

Hepatitis A-anticuerpos IgM

IgM antibody to hepatitis A (IgM anti-HAV)

Código SCPC (Sociedad Colombiana de Patología Clínica): 58200. **Código CUPS (Codificación Única de Procedimientos en Salud):** 906218. **Sección:** Infecciosas. **Nivel de complejidad:** alto. **Metodología:** inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA). **Sinónimos:** HAVAb-IgM, HAV IgM.

Definición

El ensayo ARCHITECT HAVAb-IgM es un inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) para la detección cualitativa de anticuerpos IgM frente al virus de la hepatitis A (IgM anti-VHA) en suero y plasma humanos, útil en el diagnóstico de las infecciones agudas o recientes por el virus de la hepatitis A.

Espectro clínico de aplicación

El virus de la hepatitis A (VHA) tiene un genoma tipo ARN, pertenece a la familia Picornaviridae, género Hepatovirus, especie Hepatitis A virus, del cual se conoce un solo serotipo y es el agente causal de la hepatitis A, una de las infecciones de transmisión alimentaria más frecuentes, estrechamente asociada a la falta de agua potable, saneamiento deficiente y mala higiene personal. Los seres humanos son reservorios del virus de la hepatitis A y en raras ocasiones los chimpancés y otros primates no humanos.

La hepatitis A es una infección viral común en la población infantil, con frecuencia subclínica, que en ocasiones cursa con manifestaciones clínicas sugestivas del diagnóstico; sin embargo, la confirmación solo se puede realizar mediante pruebas de laboratorio. Esta enfermedad causa una elevada morbilidad en la población adulta y ocasionalmente puede llegar a tener consecuencias graves, como insuficiencia hepática aguda de evolución fatal. El virus de la hepatitis A persiste en el medio y puede resistir los procesos de producción de alimentos usados habitualmente para inactivar y controlar las bacterias patógenas.

La enfermedad como tal tiene consecuencias económicas y sociales graves, como la repercusión en los establecimientos de comidas contaminados por el virus y en la productividad local en general. En América Latina ocurren entre 1.500 y 2.000 casos de hepatitis fulminante, y es el virus de la hepatitis A el responsable del 70% de estos casos, con una mortalidad no menor del 70%.

La infección por el virus de la hepatitis A tiene un periodo de incubación de 15 a 50 días (promedio 30 días), un curso relativamente largo, por lo que son muy difíciles las medidas de control. Por lo general, el comienzo de los síntomas es agudo y clínicamente la enfermedad suele dividirse en dos fases:

- Fase preictérica: se caracteriza por fiebre de 38 °C a 40,5 °C, la cual es moderada y a menudo ausente en los niños, pero en los adolescentes y adultos puede durar hasta cinco días. El cuadro febril puede estar acompañado de cefalea, astenia (debilidad), vómito, dolor abdominal y eventualmente diarrea. En los niños la sintomatología en esta fase es de menor intensidad.
- Fase icterica: se presenta la ictericia, la fiebre cede y se puede exhibir coluria (orina de color intenso) y acolia (materia fecal blanca). En los adolescentes y adultos se exacerban los síntomas de la fase preictérica, especialmente el vómito.

El periodo de transmisibilidad ocurre durante la segunda mitad de la etapa de incubación y continúa algunos días después del inicio de la ictericia; esta fase coincide con el periodo de altos niveles séricos de aminotransferasas en los casos anictéricos. Los niños menores de siete años desempeñan un papel importante en la diseminación, en su mayoría por su curso asintomático. La duración de la enfermedad varía de una a dos semanas hasta varios meses (cinco a seis meses), con un restablecimiento completo sin secuelas y con un porcentaje bajo (8% a 10%) de recurrencias en la elevación de los niveles de las aminotransferasas.

La mortalidad atribuible a esta enfermedad es baja, con incremento gradual de la misma a medida que aumenta la edad de los casos. No existe riesgo de cronicidad ni de reinfección y se estima que un 15% de las personas infectadas tendrán un cuadro sintomático prolongado o una recaída en un periodo de seis a nueve meses.

El virus de la hepatitis A se transmite principalmente por:

- Vía fecal-oral: cuando una persona susceptible ingiere alimentos o agua contaminados con las heces de una persona infectada. Los brotes transmitidos por el agua, aunque infrecuentes, suelen estar relacionados con casos de contaminación por aguas residuales o de abastecimiento de agua insuficientemente tratada.
- Persona a persona: es frecuente cuando no se cuenta con medidas higiénicas adecuadas como el lavado de manos.
- Sexo anal u oral-anal.
- Transfusiones de sangre: aunque es rara puede ocurrir cuando el donador está en el periodo de incubación.

