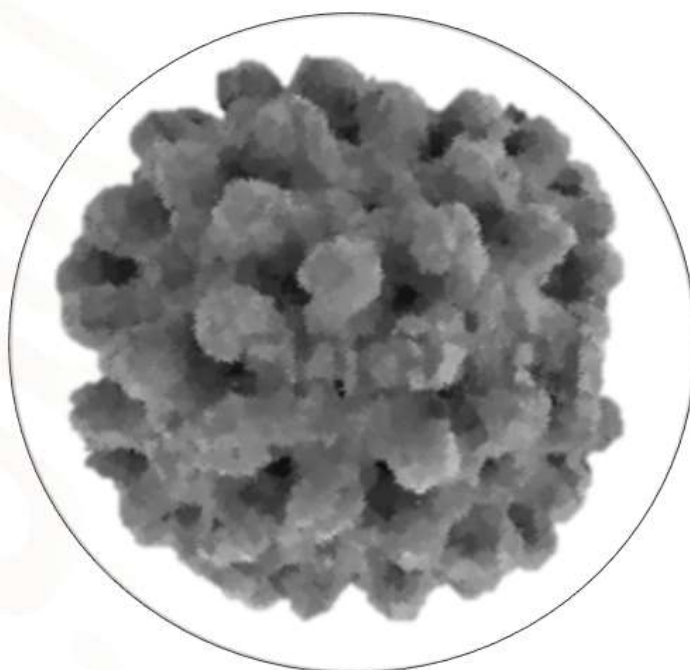




**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD

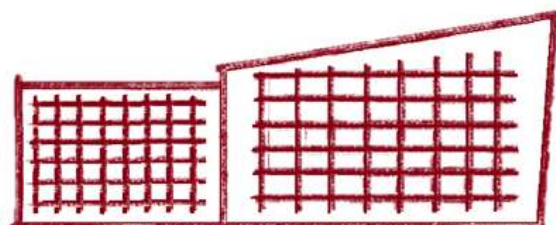
Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud  
Dirección General de Epidemiología

# Lineamientos para la Vigilancia por Laboratorio de Las Hepatitis Virales



**80**  
AÑOS  
Siendo Referencia Nacional en Salud Pública  
**INDRE**

**InDRE**



Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos  
"Dr. Manuel Martínez Báez"



# LINEAMIENTOS PARA LA VIGILANCIA POR LABORATORIO DE LAS HEPATITIS VIRALES

Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos  
“Dr. Manuel Martínez Báez”

PRIMERA EDICIÓN. 2015

HEPATITIS VIRALES-INDRE

ESTE DOCUMENTO FUE AVALADO POR LOS REPRESENTANTES DE LAS INSTITUCIONES QUE CONFORMAN EL GRUPO TÉCNICO INTERINSTITUCIONAL DEL COMITÉ NACIONAL PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA (CoNAVE) DURANTE 2015 Y ES ACTUALMENTE VIGENTE.

TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS CONFORME A LA LEY

© INDRE-SECRETARÍA DE SALUD

SE PERMITE LA REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL SI SE CITA LA FUENTE: "INSTITUTO DE DIAGNÓSTICO Y REFERENCIA EPIDEMIOLÓGICOS "DR. MANUEL MARTÍNEZ BÁEZ". LINEAMIENTOS PARA LA VIGILANCIA POR LABORATORIO DE LAS HEPATITIS VIRALES, INDRE. MÉXICO: SECRETARÍA DE SALUD; 2016"

COLECCIÓN PUBLICACIONES TÉCNICAS DEL INDRE

ISBN: EN PROCESO

INSTITUTO DE DIAGNÓSTICO Y REFERENCIA EPIDEMIOLÓGICOS "DR. MANUEL MARTÍNEZ BÁEZ"  
FRANCISCO P. MIRANDA 177, COL. LOMAS DE PLATEROS, D.T.. ÁLVARO OBREGÓN, C. P. 01480,  
CIUDAD DE MÉXICO.

LA EDICIÓN ESTUVO A CARGO DE: DR. JOSÉ ALBERTO DÍAZ QUIÑÓNEZ

EL DISEÑO ESTUVO A CARGO DE: DR. JUAN FRANCISCO ROMÁN PEDROZA, DR. HUGO MARTÍNEZ  
ROJANO Y LIC. BRENDA ESCOBEDO LÓPEZ

IMPRESO EN MÉXICO. *PRINTED IN MEXICO*

PARA DUDAS SOBRE EL CONTENIDO DE ESTE LINEAMIENTO PONERSE EN CONTACTO CON LA COORDINACIÓN DE LA RED NACIONAL DE LABORATORIOS DE SALUD PÚBLICA PARA LA VIGILANCIA DE LAS HEPATITIS VIRALES A TRAVÉS DEL CORREO: [ricardo.anguiano@salud.gob.mx](mailto:ricardo.anguiano@salud.gob.mx), [juan.roman@salud.gob.mx](mailto:juan.roman@salud.gob.mx) CON EL ASUNTO: REVISIÓN DE LINEAMIENTOS

# SECRETARÍA DE SALUD

## **Dr. Jorge Alcocer Varela**

SECRETARIO DE SALUD

## **Dra. Asa Cristina Laurell**

SUBSECRETARIA DE INTEGRACIÓN Y DESARROLLO DEL SECTOR SALUD

## **Dr. Hugo López-Gatell Ramírez**

SUBSECRETARIO DE PREVENCIÓN Y PROMOCIÓN DE LA SALUD

## **Dr. José Luis Alomía Zegarra**

DIRECTOR GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA

INSTITUTO DE DIAGNÓSTICO Y REFERENCIA EPIDEMIOLÓGICOS  
"DR. MANUEL MARTÍNEZ BÁEZ"  
INDRE

**Biól. Irma López Martínez**

DIRECTORA DE DIAGNÓSTICO Y REFERENCIA

**Mtra. Lucía Hernández Rivas**

DIRECTORA DE SERVICIOS Y APOYO TÉCNICO

**Lic. Adriana Castro Cabrera**

SUBDIRECTORA DE OPERACIÓN

**Biól. Norma Angélica Montes Colima**

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE BACTERIOLOGÍA

**Mtra. Dalia Viviana Vallejo Jauffred**

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA MOLECULAR Y VALIDACIÓN DE TÉCNICAS

**Mtra. Judith Estévez Ramírez**

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE CONTROL DE MUESTRAS Y SERVICIOS

**Mtro. Hiram Olivera Díaz**

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENFERMEDADES EMERGENTES Y URGENCIAS

**Dra. Clara Gorodezky Lauferman**

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA

**Mtra. Mónica Salas García**

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE VIROLOGÍA

**Dra. Gabriela Meneses Ruiz**

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PARASITOLOGÍA

## GRUPO DE TRABAJO

**QFB. RICARDO JOSÉ ANGUIANO MORENO**

JEFA DEL LABORATORIO DE HEPATITIS VIRALES

COORDINADORA DE LA RED NACIONAL DE LABORATORIOS DE SALUD PÚBLICA PARA LA  
VIGILANCIA DE LAS HEPATITIS VIRALES

**BIOL. IRMA LÓPEZ MARTÍNEZ**

DIRECTORA DE DIAGNÓSTICO Y REFERENCIA

**DR. JOSÉ ALBERTO DÍAZ QUIÑONEZ**

**QFB. ROBERTO VÁZQUEZ CAMPUZANO**

**DR. HUGO MARTÍNEZ ROJANO**

# CONTENIDO

CONTENIDO	7
INTRODUCCIÓN	8
ANTECEDENTES	12
Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública	12
Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública para la Vigilancia de las Hepatitis Virales	12
MARCO LEGAL	14
DEFINICIONES OPERACIONALES	16
OBJETIVOS	17
Objetivo General	17
Objetivos Específicos	17
RED NACIONAL DE LABORATORIOS DE SALUD PÚBLICA PARA LA VIGILANCIA DE LAS HEPATITIS VIRALES	18
Organización de la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública para la Vigilancia de las Hepatitis virales	18
FUNCIONES DE LOS INTEGRANTES DE LA RED NACIONAL DE LABORATORIOS DE SALUD PÚBLICA PARA LA VIGILANCIA DE LAS HEPATITIS VIRALES	20
Funciones de los laboratorios a nivel local o jurisdiccional	20
Funciones de los Laboratorios Estatales de Salud Pública	20
Funciones del Laboratorio Nacional de Referencia	21
TOMA, MANEJO Y ENVÍO DE MUESTRA	22
Toma de muestra	23
Conservación	23
Envío y transporte	23
Criterios de aceptación y rechazo	24



ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO	25
CALIDAD EN EL SERVICIO DIAGNÓSTICO	32
PROGRAMA DE EVALUACIÓN EXTERNA DEL DESEMPEÑO	33
CRITERIOS PARA LA LIBERACIÓN DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN LA RED NACIONAL DE LABORATORIOS PARA LA VIGILANCIA DE LAS HEPATITIS VIRALES	36
BANCO DE MATERIAL BIOLÓGICO EN EL InDRE	36
BIBLIOGRAFÍA	37
ANEXOS	40
Anexo I: Bioseguridad en el Laboratorio	40
Anexo II: Técnicas de Diagnóstico	41
Anexo III: Características clínicas	52
Anexo IV: Características de los equipos comerciales para hepatitis	60

## INTRODUCCIÓN

La hepatitis es la inflamación del hígado y puede tener diversos orígenes. El diagnóstico diferencial de esta inflamación incluye una gran variedad de

posibilidades, por ejemplo, la exposición a toxinas, el uso de medicamentos, la enfermedad vascular, el consumo de alcohol, los problemas metabólicos e inmunológicos y por supuesto las infecciones virales.

Inicialmente se reconocieron dos tipos de hepatitis: infecciosa y sérica, las que posteriormente fueron denominadas como hepatitis A y hepatitis B, respectivamente. Con el advenimiento de nuevos métodos de diagnóstico se han descubierto nuevos virus que se nombran con las letras del alfabeto. (Cuadro 1)

Existen dos grandes grupos de virus que pueden producir hepatitis. En el primero de ellos se encuentran aquellos que la originan únicamente como consecuencia de su diseminación en el organismo: Coxsackie, parainfluenza, Epstein Barr, Reovirus, Citomegalovirus, Rubéola, Dengue, Varicela-Zóster, Fiebre amarilla, Lassa, Sarampión y Herpes simple, entre otros.

El segundo grupo está formado por virus que tienen como blanco el hepatocito y que son considerados como virus hepatotrópicos. Hasta la fecha se han descrito una gran variedad de estos, cuya clasificación se muestra en el cuadro 1.

A partir de 1990 se empieza a tener acceso a la información que reporta el Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica (SUIVE) de la Secretaría de salud de México. De 1990 a 1999 se informó un total de 217,513 casos de hepatitis virales en el país, de las cuales 85.3% corresponden a VHA, 3.7 a VHB y 11.0% no cuentan con diagnóstico preciso. El VHC se empezó a informar desde el año 2000, del 2000 al 2007 se registró un total de 192,588 casos de hepatitis, de los cuales 79% corresponden a HVA, 3.3% a VHB, 6% a VHC y 11.7% a hepatitis sin agente etiológico conocido. Estas cifras muestran que en los últimos 23 años la hepatitis A ha disminuido modestamente en el país, no así el número de casos de VHB. De acuerdo con la información proporcionada el número de casos detectados de VHC es mayor que el de VHB. La infección por VHE no se registra por la Secretaría de salud y se observa cerca de 12% de casos de hepatitis de etiología desconocida.

Cuando la información reportada por el SUIVE se analiza por grupo de edad, se observa una distribución diferencial asociada a una determinada infección viral. De esta manera, la infección por el VHA se detecta principalmente en niños, mientras que el VHC se diagnostica en una mayor proporción en adultos entre 40 a 50 años. Asimismo, a pesar de la vacunación en recién nacidos

contra el VHB a partir de 2000, se observa una ventana sin cobertura entre los adolescentes y adultos en edades sexualmente activas, que coinciden con la prevalencia del VHB en estos grupos de edad y que son susceptibles de infectarse. Las hepatitis sin diagnóstico y clasificadas hasta la fecha como otras se detectan por lo general en niños y adolescentes y en menor proporción en adultos jóvenes.

El propósito del presente documento es establecer los lineamientos de laboratorio para la vigilancia epidemiológica de las hepatitis virales que permitan la obtención de información epidemiológica oportuna y de calidad para la implementación de acciones de prevención y control.

Cuadro 1. Clasificación de virus hepatotrópicos

Virus	Familia/Género	Vía de transmisión	Características
Hepatitis tipo A (VHA)	<i>Picornaviridae</i> <i>Heparnavirus</i>	Oro-fecal, sexual (oro-anal)	Simetría icosaédrica, genoma de ARN de cadena sencilla y polaridad positiva, desnudo, distribución mundial, un solo tipo antigénico
Hepatitis tipo B (VHB)	<i>Hepadnaviridae</i> <i>Heparnavirus</i>	Parenteral, sexual, sanguínea, perinatal, percutánea	Simetría icosaédrica, genoma de ADN doble cadena, envuelto, distribución mundial, 6 subtipos diferentes
Hepatitis tipo C (VHC)	<i>Flaviviridae</i> <i>Hepacavirus</i>	Parenteral, sanguínea, perinatal, sexual, percutánea	Simetría icosaédrica, genoma de ARN de cadena sencilla y polaridad positiva, envuelto, distribución mundial, 6 subtipos
Hepatitis tipo D (VHD)	Satélite	Parenteral, sexual, sanguínea, perinatal, percutánea	Esférico, 35-37 nm de diámetro, genoma de ARN circular de cadena sencilla, virus defectuoso que para infectar requiere una envoltura de HbsAg, distribución mundial, un solo tipo antigénico
Hepatitis tipo E (VHE)	<i>Caliciviridae</i>	Oro-fecal, sexual (oro-anal)	Esférico con espículas y proyecciones, 27-34 nm de diámetro, genoma de ARN de cadena sencilla 7.5 Kb
Hepatitis tipo F (VHF)	No clasificado	Parenteral, sexual, sanguínea	No se tiene información concluyente
Hepatitis tipo G (VHG)	<i>Paramixoviridae</i>	Parenteral, sexual, sanguínea	Simetría helicoidal, ARN de cadena sencilla, polaridad negativa, envuelto
Hepatitis GVB-C	<i>Flaviviridae</i>	Parenteral, sexual, sanguínea	Simetría icosaédrica, genoma de ARN de cadena sencilla y polaridad positiva, envuelto, distribución mundial
Alfatorquevirus	<i>Anelloviridae</i>	Se desconoce	Simetría icosaédrica, 30-23 nm de diámetro, ADN de cadena sencilla polaridad positiva
Betatorquevirus	<i>Anelloviridae</i>	Se desconoce	Simetría icosaédrica, 30-23 nm de diámetro, ADN de cadena sencilla polaridad positiva
Gamatorquevirus	<i>Anelloviridae</i>	Se desconoce	Simetría icosaédrica, 30-23 nm de diámetro, ADN de cadena sencilla polaridad positiva

ARN = Ácido ribonucleico

ADN = Ácido desoxirribonucleico

## ANTECEDENTES

### Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública

La Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública (RNLSP) es el conjunto de laboratorios con objetivos específicos que permiten unificar métodos de diagnóstico, criterios de interpretación de resultados, transferencia tecnológica, generación de conocimiento y formación de recursos humanos que garanticen procedimientos técnico-administrativos que produzcan información de laboratorio útil para la vigilancia epidemiológica y la operación de los programas preventivos.

