

¿Es necesario investigar anticuerpos IgM contra el virus de la hepatitis A cuando el enzimograma hepático es normal?

C. COITINHO*, D. MARROCHE, C. TOSCANINI

Laboratorio de Atención Primaria en Salud "Dr. E. Claveaux" (Ex Hospital Filtro), Ministerio de Salud Pública, República Oriental del Uruguay. Avda. Bulevar General Artigas s/n esq. Cufre, 11700 Montevideo, República Oriental del Uruguay.

*Correspondencia. E-mail: ccoitinho@yahoo.com

RESUMEN

La hepatitis por virus A (VHA) es la más frecuente de las hepatitis virales en el mundo, especialmente en los países subdesarrollados. Donde esta enfermedad es endémica, se suelen realizar un gran número de estudios de laboratorio para confirmarla. El objetivo del presente trabajo fue evaluar la utilidad de investigar anticuerpos IgM anti hepatitis A (IgM anti-VHA) para el diagnóstico de la VHA en pacientes con niveles séricos normales de aspartato y alanina aminotransferasas (AST/ALT). Todos los pacientes que concurren al laboratorio con solicitud de enzimograma hepático y anticuerpos IgM anti-VHA durante el período octubre 2005-marzo 2006 fueron evaluados en este estudio. Los datos clínicos más frecuentes fueron presunción de hepatitis e ictericia (27,5 y 12,7%). La determinación de IgM anti-VHA se realizó por ensayo inmunoenzimático de micropartículas (MEIA); la de enzimas hepáticas en un multianalizador. De los 158 pacientes estudiados, 84 tenían valores elevados de AST/ALT; dentro de este grupo, el 82% fue reactivo para IgM anti-VHA. Los 74 pacientes restantes mostraron niveles normales de AST/ALT y solo 7 de ellos, bajo control de evolución por VHA ya confirmada, fueron reactivos para IgM anti-VHA. El 49% de los pacientes IgM anti-VHA reactivos correspondió a menores de 10 años. De acuerdo con estas observaciones, sugerimos que los estudios de laboratorio para confirmar infección aguda por VHA deberían realizarse en forma secuencial, ya que es innecesaria la determinación de anticuerpos IgM anti-VHA cuando las aminotransferasas séricas son normales.

Palabras clave: hepatitis A, diagnóstico, aminotransferasas, IgM anti-VHA, enzimograma hepático

ABSTRACT

Is it necessary to investigate anti-hepatitis A virus (HAV) IgM antibodies when the hepatic enzymogram is normal? Type A viral Hepatitis (HAV) is the most frequent viral hepatitis around the world, especially in low income countries. In order to confirm this disease, a lot of laboratory tests are annually carried out where HAV is endemic. Our objective was to establish the utility of investigating anti-hepatitis A virus (HAV) IgM antibodies for HAV diagnosis in patients with normal levels of serum aspartate and alanine aminotransferases (AST/ALT). All patients (n = 158) received in the laboratory requesting a hepatic enzymogram and anti-HAV IgM were evaluated in a prospective study between October 2005 and March 2006. Anti-HAV IgM assays were carried out by microparticle enzyme immunoassay (MEIA). The quantification of hepatic enzymes was made in a multianalyzer. The most frequent clinical data were: presumption of hepatitis and jaundice (27.5 and 12.7%). Eighty four of the 158 patients (53%) showed elevated values of ALT and AST, whereas 69 patients in this group (82%) were anti-Hav IgM reactive. The remaining 74 patients (47%) showed normal levels of AST/ALT and none of them were anti-HAV IgM reactive, except 7, who were on control of a confirmed HAV infection. Of the anti-HAV IgM reactive group of patients, 49% were children under 10 years of age. Laboratory HAV confirmatory tests would have to be made in sequential form, the determination of anti-HAV IgM antibodies being unnecessary when normal values of serum aminotransferases are observed.

