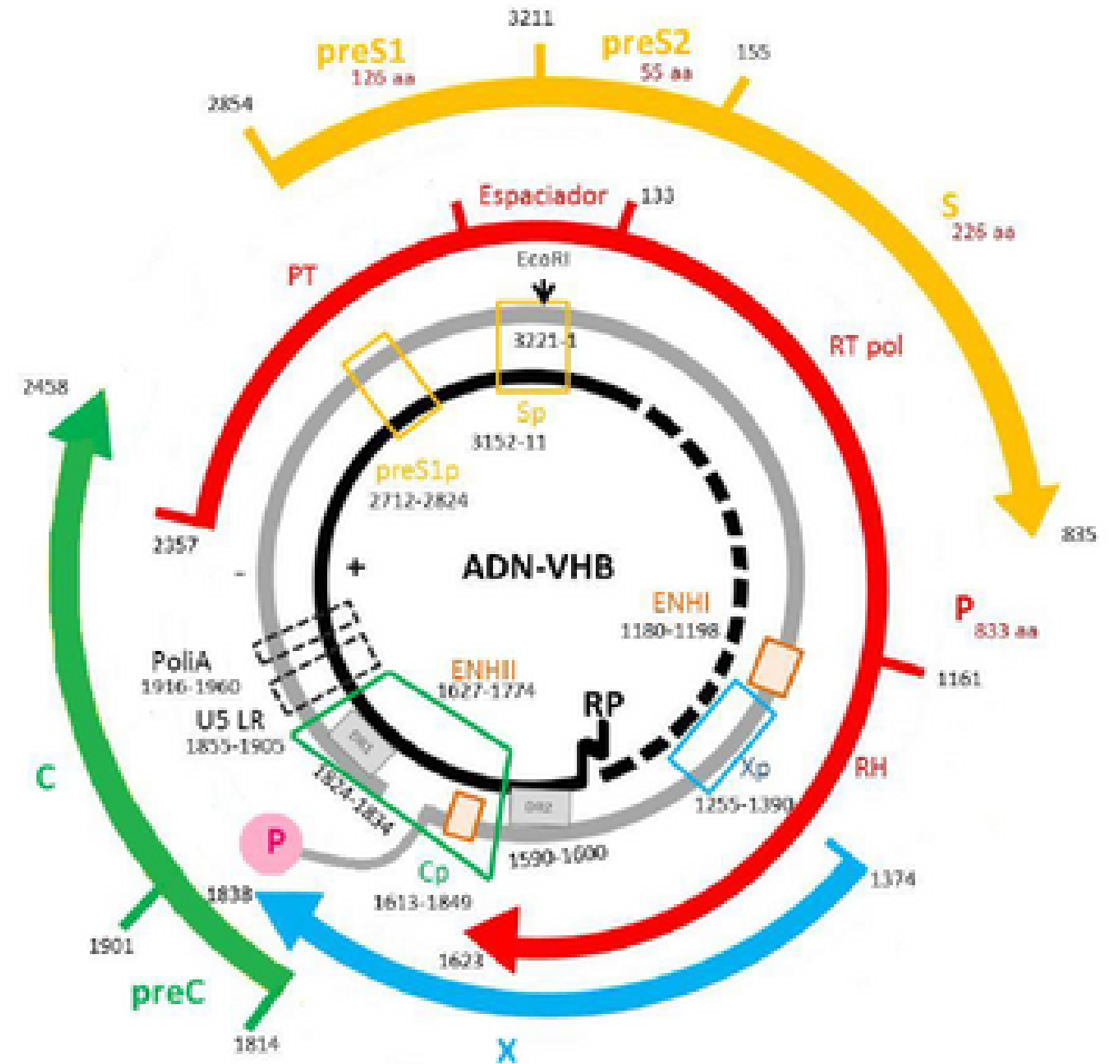
- Definir de forma documental y teorica los patrones serológicos infrecuentes de los marcadores para el diagnóstico del virus de Hepatitis B.

## Objetivos Específicos

- Describir los diferentes estadios de la enfermedad de Hepatitis B y sus marcados serológicos
- Interpretar las apariciones de patrones serológicos infrecuentes VHB
- Analizar marcadores complementarios, causa posible junto a un contexto clínico.