Es el soporte técnico-científico útil para la vigilancia epidemiológica, genera información de calidad para la toma oportuna de decisiones, a través de la confirmación mediante estudios de laboratorio en muestras biológicas.

La RNLSP está integrada por el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos “Dr. Manuel Martínez Báez” (InDRE) como órgano rector de la red, los Laboratorios Estatales de Salud Pública (LESP) y los Laboratorios de Apoyo a la Vigilancia Epidemiológica (LAVE). Se encuentra estructurada en tres niveles: nacional, estatal y local o sus equivalentes para otras instituciones. El nivel nacional está representado por el InDRE como Laboratorio Nacional de Referencia (LNR).

Tiene fundamento legal en el reglamento Interior de la Secretaría de Salud y la Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-2012, para la vigilancia epidemiológica y se encuentra definida en los Criterios de Operación para la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública Componente Vigilancia Epidemiológica.

En la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública se cuenta con el diagnóstico de Hepatitis virales

### Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública para la Vigilancia de las Hepatitis Virales

El Laboratorio de Enfermedades de Transmisión Sexual fue creado en 1985 dentro del entonces Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales (ISET) como respuesta del InDRE y la Secretaría de Salud a la necesidad de crear un laboratorio dedicado al diagnóstico y control de las enfermedades de

transmisión sexual (ETS). Inicialmente el laboratorio solo realizaba el diagnóstico para algunas de las ETS clásicas como sífilis y gonorrea. En 1987, debido a la epidemia causada por la infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), se incluyeron los métodos de diagnóstico presuntivo y confirmatorio para este virus. En 1989 se inició con el diagnóstico serológico de hepatitis A, B y C.

Posteriormente, en 1997, el Laboratorio de Enfermedades de Transmisión Sexual del InDRE se convirtió en el Departamento de VIH y otras Infecciones de Transmisión Sexual, conformado por cuatro Laboratorios (VIH, Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) Bacterianas, ITS Virales y Hepatitis Virales) que fungen como laboratorios nacionales de referencia, los cuales llevan a cabo la confirmación de los diagnósticos realizados por los LESP o por laboratorios estatales pertenecientes a hospitales o clínicas, servicios coordinados de salud, centros estatales de la transfusión sanguínea, centros de salud en el D.F. y otras dependencias (Instituto Mexicano del Seguro Social, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado, Secretaría de la Defensa Nacional, Secretaría de Marina, Petróleos Mexicanos, etc.).

Al inicio de 1999 se anexaron los laboratorios de carga viral para VIH, Protozoosis y un laboratorio de nivel de bioseguridad 3 al Departamento.

En el 2004 con base en las necesidades epidemiológicas del país, el área cambió de nombre y se convirtió en el Departamento de Enfermedades Emergentes y Urgencias, con la incorporación del Laboratorio de Citopatología, el laboratorio de Virus Hemorrágicos, el Laboratorio de Apoyo a Urgencias y Desastres y la Coordinación de los Laboratorios de Nivel 3 de Bioseguridad en apoyo a la liberación intencional de agentes biológicos.

El Laboratorio de Hepatitis Virales ha ofrecido a los LESP cursos de capacitación, capacitaciones en servicio, supervisiones y asesorías, también ha proporcionado información referente al desempeño de estuches de diagnóstico para la determinación de anticuerpos tipo IgM para hepatitis A, antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg), anticuerpos tipo IgM contra el “core” de hepatitis B (anti-HBc), anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B (anti-HBs) y anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (anti-VHC), además de apoyar el análisis de muestras en caso de desabasto en alguno de estos laboratorios.

En la actualidad el Departamento de Enfermedades Emergentes y Urgencias está integrado por el Laboratorio de Carga Viral, el Laboratorio de Diagnóstico de Patógenos Especiales, el Laboratorio de Hepatitis Virales, el Laboratorio de Infecciones de Transmisión Sexual, el Laboratorio de VIH y el Laboratorio de Elaboración de Paneles y Evaluación del Desempeño.

## MARCO LEGAL

### Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos

- Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos. Artículo 4. Diario Oficial de la Federación 05/02/1917, Última Reforma D.O.F. 15/02/2012.

### Leyes

- Ley General de Salud, México. Nueva Ley publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984. Última reforma publicada D.O.F. 07/06/2012.
- Ley Federal de Responsabilidades Administrativas de los Servidores Públicos. D.O.F. 13/03/2012. Última reforma en D.O.F. 28/05/2009
- DECRETO por el que se expide la Ley General del Sistema Nacional Anticorrupción; la Ley General de Responsabilidades Administrativas, y la Ley Orgánica del Tribunal Federal de Justicia Administrativa. D.O.F. 18/07/2016.
- DECRETO por el que se expide la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados. D.O.F. 13/12/2016

### Reglamentos

- Reglamento Interior de la Secretaría de Salud. México. Publicado en el Diario Oficial de la Federación el 19 de enero de 2004. Última reforma publicada en el D.O.F del 10/01/2011.
- Reglamento Sanitario Internacional (2005) 2da edición. Ginebra Suiza 2008. Organización Mundial de la Salud.

### Normas Oficiales Mexicanas

- Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-2012, Para la vigilancia epidemiológica, D.O.F. 18/02/ 2013.
- Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA3-2011. Para la organización y funcionamiento de los laboratorios clínicos. D.O.F. 27/03/2012
- Norma Oficial Mexicana NOM-035-SSA3-2012. En materia de información en salud
- Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos. D.O.F. 26/10/2012.
- Norma Oficial Mexicana NOM-052-SEMARNAT-2005, que establece las características, el procedimiento de identificación, clasificación y los listados de los residuos peligrosos. D.O.F. 22/10/1993; Modificación D.O.F. 23/06/2006.
- Norma Oficial Mexicana NOM-018-STPS-2015, Sistema armonizado para la identificación y comunicación de peligros y riesgos por sustancias químicas peligrosas en los centros de trabajo. D.O.F. 09/10/2015
- Norma Oficial Mexicana NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002, Protección ambiental- Salud ambiental-Residuos peligrosos biológico-infecciosos-Clasificación y especificaciones de manejo. D.O.F. 14/09/2005

## Planes y Programas

- Plan Nacional de Desarrollo 2013-2018. Diario Oficial de la Federación, D.O.F. 20/05/2013.
- Secretaría de Salud. Programa Sectorial de Salud 2013-2018. Diario Oficial de la Federación DOF: 12/12/2013.
- Secretaría de Salud. Programa de Acción Específico 2013-2018. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, primera edición 2014.
- Centro Nacional para la Prevención y Control de Enfermedades. Programa de Acción Específico: Prevención y Control de la Hepatitis C, 2013-2018. México: Secretaría de Salud; 2013.

## Lineamientos y Manuales

- Dirección General de Epidemiología. Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de las hepatitis virales; DGAE. México: Secretaría de Salud; 2012.



- Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos “Dr. Manuel Martínez Báez. Criterios de Operación para la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública Componente Vigilancia Epidemiológica; InDRE. México: Secretaría de Salud; 2015.
- Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos “Dr. Manuel Martínez Báez”. Lineamientos para programas de evaluación externa del desempeño de la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública; InDRE. México: Secretaría de Salud; 2015.
- Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos “Dr. Manuel Martínez Báez”. Lineamientos para la Gestión del Riesgo Biológico; InDRE. México: Secretaría de Salud; 2015.
- Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos, “Dr. Manuel Martínez Báez”. Lineamientos para el reconocimiento a la competencia técnica de los laboratorios que apoyan a la vigilancia epidemiológica; InDRE. México: Secretaría de Salud; 2015.
- Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos “Dr. Manuel Martínez Báez”. Manual para la toma, envío y recepción de muestras para diagnóstico, InDRE. México: Secretaría de Salud; InDRE. México: Secretaría de Salud; 2015

## DEFINICIONES OPERACIONALES

**Para Carga viral:** La carga viral es la cuantificación del virus que se encuentra en el plasma o la cuantificación del ARN o ADN viral que existe en una muestra. El método empleado consiste en técnicas de biología molecular, usando la reacción en cadena de la polimerasa en punto final o en tiempo real.