Key words: hepatitis A, diagnostic, aminotransferases, anti-HAV IgM, hepatic enzymogram

La infección causada por el virus de la hepatitis A (VHA) es una de las enfermedades más antiguas conocidas por la humanidad y, aunque es de distribución universal, presenta grandes diferencias geográficas en cuanto a su prevalencia (4). El 40% de todas las hepatitis que se producen en el mundo son del tipo A (1, 4). Su epidemiología se sustenta en dos pilares fundamentales: la transmisión fecal/oral y la inmunidad permanente, una vez pasada la infección. Es

una infección autolimitada típica de la infancia, su propagación se ve favorecida por ciertas condiciones ambientales, como el hacinamiento y la falta de higiene (14).

Las infecciones por el VHA pueden dar lugar a un amplio rango de manifestaciones, desde la infección subclínica —especialmente en niños— hasta la hepatitis fulminante, aunque por lo general solo causan enfermedad aguda, de poca severidad (13).

El diagnóstico de hepatitis aguda se apoya en la clínica y la epidemiología, y se confirma por exámenes de laboratorio. Un dato de gran utilidad es la determinación de las enzimas ALT y AST, las que suelen mostrar valores al menos 5 a 10 veces mayores que los normales debido a la necrosis hepatocelular difusa (5). También pueden estar alterados otros parámetros bioquímicos hepáticos, como la bilirrubina, el tiempo de protrombina, el proteinograma electroforético (con ligera hipergammaglobulinemia) y el hemograma, que puede revelar linfomonocitosis. Todos estos datos son comunes a las diversas modalidades etiológicas de hepatitis viral e incluso de hepatitis tóxica. La infección por VHA se sospechará ante todo cuadro de hepatitis aguda en un paciente joven, y en ausencia de antecedentes de inoculación (transfusión, drogadicción, accidentes en personal sanitario) que sugieran otras etiologías.

Ya desde el inicio de los síntomas se detectan anticuerpos de tipo IgM (IgM anti-VHA) frente al VHA. Los individuos afectados permanecen positivos de 3 a 12 meses después de la infección aguda (6), por lo que esta determinación constituye un marcador útil para el diagnóstico etiológico de las hepatitis agudas (15).

En Uruguay, la infección por VHA es endemo-epidémica y su prevalencia global notificada alcanzó el 77,5% en 1982 (7) y el 81% en 1996 (3). Según el Departamento de Vigilancia del Ministerio de Salud Pública (MSP) de la República Oriental del Uruguay, en el primer semestre del 2006 se notificaron 1360 casos (tasa: 41,96/100.000 habitantes) (10). Estos datos no reflejan exactamente la realidad, ya que si bien es una enfermedad de notificación obligatoria no todos los casos son notificados. El Laboratorio de Atención Primaria en Salud del Centro de Salud "Dr. E. Claveaux" (ex Hospital Filtro) centraliza los análisis clínicos de Montevideo y área metropolitana de la Red de Atención Primaria de Salud (RAP) del MSP del Uruguay. Anualmente se realizan 1500 determinaciones de IgM anti-VHA, con un costo aproximado de 12.000 dólares estadounidenses, únicamente en concepto de reactivos. Los anticuerpos anti-VHA y el enzimograma hepático (EH) son solicitados en conjunto para confirmar la enfermedad, y por lo general se observa que altos porcentajes de EH normales se acompañan de anticuerpos IgM anti-VHA negativos.

En procura de optimizar la gestión del laboratorio en la confirmación de la VHA, tratamos de establecer si es necesario medir anticuerpos IgM anti-VHA cuando la AST y la ALT son normales, correlacionando los resultados de ambos exámenes.

Se realizó un estudio que abarcó el período octubre de 2005 a marzo de 2006 inclusive. Ingresaron en él todos los pacientes con solicitud de EH e IgM anti-VHA para confirmar infección aguda por VHA; se incluyeron un total de 160 enfermos, 71 masculinos y 89 femeninos, con una media de edad de 21 años, intervalo: 1-81 años. Se extrajeron 10 ml de sangre y se repartieron en dos

tubos, uno heparinizado para el EH y otro seco para la determinación de anticuerpos IgM anti-VHA. No se procesaron las muestras hemolizadas y/o hiperlipémicas, ni tampoco las muestras no identificadas correctamente.