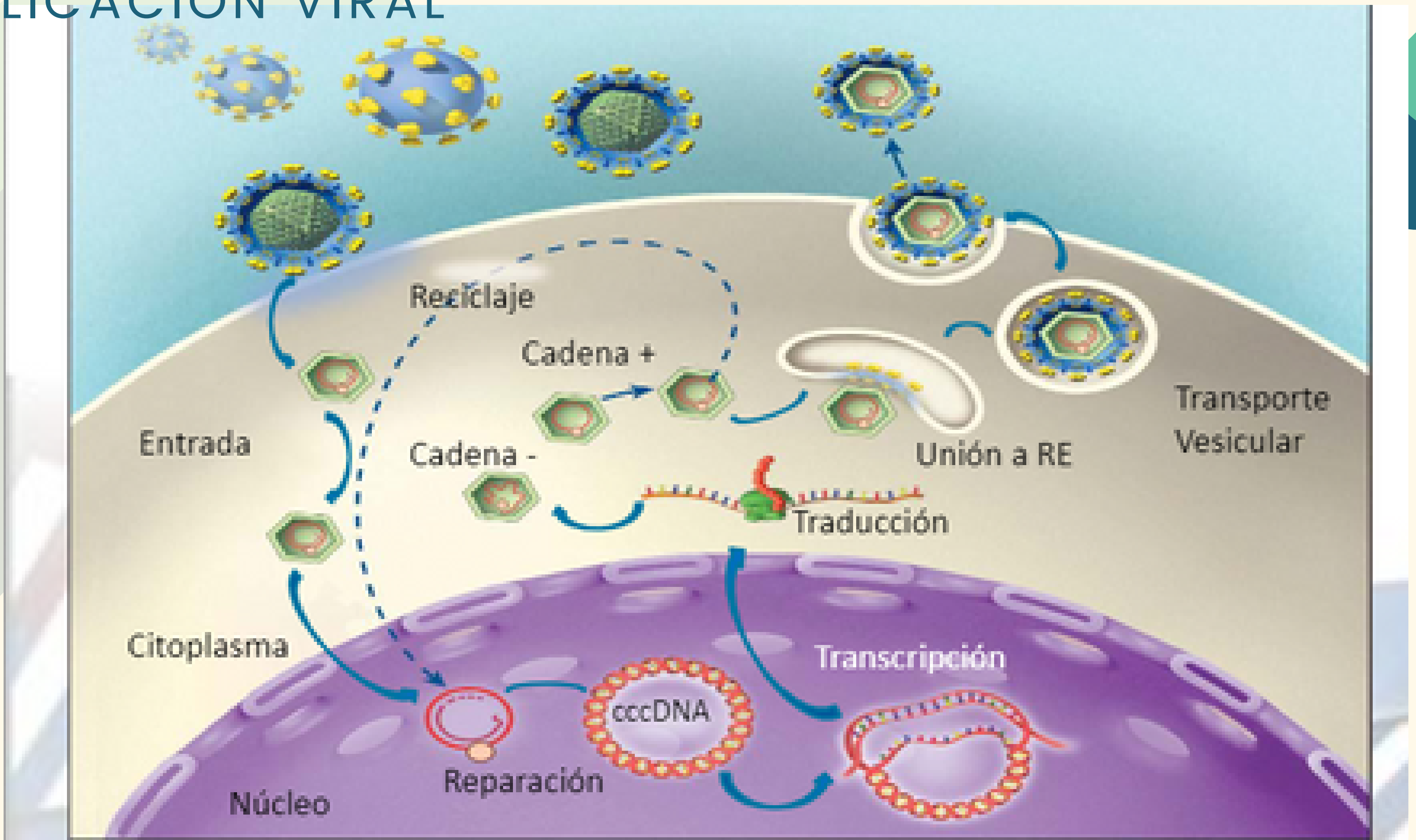
# MARCO TEORICO

El virus de la hepatitis B es una cadena circular incompleta de DNA de doble hélice, de aproximadamente 3.200 pares de bases pertenece a la familia Heptaviridae. Hay ocho genotipos que se denominan de la A a la H, tienden a tener diferente distribución geográfica.