- Entre los usuarios de drogas intravenosas: debido a que la viremia puede persistir por varias semanas y el contagio se relaciona con la higiene deficiente y el uso compartido de agujas, jeringas, filtros y soluciones para mezclar medicamentos.

Entre los factores de riesgo de la hepatitis A se destacan: personas que nunca se han infectado, que no han sido vacunadas contra la hepatitis A, residentes en zonas con saneamientos deficientes, falta de agua salubre, uso de drogas inyectables, convivencia con una persona infectada, relaciones sexuales con una persona con infección aguda por el virus de la hepatitis A y los viajes a zonas de alta endemividad sin inmunización previa.

La distribución del virus de la hepatitis A es mundial y se presenta en forma esporádica y epidémica. En los países en desarrollo los adultos suelen ser inmunes y son raras las epidemias. En los lugares donde el saneamiento es deficiente la infección es común y aparece a más temprana edad. Las mejoras del saneamiento, la higiene personal y la vacuna contra la hepatitis A son las medidas más eficaces para combatir la enfermedad.

Según la Organización Mundial de la Salud la hepatitis A es una de las cuatro enfermedades infecciosas más prevalentes en el mundo. Cada año se registran cerca de cuatro millones de casos. No obstante, estos datos varían según las regiones, pues es una enfermedad estrechamente ligada al desarrollo y a la pobreza, si se tiene en cuenta que el virus de la hepatitis A se transmite por vía fecal-oral, es decir, por la ingesta de agua o alimentos contaminados con materia fecal.

Se pueden distinguir zonas geográficas de nivel elevado, intermedio o bajo de infección por el virus de la hepatitis A. La endemividad es baja en aquellos países con buenos servicios de saneamiento básico (agua potable, disposición de excretas y basuras), como Europa y Estados Unidos, y muy alta en África. La mayoría de los países de América Latina y el Caribe tienen una endemividad intermedia para la hepatitis A, incluyendo a Colombia, en el cual existen áreas de alta y baja endemividad, con mayor incidencia en población de 5 a 14 años, con un número elevado en los mayores de 15 años y una alta frecuencia de brotes y mayor número de muertes por falla hepática fulminante en este grupo de edad.

En Colombia, desde 2008, ha disminuido gradualmente la incidencia y la morbilidad (para 2012 fueron de 5.559 casos nuevos y 11,9 muertes x 100.000 habitantes). Los departamentos con mayor incidencia son Sucre, Bolívar, Atlántico, Magdalena, Meta, Putumayo, Huila y Cesar.

La hepatitis A puede tener consecuencias económicas y sociales graves en las comunidades; las personas pueden tardar semanas o meses en recuperarse y reanudar sus actividades laborales, escolares o cotidianas. Respecto a la inmunidad

frente a la hepatitis A, esta se adquiere permanentemente, durante toda la vida, a través de una única infección por el virus, de tal manera que una vez la persona se recupera nunca se infectará de nuevo. La inmunización confiere protección completa contra la infección.

La vacunación contra la hepatitis A debe formar parte de un plan integral de prevención y control de las hepatitis virales. La planificación de programas de inmunización en gran escala debe comprender evaluaciones económicas detenidas y prever métodos alternativos o adicionales de prevención, por ejemplo, mejoras del saneamiento y educación sanitaria para fomentar la higiene. En Colombia, el Ministerio de Salud y Protección Social introdujo la vacuna contra la hepatitis A en el esquema de vacunación del PAI (programa ampliado de inmunizaciones) a partir del primero de enero de 2013.

Aunque muchos países aplican la pauta de dos dosis de vacuna inactivada otros plantean utilizar una sola dosis de vacuna inactivada en sus calendarios de vacunación. Algunos países recomiendan también que se vacune a las personas con más riesgo de hepatitis A, entre ellas:

- Los viajeros a países en los que el virus es endémico
- Los hombres que tienen relaciones homosexuales
- Las personas con hepatopatía crónica (debido a su mayor riesgo de complicaciones graves en caso de infección con el virus de la hepatitis A)

La vacunación de control de brotes comunitarios es más eficaz en las comunidades pequeñas, cuando la campaña se inicia tempranamente y cuando se alcanza una alta cobertura en varios grupos de edad. Las actividades de vacunación deben complementarse con educación sanitaria tendente a mejorar el saneamiento, las prácticas de higiene y la inocuidad de los alimentos.

Por otro lado, no existe un tratamiento específico para la hepatitis A y su manejo es de soporte ambulatorio. Se recomienda que el paciente esté en reposo durante la fase aguda de la enfermedad, ya que por la inflamación del hígado puede aumentar la severidad de la enfermedad. Las personas con hepatitis aguda deben evitar el consumo de alcohol y cualquier sustancia que sea tóxica para el hígado, incluyendo el acetaminofén. También se debe tener en cuenta el equilibrio hidroelectrolítico y nutricional. El manejo médico es sintomático para el dolor, la fiebre y el malestar general.