En el EH se midieron ALT, AST, gamma-glutamiltanspeptidasa y fosfatasa alcalina. Las determinaciones se efectuaron en un multianalizador Hitachi modelo 1670. Se tomó como resultado patológico un valor mayor de 41 UI/l para la ALT y mayor de 38 UI/l para la AST. No se evaluaron los resultados de la gamma-glutamiltanspeptidasa ni de la fosfatasa alcalina. Para la detección de IgM anti-VHA se realizó inmunoensayo enzimático de micropartículas (MEIA) HAVAB-M 2.0 (Abbott), utilizando un equipo AxSYM® SYSTEM. Este sistema determina la presencia o ausencia de anticuerpos IgM anti-VHA en la muestra comparando el porcentaje de producto fluorescente formado con el porcentaje medio del calibrador, y determina un valor índice (VI). Muestras con un VI mayor de 1,20 se consideran reactivas; muestras con VI entre 0,80 y 1,20 son consideradas en zona gris, y valores de VI inferiores a 0,80 se consideran negativos.

Pudieron evaluarse 158 pacientes (98,8% del total de ingresados), 88 femeninos y 70 masculinos. Dos pacientes fueron excluidos, ya que los valores de IgM se encontraban elevados pero en un rango insuficiente como para ser considerados reactivos ("zona gris"). Los datos clínicos más frecuentes enviados con la solicitud de estudio fueron sospecha de hepatitis e ictericia (sumados alcanzan un 33%), 7 casos se enviaron como control de evolución de hepatitis por VHA ya confirmadas y un 29% de las solicitudes no se acompañaban de ningún dato (Tabla 1).

De los 158 pacientes evaluados, 84 tuvieron cifras elevadas de ALT y AST; de este grupo, 69 (32 femeninos y 37 masculinos) fueron reactivos para IgM anti-VHA, lo que representa un 82% (Figura 1). De ellos, 34 fueron menores de 10 años, 21 se agrupaban entre 11 y 20 años, 6 entre 21 y 35 años, 3 eran mayores de 35 años, y para

Tabla 1. Datos clínicos de los pacientes con solicitud de estudio para confirmación de infección aguda por VHA.

Dato clínico ⁽¹⁾	N° casos	%
Probable hepatitis	45	20,5
Ictericia	20	12,7
Repercusión general	12	7,6
Coluria /hipocolia/acolia	10	6,3
Fiebre	7	4,4
Dolor hipocondrio derecho	5	3,2
Otros	15	
Control de hepatitis	7	
Sin dato clínico	46	29,1

⁽¹⁾ más de un dato clínico en ciertos pacientes hace que los totales superen al total de pacientes.

5 no constaba la edad (Figura 2). Los otros 74 pacientes presentaron cifras normales de ALT/AST y dentro de este grupo hubo 7 casos de IgM anti-VHA reactiva, en coincidencia con dato clínico de control de hepatitis en la solicitud de pedido (Tabla 1, figura 1). La presencia de IgM anti-VHA asociada a hepatitis aguda confirmó el diagnóstico de infección aguda por VHA en el 43,6% de los pacientes estudiados (Figura 2).

La predominante sospecha clínica de una infección aguda por VHA en niños y jóvenes determina que el mayor número de solicitudes de EH y anticuerpos anti-VHA corresponda a menores de 20 años, y es precisamente en este grupo etario donde se encontró mayor proporción de individuos con marcadores virales positivos.

Nuestros resultados coinciden con la literatura internacional y confirman que es en niños y jóvenes donde predomina la infección: de los 69 pacientes con diagnóstico de hepatitis A confirmado mediante determinación de IgM anti-VHA, 79% fueron menores de 20 años. Esta característica se corresponde con la prevalencia de la

VHA en el Uruguay. Montano et al., estudiando anticuerpos totales (IgM-IgG) anti-VHA, establecieron en Uruguay, una prevalencia de 44% para niños de hasta 14 años (11); estudios anteriores mostraban resultados similares (8).