Organización del genoma del VHB (DNA-VHB) dentro de la partícula viral

# REPLICACIÓN VIRAL

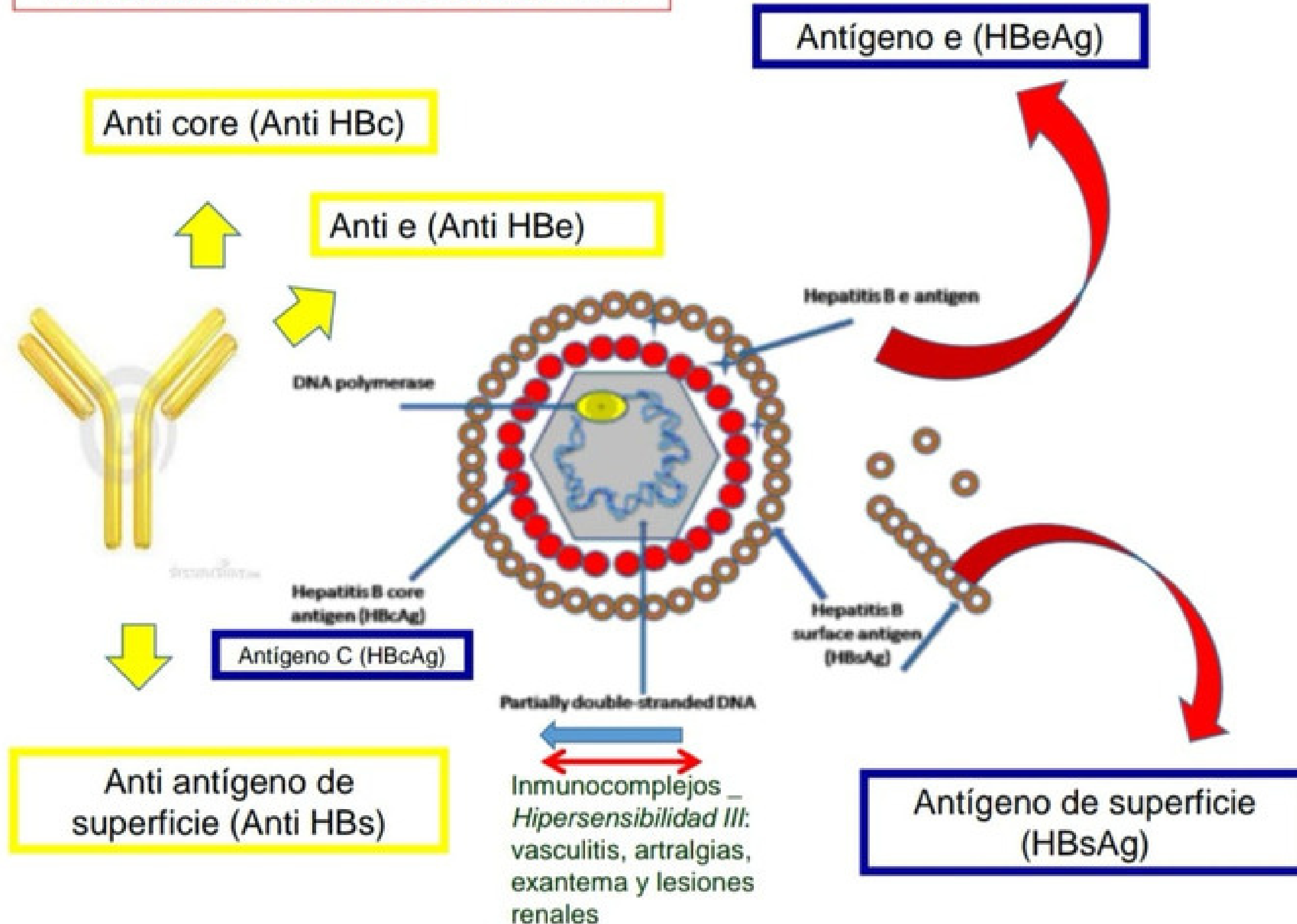


## Grupo o condiciones de alto riesgo de contraer infección por el virus de la hepatitis B

- Personas en zonas de alta prevalencia del virus
- Personas que conviven o que tengan contacto sexual con individuos positivos para el HBsAg
- Uso de drogas parenterales
- Personas con alteraciones de las pruebas hepáticas de causa desconocida
- Persona con el virus de Hepatitis C o el virus de inmunodeficiencia humana VIH
- Pacientes en hemodiálisis
- Paciente que requieren transfusiones de sangre o sus productos
- Tatuajes ,piercing