**Competencia técnica:** Concepto que establece si un laboratorio tiene los recursos (personal con habilidades y con los conocimientos suficientes y necesarios, el ambiente con las instalaciones y el equipo requerido, el control de calidad y los procedimientos) para emprender el trabajo y producir resultados técnicamente válidos.

**Marco analítico básico de la RNLSP:** Listado de estudios o determinaciones a las que se debe someter una muestra biológica, sustentado en referencias y normas nacionales o internacionales vigentes o bien con soporte técnico de validación definido por el LNR. Constituye el catálogo de pruebas que de

manera obligatoria debe realizar cada laboratorio estatal de Salud Pública, y este se define por consenso de todos los laboratorios de la RNLSP para ser validado consensado y en el CONAVE.

**Vigilancia epidemiológica:** Es un método observacional basado en un registro continuo para el seguimiento del estatus sanitario o de factores de riesgo en una población definida y particularmente para detectar la aparición de procesos patológicos y estudiar su evolución en el tiempo y en el espacio.

## OBJETIVOS

### Objetivo General

Establecer los procedimientos para la coordinación de las actividades de diagnóstico, referencia, control de calidad y manejo adecuado de la información generada por los laboratorios de la RNLSP, en apoyo a la Vigilancia Epidemiológica de las hepatitis virales.

### Objetivos Específicos

- Establecer los lineamientos para la toma y procesamiento de muestras de laboratorio para hepatitis viral.
- Identificar los diferentes serotipos de hepatitis viral en México.
- Realizar la vigilancia epidemiológica por componente laboratorio de hepatitis viral en México.
- Fortalecer a la Red de Laboratorios que efectúan la vigilancia epidemiológica de hepatitis viral.

### Ámbito de aplicación

El presente documento aplica a todos los laboratorios que forman parte de la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública para la Vigilancia de las Hepatitis virales.

# RED NACIONAL DE LABORATORIOS DE SALUD PÚBLICA PARA LA VIGILANCIA DE LAS HEPATITIS VIRALES

La coordinación de la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública (RNLSP) es una responsabilidad del InDRE que interacciona con los LESP, éstos a su vez, son los enlaces funcionales entre los laboratorios del nivel local y el de nivel federal. Los laboratorios de apoyo al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SiNaVE) se deben coordinar con los de la RNLSP en el nivel correspondiente.

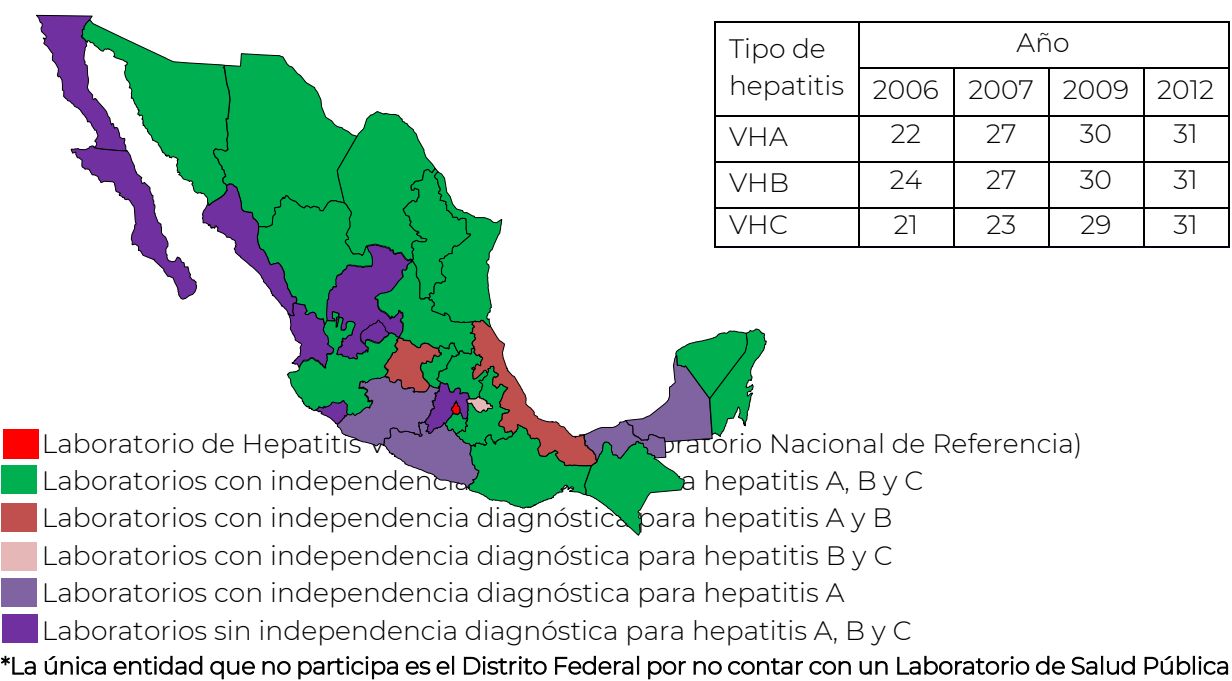


Figura. 1. Laboratorios que realizan la determinación de hepatitis virales

## Organización de la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública para la Vigilancia de las Hepatitis virales

La organización de la Red está constituida por tres niveles: nacional, estatal y local. El nacional está representado por el InDRE; el estatal por los LESP, de los cuales debe haber al menos uno por cada entidad federativa; y, el local está integrado por los laboratorios ubicados en centros de salud, hospitales y cabeceras jurisdiccionales. En cada entidad puede haber tantos laboratorios

locales como sean necesarios para resolver las necesidades de diagnóstico en apoyo a la vigilancia epidemiológica y a las actividades de salud pública. Los laboratorios de nivel local apoyan el diagnóstico de enfermedades de importancia epidemiológica y se integran en redes específicas de diagnóstico.

En 2004 se realizó un análisis de la capacidad diagnóstica y de infraestructura de los miembros de la Red mediante el envío de un cuestionario de datos básicos, lo que permitió identificar la capacidad instalada en cada LESP.

Con los resultados de este cuestionario se ratificó que la capacidad de la Red ha aumentado. En el año 2004 la cobertura del algoritmo diagnóstico de hepatitis viral era del 48.4%, en la actualidad la cobertura es del 97% en todos los LESP que conforman la Red. Todos tienen la capacidad de realizar el diagnóstico de hepatitis A y el 100% de ellos efectúa pruebas para hepatitis B y C, también la realización de pruebas moleculares para hepatitis ha aumentado en algunos LESP (Michoacán, Coahuila, Hidalgo y Tamaulipas, entre otros). Actualmente el InDRE cuenta con la capacidad para la realización de cargas virales para hepatitis B y C.

Las metodologías utilizadas en los laboratorios de la Red son homogéneas, para VHA el 100% de ellos utilizan reactivos evaluados por el InDRE, para VHB el 6.5% utiliza reactivos no evaluados por el InDRE y el 13% de los LESP utilizan reactivos no evaluados en el caso de VHC. Lo anterior permite conocer el desempeño y funcionamiento de los laboratorios así como la trazabilidad de los resultados.

El trabajo desarrollado por la Red ha permitido identificar las siguientes fortalezas:

- Capacidad diagnóstica para hepatitis B y C en el 100% de los laboratorios de la Red y del 97% para Hepatitis A.
- Control de calidad mediante el envío de paneles para la evaluación del desempeño.
- Concordancias superiores al 90% en 30 de los 31 laboratorios que conforman la Red.
- Existencia de normas y guías nacionales e internacionales que favorecen la homogeneidad en la aplicación de los métodos.