Es frecuente que, ante la presunción clínica de VHA, se envíen simultáneamente solicitudes para realizar el EH e IgM-anti-VHA. Teniendo en cuenta el predominio de la infección por VHA en la población infantil, además de las limitaciones económicas y sociales de los usuarios de RAP y el ahorro de tiempo que esto implica, es conveniente evitar una segunda extracción, por lo tanto es correcto que el médico tratante solicite ambos estudios concomitantemente.

Según los Centros para Control de Enfermedades y Prevención (Centers for Disease Control and Prevention -CDC-), la definición de caso incluye: a) criterios clínicos (enfermedad aguda con la presencia de uno de los siguientes síntomas: fatiga, dolor abdominal, pérdida de apetito, náuseas, vómitos, ictericia, elevación de los ni-

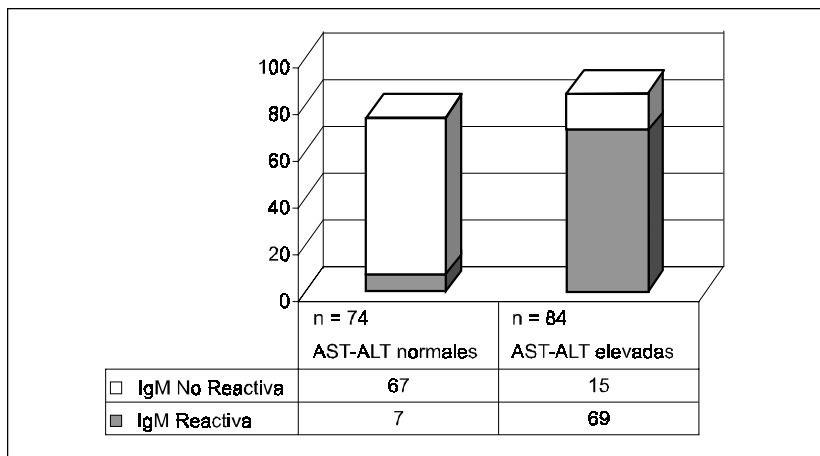


Figura 1. Frecuencia de reactividad IgM anti-VHA asociada a la condición de las enzimas hepáticas AST y ALT

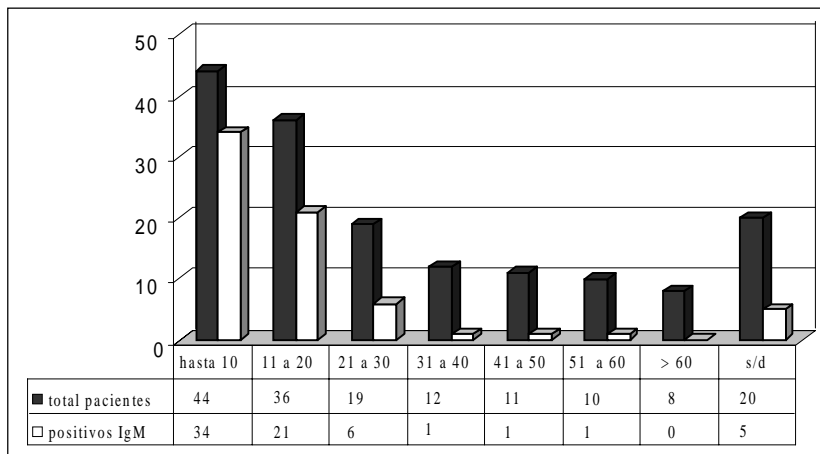


Figura 2. Distribución etaria de la población total estudiada y de la población IgM anti-VHA reactiva