# MARCADORES SEROLOGICOS VHB

## MARCADORES SEROLOGICOS VHB





# LA INFECCION Y SUS FASES

## FASE AGUDA

El periodo de incubación puede durar 30 y 180 días .  
El primer marcador serológico en aparecer es el HBsAg , seguido del anticuerpo contra el HBcAg (anti-HBcAg) el cual predomina el Ig M . el antígeno HBeAg también puede ser detectado en la mayoría de pacientes con infección aguda.

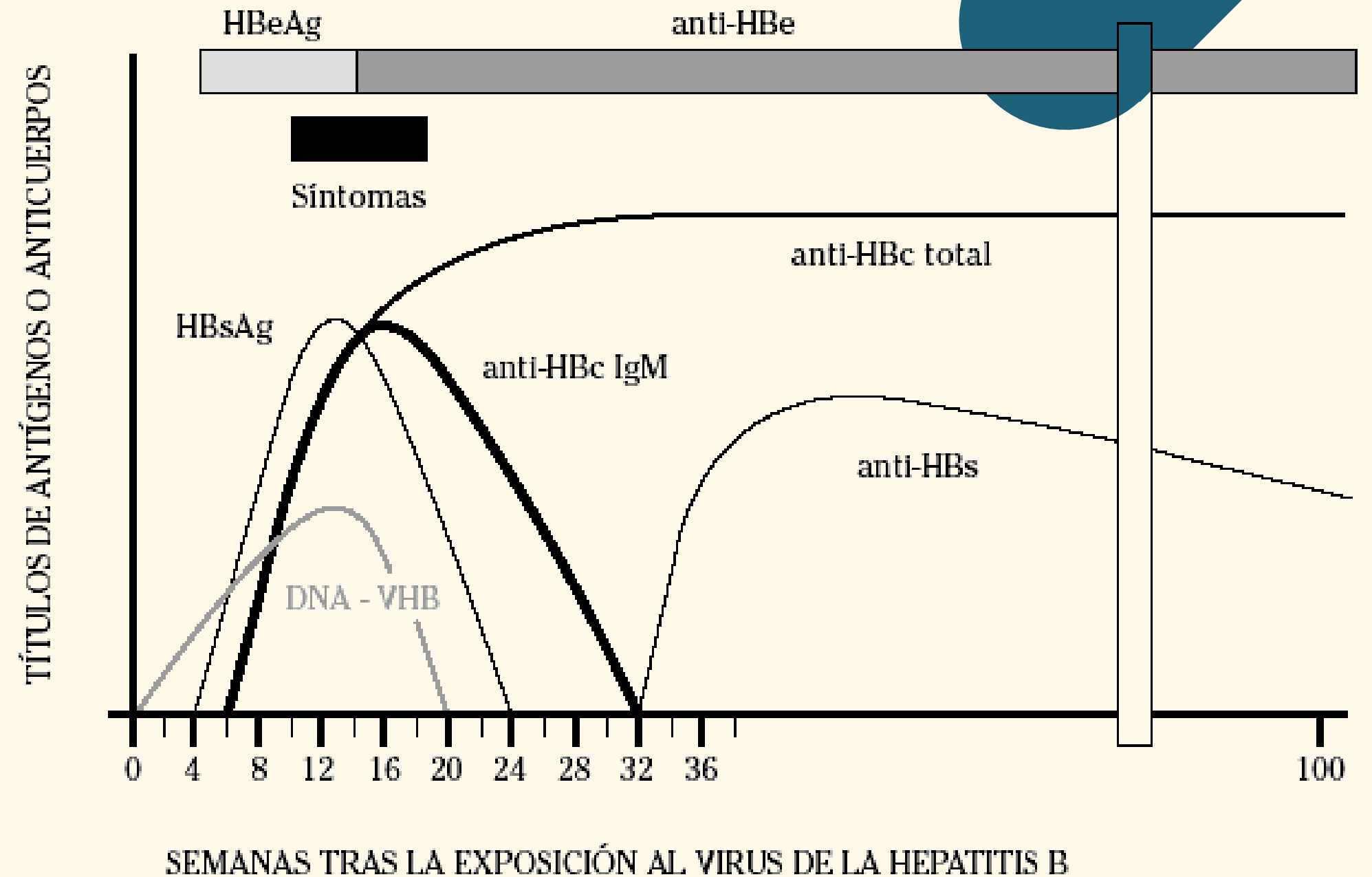


Figura 1. Evolución de marcadores virológicos en la infección aguda por VHB.