- Muy buena calidad de la mayoría de los reactivos existentes en el mercado, utilizados por la Red para el diagnóstico de hepatitis.
- Capacitación y actualización continua del personal que realiza el diagnóstico.
- Participación del InDRE en programas internacionales para la evaluación del desempeño.

## **FUNCIONES DE LOS INTEGRANTES DE LA RED NACIONAL DE LABORATORIOS DE SALUD PÚBLICA PARA LA VIGILANCIA DE LAS HEPATITIS VIRALES**

Las funciones de la red de laboratorios de diagnóstico deben responder a los propósitos de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades infecciosas y otras de interés en salud pública.

### **Funciones de los laboratorios a nivel local o jurisdiccional**

- Realizar las pruebas mínimas para diagnóstico de hepatitis que requieren únicamente equipo básico de laboratorio (pruebas rápidas).
- Referir muestras séricas al LESP de la entidad para el control de calidad y para la realización de las pruebas de diagnóstico

### **Funciones de los Laboratorios Estatales de Salud Pública**

- Participar en las actividades de vigilancia epidemiológica mediante la realización de pruebas de diagnóstico con estuches comerciales verificados por el InDRE.
- Proporcionar a otras instituciones de salud los formatos y lineamientos establecidos por el InDRE para la toma y envío de muestras al LESP, con la finalidad de garantizar la calidad y cantidad de muestras que ingresan a la RNLSP.
- Referir muestras al InDRE para la realización de pruebas generales, especializadas y de referencia, así como para control de calidad.

- Referir al InDRE, en cantidad suficiente, el 100% de muestras positivas y el 10% de muestras negativas para control de calidad (ver Manual Caminando a la Excelencia) y conformación del Banco de Sueros.
- Proporcionar supervisión y asesoría a los niveles locales.
- Promover la utilización adecuada de las pruebas de diagnóstico y la interpretación de los resultados mediante la capacitación y actualización del personal estatal en el curso anual del InDRE que es impartido por el Departamento de Enfermedades Emergentes y Urgencias
- Asegurar la estabilidad y confiabilidad de los diagnósticos de hepatitis mediante la implementación de un programa de control de calidad, así como con su participación en el panel de evaluación que el InDRE envía de manera semestral.
- Capacitar a los integrantes de la Red Estatal de Laboratorios para el diagnóstico de hepatitis virales.
- Elaborar y llevar a cabo los programas operativos y de control de calidad en los laboratorios locales para el diagnóstico de Hepatitis.
- Elaborar y actualizar los manuales técnicos referentes al diagnóstico y temas relacionados (bioseguridad, manejo de residuos peligrosos biológico-infecciosos, etc.) para uso en el ámbito estatal y local.

### **Funciones del Laboratorio Nacional de Referencia**

El Laboratorio de Hepatitis virales del InDRE, como el LNR, es el órgano normativo para el diagnóstico de las hepatitis virales en México y tiene las siguientes funciones:

- Realizar el diagnóstico de hepatitis, mediante métodos de calidad conocida, para aquellos laboratorios que no cuentan con infraestructura, reactivos y/o insumos.
- Realizar control de calidad en el diagnóstico serológico, apoyado a nivel estatal por los LESP. El control de calidad se realizará en el 100% de las muestras biológicas positivas y en el 10% de las negativas de aquellos laboratorios que no cuentan con independencia diagnóstica.
- Capacitar al personal de los LESP e instituciones del sector salud que lo requieran, en cuanto a las diferentes técnicas utilizadas para el diagnóstico de hepatitis, de acuerdo con el nivel que tienen dentro de la Red.

- Aplicar el Programas de Evaluación Externa del Desempeño (PEED) para hepatitis mediante el envío semestral de paneles de evaluación.
- Participar en el curso teórico-práctico anual del Departamento de Enfermedades Emergentes y Urgencias.
- Participar en la Evaluación Externa de la Calidad en Serología Infecciosa (EVECSI), que es el PEED específico para hepatitis.
- Coordinar la Red Nacional de Laboratorios para la Vigilancia Epidemiológica de Hepatitis Virales (tipos A, B y C).
- Realizar métodos confirmatorios como referencia a las muestras que envíen con resultados previos que lo requieran.
- Capacitar a todo el personal que solicite entrenamiento teórico práctico en los métodos empleados para el diagnóstico de hepatitis virales.
- Realizar la captura y emisión de resultados del laboratorio.
- Suministrar información a la RNLSP de reactivos y equipos diagnósticos altamente especializados, previa evaluación de su eficacia.
- Mantener actualizadas las técnicas de diagnóstico de las enfermedades infecciosas y unificar criterios y conceptos de análisis e interpretación diagnóstica.
- Mantener en la RNLSP un programa permanente de actualización en el manejo e interpretación de metodología del laboratorio.

## TOMA, MANEJO Y ENVÍO DE MUESTRA

Para su correcta identificación es imprescindible que cada tubo de muestra este rotulado en forma completa con los siguientes datos:

- Clave de la muestra o nombre del paciente
- Fecha de extracción de la muestra
- Edad, género, factores de riesgo (si existen), entidad, localidad, signos y síntomas pertinentes (resumen de la historia clínica)

Consultar en las especificaciones en el *Manual para Toma, Envío y Recepción de Muestras para Diagnóstico* del InDRE

**Cuadro 2. Características de las muestras para diagnóstico de hepatitis virales en la**

## RNLSP-Hep

Hepatitis	
Tipo de muestra	Suero o plasma
Nº de muestras y cantidad	Una muestra $\geq 1.0$ mL de suero o plasma
Momento de recolección	Al momento de la sospecha, en condiciones de ayuno
Contenedor primario	Tubo de plástico herméticamente cerrado y rotulado
Conservación	Conservar de 2 a 8 °C en refrigeración
Transporte	Enviar con refrigerante en triple embalaje
Observación	Referir al laboratorio correspondiente

### Precauciones universales

Todas las muestras para diagnóstico, confirmación o investigación en eventos de interés en salud pública serán consideradas potencialmente infecciosas, por lo que siempre se deben seguir las medidas de prevención de riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos, así como las recomendaciones del Manual de bioseguridad en el laboratorio de la Organización Mundial de la Salud (Ginebra, 2005).

Una muestra biológicamente adecuada se define como la muestra representativa del sitio de la lesión a investigar, en cantidad suficiente, colocada en un envase adecuado y limpio, identificada, conservada y transportada correctamente.

### Toma de muestra

El procedimiento para la toma de muestra sanguínea está descrito en la OMS/SIGN: Carpeta de material sobre seguridad de las inyecciones y los procedimientos conexos. Organización Mundial de la Salud, 2011; así como en las directrices de la OMS sobre la extracción de sangre: las mejores prácticas en la flebotomía (WHO *guidelines on drawing blood: best practices in phlebotomy*. Organización Mundial de la Salud, 2010).

### Conservación

Conservar de 2 a 8 °C en refrigeración

### Envío y transporte



El envío debe realizarse de acuerdo con lo descrito en el *Manual para la Toma, Envío y Recepción de Muestras para Diagnóstico* del InDRE

### **Criterios de aceptación y rechazo**

La muestra de suero o plasma en volumen apropiado (mínimo de 1.0 mL) deberá estar acompañada del formato REMU-F-12, del resumen de la historia clínica y de la solicitud del estudio correspondiente.

1. La falta de alguno de estos documentos causará rechazo.
2. La muestra no deberá estar contaminada o contener alguna sustancia que interfiera con las pruebas y ocasione un resultado erróneo. Si sucede, será rechazada de manera definitiva y se notificará al usuario.
3. En casos especiales, si la muestra no cumple con los criterios de calidad biológica pero el usuario considera que es de alto valor deberá notificarlo al Laboratorio de Hepatitis Virales por escrito, en la solicitud o formato, y aceptar que el resultado deberá ser interpretado con cautela. El laboratorio del InDRE quedará libre de toda responsabilidad legal.
4. Las muestras para control de calidad deberán estar acompañadas de los resultados obtenidos en el LESP, además de los valores de densidad óptica y de corte, así como de los datos del método utilizado.