Clínica y bioquímicamente la hepatitis A no se puede diferenciar de otras hepatitis, por lo que los anticuerpos detectados en las pruebas serológicas (IgM anti-VHA), una vez iniciado el cuadro febril y el malestar general, y que persisten por cuatro a seis meses, son necesarios para un diagnóstico definitivo.

La Organización Mundial de la Salud organiza el Día Mundial contra la Hepatitis el 28 de julio de todos los años, con el fin de acrecentar el conocimiento sobre las hepatitis víricas.

Fundamento

El ensayo ARCHITECT HAVAb-IgM es un inmunoanálisis de dos pasos que utiliza la tecnología de inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) con protocolos flexibles, conocida como Chemiflex®. En el primer paso se mezclan las micropartículas paramagnéticas recubiertas del virus de la hepatitis A (humano), la muestra prediluida y el diluyente del ensayo, para que los anticuerpos tipo IgM anti-VHA presentes en la muestra se unan a las micropartículas.

Luego de un lavado se da lugar al segundo paso, en el que se añade el conjugado de IgM de ratón antihumano marcado con acridinio, el cual se unirá a los anticuerpos IgM anti-VHA. Después de otro ciclo de lavado se añaden a la mezcla las soluciones preactivadora y activadora, que como resultado da una reacción quimioluminiscente que se mide en unidades relativas de luz (URL). Existe una relación directamente proporcional entre la cantidad de anticuerpos IgM anti-VHA presentes en la muestra y las URL detectadas por el sistema óptico ARCHITECT.

La presencia o ausencia de anticuerpos IgM anti-VHA en la muestra se determina comparando la señal quimioluminiscente de la reacción con la señal del punto de corte determinada a partir de una calibración activa. El sistema ARCHITECT calcula el punto de corte (CO) de las URL a partir del valor medio de las URL de tres réplicas para el calibrador 1 y almacena el resultado.

Control de calidad

El requisito del control de calidad recomendado para este ensayo es el análisis de una muestra única de los controles de diferente concentración cada 24 horas, cada día de su uso. En el Laboratorio Hematológico se realiza diariamente el corrido de dos controles, uno no reactivo y el otro reactivo, usando controles de primera opinión. También se procesa un control externo a través del Colegio Americano de Patólogos (CAP; del inglés, *College of American Pathologist*), con una periodicidad de tres veces al año.

Preparación del paciente y manejo de las muestras

Preparación del paciente

El paciente no requiere ninguna preparación previa.

Tipo de muestra

Los especímenes validados para este ensayo son:

- Suero humano recolectado en tubo seco o con separador de suero
- Plasma humano recolectado en tubos de EDTA de potasio, heparina de sodio, citrato de sodio, ACD, CPDA-1, CPD

Manejo y conservación de las muestras

Para obtener resultados óptimos antes de la centrifugación de la muestra se debe comprobar que la formación del coágulo se haya completado, con el fin de evitar la formación de fibrina, la cual altera el resultado.

Las muestras no se pueden diluir para el ensayo ARCHITECT HAVAb-IgM.

En caso de que las muestras presenten fibrina, eritrocitos o partículas en suspensión se deben centrifugar en un tubo independiente a una fuerza centrífuga relativa (FCR) mínima de 10.000 durante 10 minutos.

Las muestras congeladas se deben mezclar bien después de descongelarlas en un agitador tipo Vortex a baja velocidad.

Las muestras se pueden almacenar con o sin el coágulo o los eritrocitos a una temperatura entre 2 °C y 8 °C por un tiempo máximo de siete días; si se supera este tiempo se debe proceder a retirar el suero o plasma del coágulo, el separador de suero o los eritrocitos y almacenar a una temperatura igual o inferior a -10 °C.

Para el envío se recomienda que las muestras se retiren del coágulo, el separador de suero o los eritrocitos. Las muestras se deben transportar empaquetadas y etiquetadas según las normas vigentes que rigen el transporte de especímenes clínicos y sustancias infecciosas, a temperatura ambiente, entre 2 °C y 8 °C (con hielo) o a una temperatura igual o inferior a -10 °C (con hielo seco), sin sobrepasar los tiempos de almacenamiento permitidos.