# LA INFECCION Y SUS FASES

## FASE CRONICA

Se caracteriza por la persistencia de HBsAg en suero después de los 6 meses del inicio de la infección, valores de ADN-VHB en suero  $> 20.000$  U/ml ( $> 10^5$  copias/ml), elevación de las enzimas hepáticas de forma persistente o intermitente y biopsia hepática que demuestra actividad necroinflamatoria

### La evolución de la hepatitis por VBH tiene 4 fases

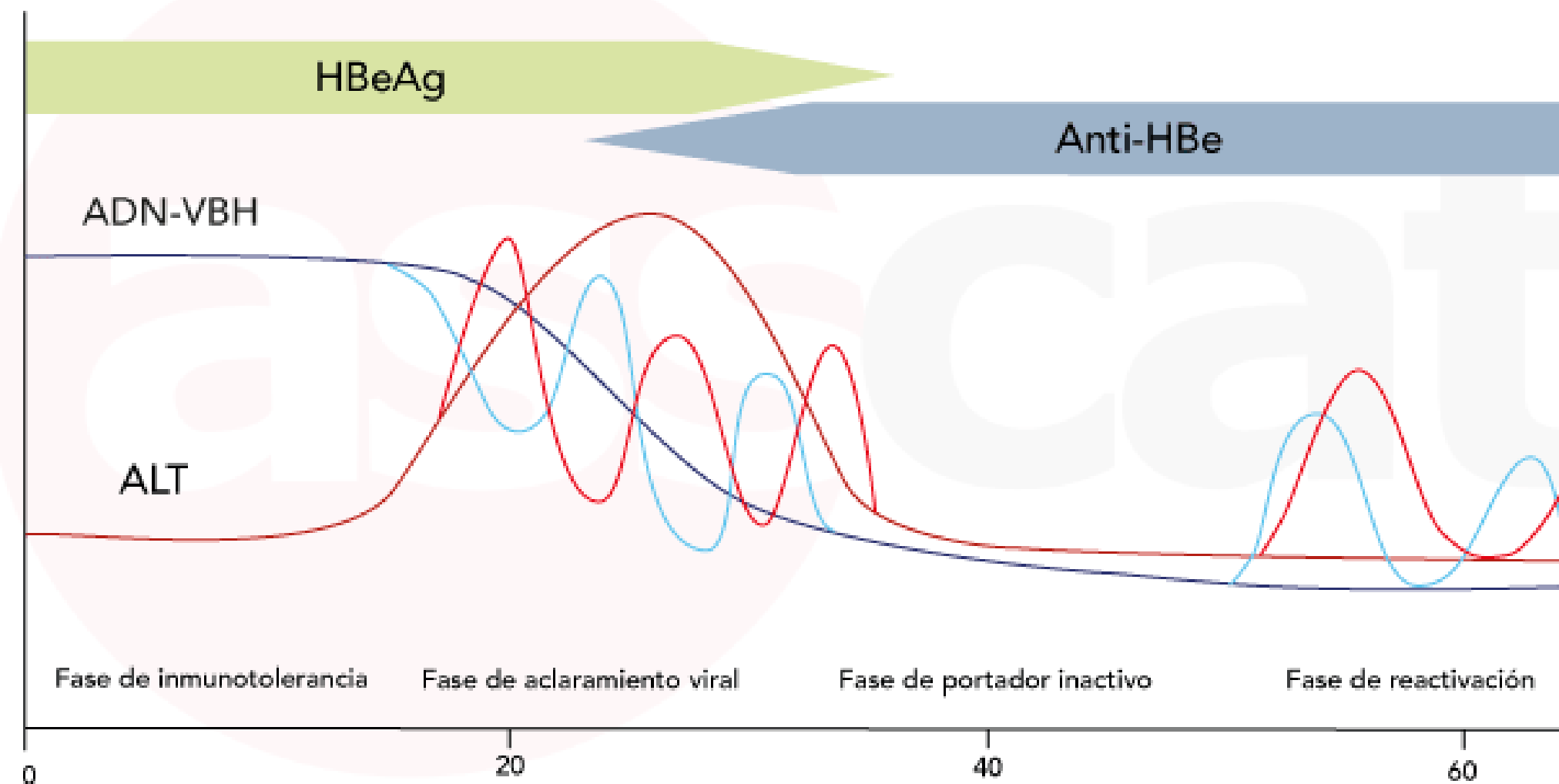
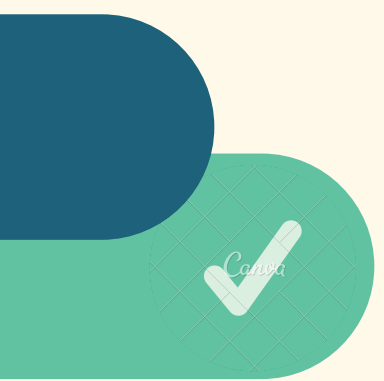
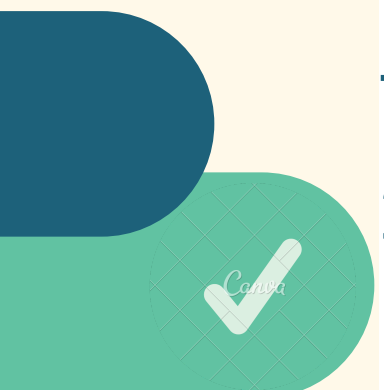
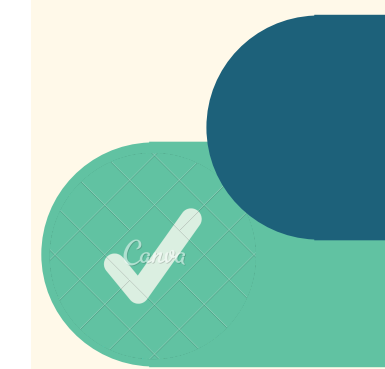