### **Muestras de alto valor**

Es aquella que se recibe en el laboratorio y que no cumple con alguno de los criterios de aceptación pero que por las características de evolución del paciente se considera una muestra de alto valor epidemiológico.

Cuando el laboratorio opta por procesar la muestra de alto valor se debe asegurar que en el informe de resultados se indique la naturaleza del problema y se especifique que se requiere precaución cuando se interprete el resultado.

## ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de las Hepatitis virales se describen en las figura 2 a 10 los algoritmos de diagnóstico, control de calidad en la RNLSP-Hep

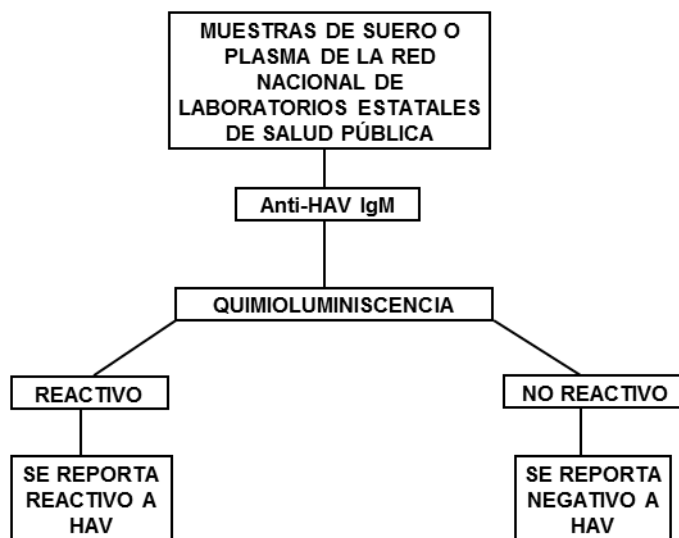


Figura. 2. Algoritmo para el diagnóstico serológico del virus de la hepatitis A (IgM anti-VHA), clave tabulador: 1A6521001

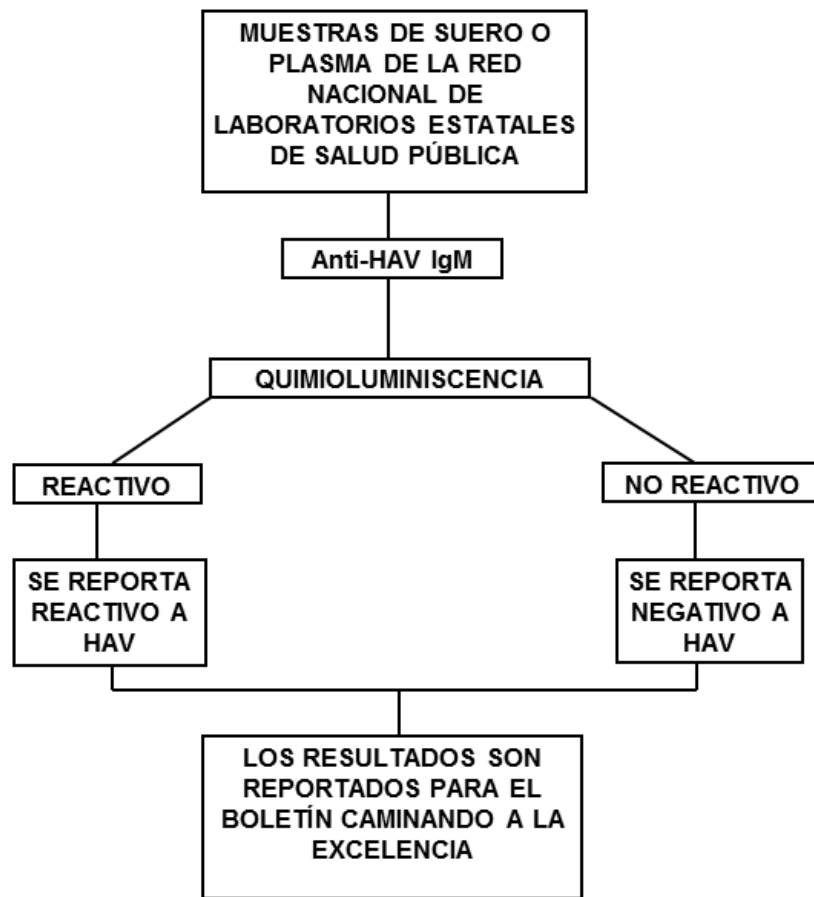


Figura 3. Algoritmo para el control de calidad del diagnóstico serológico del virus de la hepatitis A (IgM anti-HAV), clave tabulador: 1A6521001.

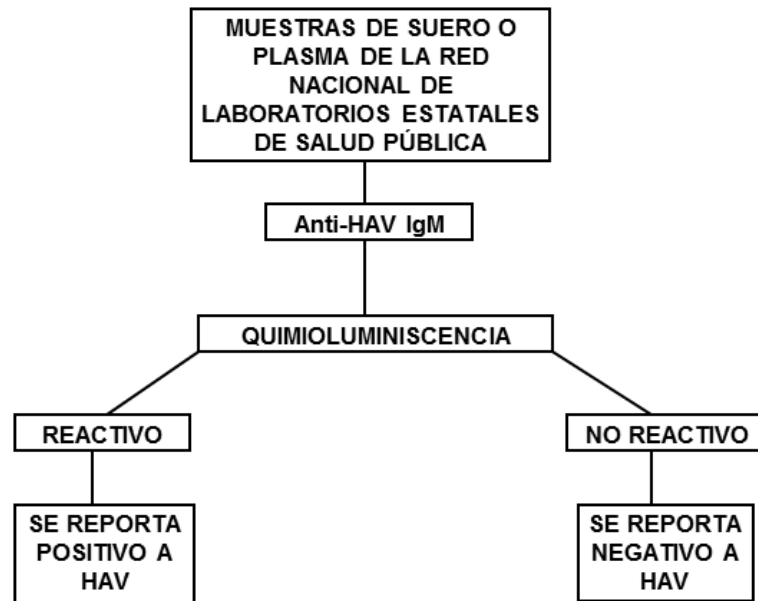


Figura 4. Algoritmo para la referencia del diagnóstico serológico del virus de la hepatitis A (IgM anti-HAV), clave tabulador: 1A6521001.