Valores esperados

El sistema ARCHITECT HAVAb-IgM calcula los resultados con base en la relación de las URL de la muestra respecto a las URL del punto de corte (S/CO) para cada muestra y cada control, así:

$S/CO = \text{URL de la muestra} / \text{URL del punto de corte}$

Donde,

URL del punto de corte = valor medio de URL del calibrador $1 \times 0,375$

Teniendo en cuenta lo anterior, los valores de referencia para una muestra evaluada por este método son:

- No reactivo: menor que 0,80 S/CO
- Reactivo: mayor que 1,20 S/CO
- Zona gris: 0,80 a 1,20 S/CO

Interpretación de resultados

Los resultados se deben analizar en conjunto con la historia clínica, los resultados de otros análisis y las impresiones clínicas. Un resultado reactivo para anticuerpos IgM frente al virus de la hepatitis A confirma la infección aguda de hepatitis A, mientras que un resultado No reactivo indica que el paciente es negativo para la infección aguda por el virus de la hepatitis A. Entretanto, si se obtiene un resultado en zona gris se recomienda un estrecho seguimiento del paciente a intervalos aproximados de una semana, lo que permitirá distinguir entre el aumento en los niveles de anticuerpos IgM anti-VHA, asociado con una infección aguda, y el descenso o estabilidad de los niveles de estos anticuerpos, relacionados usualmente con la recuperación.

Interferentes-limitaciones

No se deben utilizar muestras inactivadas con calor, mezcladas, intensamente hemolizadas o con contaminación microbiana evidente.

No se recomienda someter las muestras a múltiples ciclos de congelación y descongelación.

Revisar si la muestra presenta burbujas antes del procesamiento; en ese caso, retirarlas con un aplicador sin algodón.

Las muestras centrifugadas que presenten una capa de lípidos en la parte superior deben ser transferidas a una copa de muestra o tubo secundario, teniendo cuidado de transferir solo la porción aclarada sin el material lipémico.

Las muestras de pacientes que reciben anticoagulantes o trombolíticos pueden presentar un mayor tiempo de coagulación. Si la muestra se centrifuga antes de que se forme el coágulo la presencia de fibrina puede causar resultados erróneos o errores de aspiración de la muestra.

A los pacientes tratados con heparina se les debe recolectar la muestra antes de la terapia ya que la presencia de fibrina altera los resultados.

Las muestras de pacientes con concentraciones elevadas de IgM, por ejemplo, en los pacientes con mieloma múltiple, pueden mostrar valores disminuidos al analizarlos con reactivos que contengan IgM antihumana.

Las muestras de pacientes que hayan recibido preparados a base de anticuerpos monoclonales de ratón, con fines diagnósticos o terapéuticos, pueden contener anticuerpos humanos antiratón (HAMA), lo que puede causar resultados falsamente elevados o disminuidos al analizarlas con ensayos que empleen anticuerpos monoclonales de ratón. Los reactivos del ARCHITECT HAVAb-IgM contienen un componente que reduce la reactividad de muestras para HAMA. Para determinar el estado del paciente puede ser necesaria la información clínica o diagnóstica adicional.

Los anticuerpos heterófilos del paciente pueden reaccionar con inmunoglobulinas del reactivo e interferir en los inmunoanálisis *in vitro*. Los pacientes en contacto con animales o productos con suero de origen animal pueden ser propensos a esta interferencia y dar valores anómalos. Para fines diagnósticos puede ser necesaria información adicional.

Si los resultados no se corresponden con los datos clínicos se recomienda realizar análisis adicionales para confirmar los resultados.

Para fines de diagnóstico, los resultados deben ser usados en conjunción con la historia del paciente y otros marcadores de hepatitis para el diagnóstico de infección aguda o crónica.

Bibliografía recomendada

Abbott laboratories. HAVAb-IgM. Wiesbaden, Alemania 2015.

Estados Unidos Mexicanos, Secretaría de Salud, Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud, Dirección General de Epidemiología. Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de las Hepatitis Virales. 2012. Disponible: http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/vig_epid_manuales/12_2012_Manual_HepVirales_1novt12.pdf. Consultado: abr 2016.

Organización Mundial de la Salud. Nota descriptiva N.º328: Hepatitis A. 2016. Disponible: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/es/>. Consultado: jul 2016.

República Argentina, Ministerio de Salud, Programa Nacional de Control de las Hepatitis Virales. Algoritmos para el diagnóstico de hepatitis virales. 2015. Disponible: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000684cnt-2015-03_algoritmos-hepatitis-2015.pdf. Consultado: abr 2016.

República de Colombia, Instituto Nacional de Salud. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública: hepatitis A. 2014. Disponible: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Protocolos%20SIVIGILA/PRO%20Hepatitis%20A.pdf>. Consultado: abr 2016.

República de Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social. Hepatitis A. 2012. Disponible: <https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Hepatitis%20A%20-%20Una%20enfermedad%20ligada%20a%20la%20pobreza%20y%20el%20subdesarrollo.pdf>. Consultado: abr 2016.