Figura 2. Tiempo de evolución aproximado en años



Hepatitis crónica HBeAg positivo: producida por la cepa salvaje del VHB, representa la fase inicial de la infección crónica por el VHB. Las concentraciones en suero de ADN-VHB son elevadas.

Hepatitis crónica HBeAg negativo con presencia o no de anti-HBe, debida a la existencia de virus mutantes en la región del pre-core o en el promotor del core. Representa una fase más evolucionada o tardía de la infección por el VHB. Las concentraciones séricas de ADN-VHB suelen ser más bajas y fluctuantes que en los pacientes con hepatitis crónica por VHB y HBeAg positivo.



Portador inactivo del VHB, caracterizado por: HBeAg negativo y anticuerpos frente al antígeno e (anti-HBe) positivo, valores de ADN-VHB en suero  $< 2.000$  U/ml ( $< 10^4$  copias/ml), alanina aminotransferasa (ALT) con valor normal de forma persistente, y biopsia hepática con actividad necroinflamatoria nula o carente de significado.

# ANOMALIAS Y PATRONES SEROLÓGICOS INFRECUENTES DE VHB

## DETECCIÓN DE ADN-VHB EN AUSENCIA DE HBSAG



La detección del ADN-VHB indica replicación viral e infectividad.



La detección del ADN viral puede ser aislada o acompañarse de otros marcadores serológicos del VHB.



La principal causa de este perfil es la infección, aguda o crónica, por una cepa mutante en el gen S del VHB (mutante de escape)

# REACTIVIDAD DE HBSAG EN AUSENCIA DE ANTI-HBC

Las explicaciones posibles a este perfil son las siguientes:

1

**Reactividad inespecífica** en las pruebas de detección del HBsAg. En la mayoría de los casos, la reactividad es débil, hecho que hace dudar de su significado.