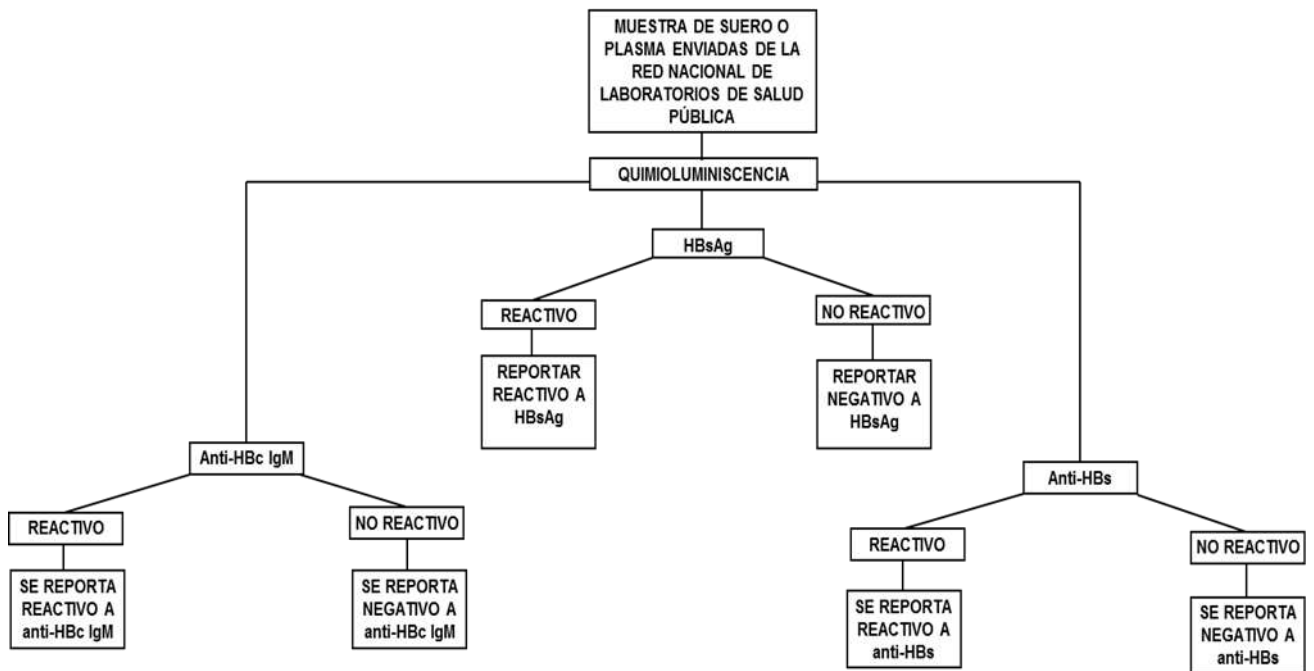


Figura 5. Algoritmo para el perfil de diagnóstico serológico de la hepatitis B (HBsAg, anti-HBc IgM y anti-HBs), clave tabulador: 1A6522001.

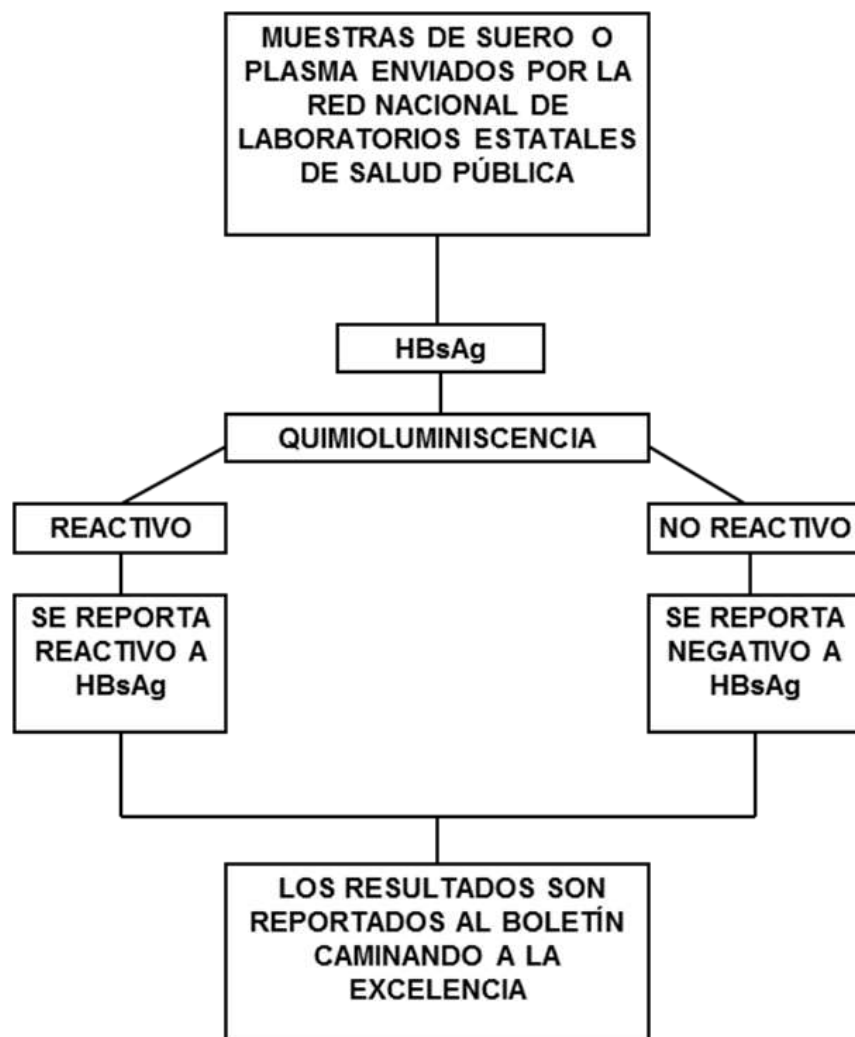


Figura 6. Algoritmo para el control de calidad del diagnóstico serológico de la hepatitis B (HBsAg), clave tabulador: 1A6522001.

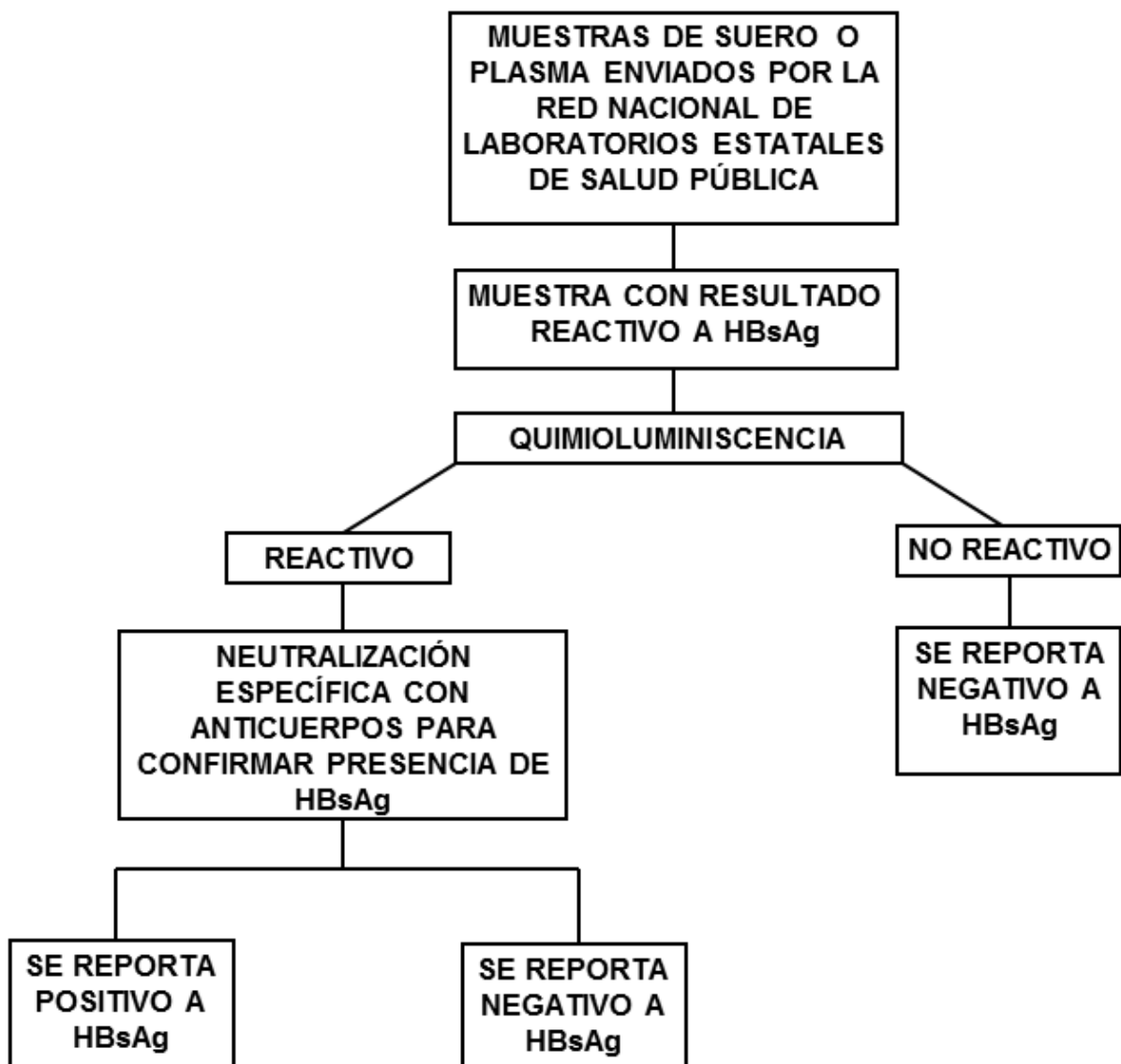


Figura 7. Algoritmo para la referencia del diagnóstico serológico de la hepatitis B (HBsAg), clave tabulador: 1A6522002