veles séricos de las aminotransferasas), b) confirmación serológica mediante pruebas que demuestren la presencia de anticuerpos IgM anti-VHA, y c) identificación de una exposición reciente a un caso confirmado de VHA. Asimismo se indica que los pacientes con IgM anti-VHA positiva que no cumplen con los criterios consistentes con la definición de caso para VHA no deben ser reportados como enfermos (2). Otros autores también recomiendan no realizar IgM anti-VHA en pacientes asintomáticos, aun en aquellos que presenten anormalidades enzimáticas (2, 12). Nuestros resultados no mostraron pruebas positivas para anticuerpos de tipo IgM cuando el EH mostró niveles normales de aminotransferasas; a excepción de los 7 casos de IgM reactivas y EH normales, que eran solicitudes de control de enfermos con VHA confirmada, y es sabido que los anticuerpos IgM pueden persistir positivos varios meses antes de descender (1, 9).

De acuerdo con los resultados observados, los estudios de laboratorio para confirmar infección por VHA deberían realizarse en forma secuencial, efectuando la determinación de anticuerpos IgM anti-VHA solamente cuando las aminotransferasas séricas están elevadas; de esta forma se puede lograr una significativa disminución de costos sin detrimento de la calidad asistencial.

BIBLIOGRAFÍA

- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for viral hepatitis surveillance and case management, 2005; Atlanta, GA, USA.
- Centers for Disease Control and Prevention. Positive test results for acute hepatitis A virus infection among persons with no recent history of acute hepatitis – United States, 2002-2004. *MMWR* 2005; 54: 453-6.
- Cruells MR, Mescia G, Gaibisso R, Ramírez M, Gutiérrez M, Kohen S, *et al.* Estudio epidemiológico de los virus de la Hepatitis A y E en diferentes poblaciones del Uruguay. *Gastroenterol Hepatol* 1997; 20: 295-8.
- Cuthbert J. Hepatitis A: Old and new. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 38-58.
- Giboney P. Mildly elevated liver transaminase levels in the asymptomatic patient. *Am Fam Physician* 2005; 71: 1105-10.
- Guardia J, Castells LL. Diagnóstico etiológico de las hepatitis virales. En: González Sastre F, editor. *Bioquímica Clínica*. Barcelona, Barcanova, 1994, p. 227-34.
- Hortal M, Russi JC, Frosner G, Deinhardt F. Primera encuesta serológica para Hepatitis A en un grupo seleccionado de población de Montevideo. *Prensa Med Urug* 1982; 5: 35-6.
- Hortal M, Russi JC, Frosner G, Montano A, Méndez V, Gentile I. Prevalencia de Ac. contra hepatitis A y B en una muestra seleccionada de niños. *Arch Pediatr Uruguay* 1984; 55: 175-6.
- Kao HW, Aschavai M, Redeker AG. The persistence of hepatitis A IgM antibody after acute clinical hepatitis A. *Hepatology* 1984; 4: 933-6.
- Ministerio de Salud Pública del Uruguay. *Cifras Oficiales. Vigilancia en Salud Pública*. 2006. Disponible en: http://www.msp.gub.uy/noticia_632_1.html
- Montano A, Barañano R, Lageard B, Moratorio G, Dibarboure H, García A, *et al.* Prevalencia de hepatitis A en niños de 2 a 14 años y en población laboral de 18 a 49 años en Montevideo, Uruguay. *Rev Med Uruguay* 2001; 17: 84-98.
- Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 1266-71.
- Salmerón J, Gila A. Hepatitis vírica aguda. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97: 213-6.
- Smith PF, Grabau JC, Werzberger A, Gunn RA, Rolka HR, Kondracki SF, *et al.* The role of young children in a community-wide outbreak of hepatitis A. *Epidemiol Infect* 1997; 118: 243-52.
- Storch GA, Bodicky C, Parker M, Blecka LJ, Aach RD. Use of conventional and IgM-specific- radioimmunoassays for anti-hepatitis A antibody in an outbreak of hepatitis A. *Am J Med* 1982; 73: 663-8.