2

**Contaminación de la muestra** con pequeñas cantidades de suero de un portador. Si existe replicación viral en la muestra contaminante, pueden detectarse valores bajos de HBeAg o ADN-VHB.

3

**Vacunación frente al VHB en los 21 días previos** al momento de la toma de muestra. Es conocido que la vacuna frente al VHB induce una antigenemia HBsAg transitoria.

4

**Inmunotolerancia extrema** a una infección por una cepa salvaje de VHB que determina la ausencia de respuesta inmunitaria humoral. La fase inicial de inmunotolerancia se caracteriza por valores elevados de ADN-VHB en suero ( $\geq 10^5$  copias/ml), HBeAg positivo, valores normales o casi normales de ALT y mínima actividad histológica hepática.

5

Infección crónica del VHB debida a variantes del virus con **mutaciones en el gen X**. En estos casos, los valores séricos de HBsAg son muy bajos (inferiores a 0,5 ng/ml), aunque la reactividad del HBsAg persiste en el tiempo y puede neutralizarse. L

6

La **reactividad del HBsAg** también es **débil**, pero en este caso transitoria, constatándose su desaparición a las 2-3 semanas de seguimiento.

# REACTIVIDAD AISLADA DE ANTI-HBS EN INDIVIDUOS NO VACUNADOS



se obtienen reactividades bajas y en la mayoría de los casos se debe a reactividades inespecíficas producidas por la reacción de una IgM capaz de unirse al HBsAg.



puede tratarse de una respuesta inmunitaria incompleta frente a la infección producida por una cepa de VHB con mutación en el gen S que modifica la antigenicidad del HBsAg y también disminuye su inmunogenicidad.

## COEXISTENCIA DE HBSAG Y ANTI-HBS

»»» La posibilidad de detectar simultáneamente HBsAg y anti-HBs depende, en parte, de la sensibilidad y la especificidad de los reactivos utilizados para su detección.

»»» Recomienda estudiar la presencia de IgM anti-HBc, HBeAg y ADN viral, y realizar las mismas determinaciones en una nueva muestra extraída 2 semanas más tarde



# APARICIÓN DE HBSAG (SERORREVERSIÓN) EN PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS CON MARCADORES PREVIOS DE INMUNIDAD Y CON POSTERIOR REDUCCIÓN O PÉRDIDA DEL TÍTULO DE ANTI-HBS

La mayoría de los casos se ha descrito en pacientes con enfermedades hematológicas (especialmente linfomas y trasplanto de progenitores hematopoyéticos) y en pacientes con tumores sólidos.

Este patrón es característico de las reactivaciones del VHB en pacientes inmunodeprimidos, y aparece durante o después de completar el ciclo de quimioterapia.

# CONCLUSIONES

- Se efectuaron las descripciones de las distintas fases aguda y crónica con la presencia de sus marcadores serológicos.
- En algunas ocasiones, los resultados obtenidos en las pruebas serológicas son difíciles de interpretar. se debe repetir el ensayo eligiendo técnicas o métodos diferentes. Si, efectuada la repetición, no se confirman los resultados, no existirá trascendencia clínica por lo que la “reactividad anormal” se deberá a problemas técnicos de diversa índole, pero, en otras ocasiones, menos frecuentes pero posibles, se repetirá el hallazgo serológico, que podrá deberse a diferentes situaciones clínicas o biológicas que será necesario conocer para efectuar la interpretación correcta de los resultados y plantear la actitud a seguir con el paciente en el futuro.
- tener en cuenta las limitaciones de las pruebas serológicas, por lo que en algunas situaciones, deberán realizarse estudios adicionales complementarios por métodos diagnósticos diferentes.

# ANEXOS

TABLA 1. Perfil serológico de los estados característicos de la infección por VHB

	Aguda	Resuelta	Vacuna	Crónica con replicación	Crónica sin replicación	Mutante pre-core	Portador sano
HBsAg	+	-	-	+	+	+	+
Anti-HBs	-	+	+	-	-	-	-
Anti-HBc IgM	+	-	-	-	-	-	-
Anti-HBc IgG	-	+	-	+/-	+	+	+/-
HBeAg	+	-	-	+	-	-	-
Anti-HBe	-	+	-	-	+	+	+
DNA	+	-	-	+	-	+	+/-
Transaminasas	Alteradas	N	N	Alteradas	N	Alteradas	N

# ANEXOS

TABLA 2. Patrones serológicos infrecuentes del VHB, marcadores complementarios a realizar, causa posible y contexto clínico en el que se han descrito. (Bermejo I.,2007)

Patrones serológicos	Marcadores Complementarios	Causa posible	Contexto clínico descrito
ADN-VHB (+) HBsAg (-)	Anti-HBc IgM Anti-HBc HBeAg/anti-HBe Anti-HBs	VHB mutante (gen S, determinante antigénico "a")	Infección aguda por el VHB: fase ventana Infección crónica por el VHB Infección crónica por el VHC Carcinoma hepatocelular por el VHB Portadores inactivos del VHB

## Patrones serológicos

HBsAg (+)  
Anti-HBc (-)

## Marcadores Complementarios

ADN-VHB  
Anti-HBc IgM  
HBeAg/anti-HBe

## Causa posible

- Reactividad inespecífica del reactivo
- Hematíes, fibrina o lípidos en concentración alta
- Contaminación de la muestra con el suero de un portador
- Vacunación VHB (21 días previos)
- Infección VHB (estadio precoz)
- Inmunotolerancia extrema
- Infección crónica por VHB mutante (gen X)
- Infección por VHB2

## Contexto clínico descrito

- Gestantes
- Pacientes hemodializados
- Trastornos de la coagulación.

## Patrones serológicos

Anti-HBc total  
aislado  
HBsAg/antiHBs  
[-]

## Marcadores Complementarios

ADN-VHB  
HBeAg/anti-  
HBe

## Causa posible

- Reactividad inespecífica de los componentes del suero
- Problemas técnicos en la detección de anti-HBs por sensibilidad baja del ensayo
- Coinfección por el VHC
- Respuesta inmunitaria incompleta
- En una infección previa por el VHB
- Infección resuelta con pérdida de anti-HBs

## Contexto clínico descrito

- Infección crónica por el VHB
- Infección crónica por el VHC
- Personas sanas con exposición previa al VHB

## Patrones serológicos

## Marcadores Complementarios

## Causa posible

## Contexto clínico descrito

Anti-HBs aislado  
(no vacunados)

HBsAg  
Anti-HBc total  
ADN-VHB opcional

- Reactividad inespecífica
- Pérdida anti-HBc (infección pasada)
- Respuesta inmunitaria incompleta

- No se asocia a ninguna población determinada

HBsAg (+)  
Anti-HBs (+)

ADN-VHB  
HBeAg/anti-HBe

- VHB mutante en el gen S
- Tratamiento de la hepatitis crónica por el VHB en tratamiento con antivirales y en proceso de seroconversión

- Hepatitis crónica: activa y persistente
- Hepatocarcinoma
- Reactivación VHB en inmunodeprimidos con marcadores previos de inmunidad
- Portadores asintomáticos

## Patrones serológicos

Aparición HBsAg con anti-HBs (+) previo

## Marcadores Complementarios

ADN-VHB

## Causa posible

- Reactivación del VHB en inmunodeprimidos en tratamiento con quimioterapia

## Contexto clínico descrito

- Linfoma y leucemia
- Cáncer de mama y tumores sólidos
- Hepatocarcinoma
- Otros tumores





**¡Muchas  
GRACIAS!**

# BIBLIOGRAFIA

1. BERMEJO I. 2007. Anomalías y patrones serológicos infrecuentes de los marcadores diagnósticos del virus de la hepatitis B. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 3:21-28. Disponible en : <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-13111834>. [consultado 26 octubre 2022].
2. MONTOYA A , RESTREPO J.C. 2011, Hepatitis B, *Medicina & Laboratorio: Programa de Educación Médica Continua Certificada Universidad de Antioquia, Edimeco.* 17:311-320. Disponible en <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2011/myl117-8b.pdf> [consultado 26-10-2022]
3. Alegre F., Moreno D., Quiroga J.. Infección aguda por el VHB. *Anales Sis San Navarra* [Internet]. 2004 [citado 2022 Oct 26] ; 27( Suppl 2 ): 17-25. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-662720040004000003&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-662720040004000003&lng=es).