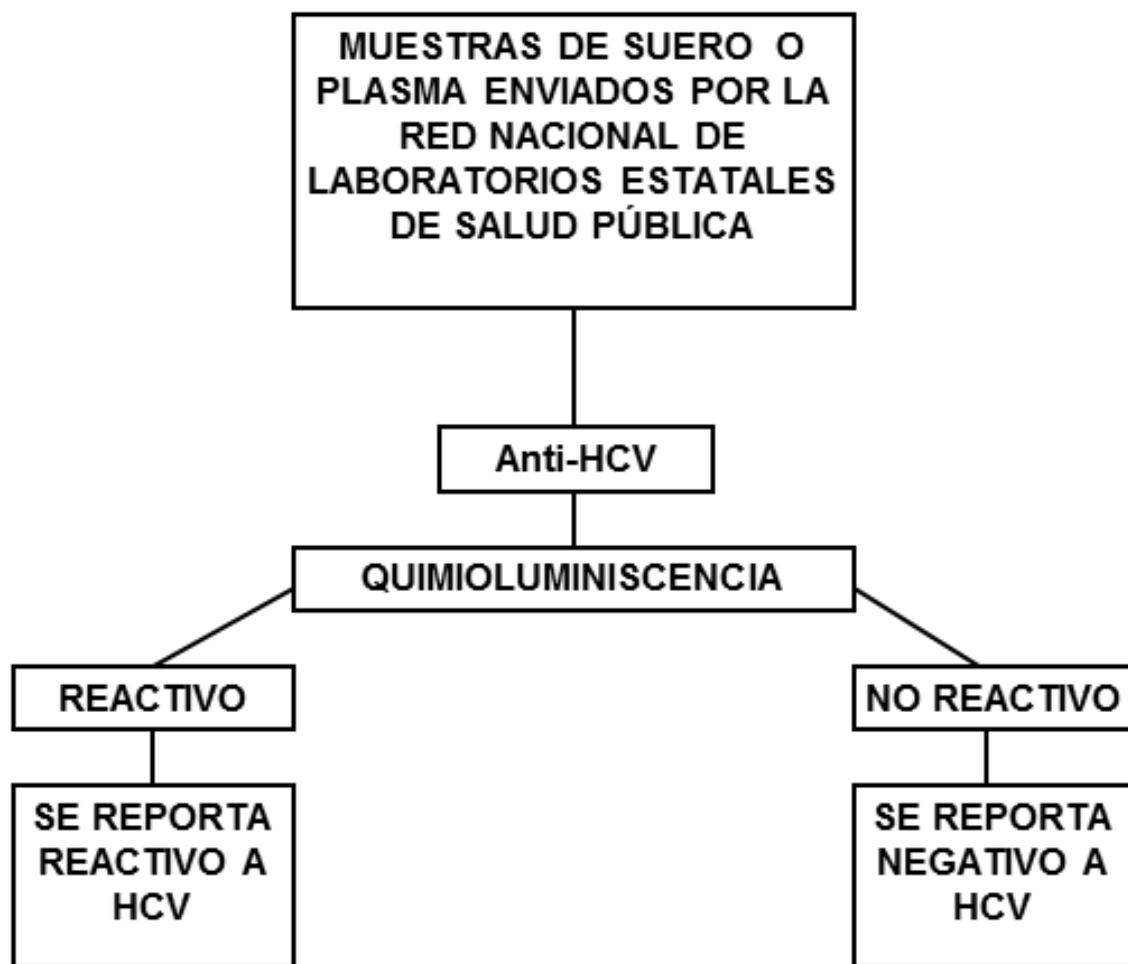


Figura 8. Algoritmo para el diagnóstico serológico del virus de la hepatitis C (anti-HCV), clave tabulador: 1A6523001.



Figura 9. Algoritmo para el control de calidad del diagnóstico serológico del virus de la hepatitis C (anti-HCV), clave tabulador: 1A6523001.



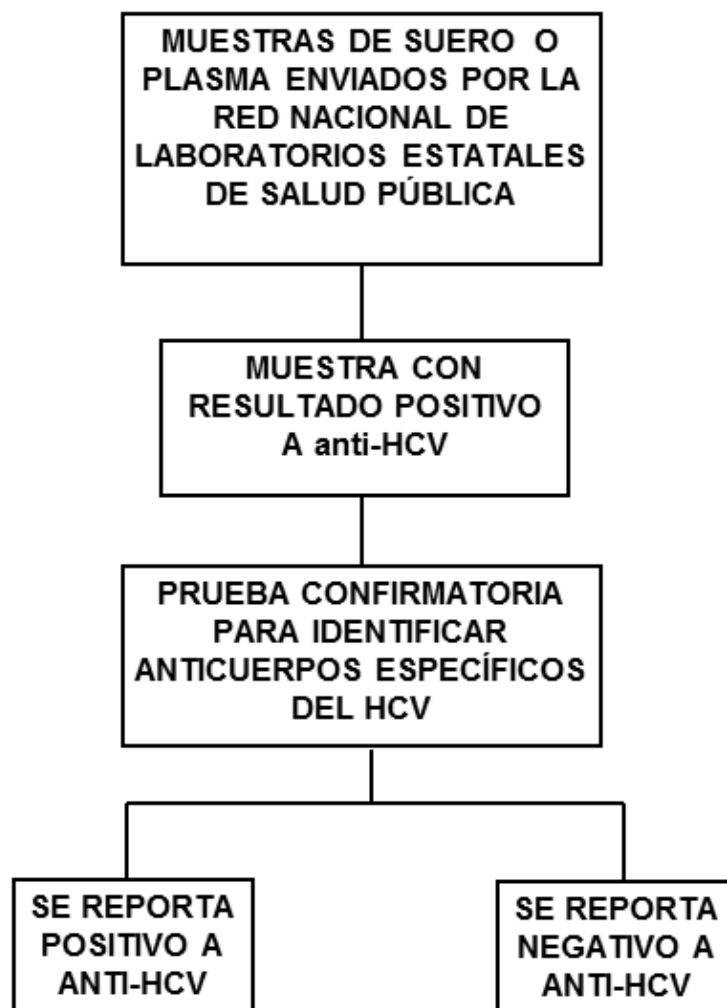


Figura 10. Algoritmo para la referencia del diagnóstico serológico del virus de la hepatitis C (anti-HCV).

## CALIDAD EN EL SERVICIO DIAGNÓSTICO

De acuerdo con la *NOM-035-SSA3-2012, En materia de información en salud*, el contar con información oportuna y de calidad permite coadyuvar a la planeación del Sistema Nacional de Salud para reforzar las acciones de atención a los problemas sanitarios y factores que condicionen y causen daño a la salud.

Para cumplir con los estándares de calidad en la RNLSP-Hep es indispensable apegarse a los *Criterios de Operación para la Red Nacional de*

*Laboratorios de Salud Pública Componente Vigilancia Epidemiológica*, implementar y mantener un Sistema de Gestión de la Calidad en apego a los requisitos de las normas ISO (*International Organization for Standardization*) 9001:2015 *Sistemas de Gestión de la Calidad* e ISO 15189:2015 *Requisitos de la calidad y competencia*.

Además, alinearse a los requisitos establecidos en el *Manual Caminando a la Excelencia*, los criterios de liberación de pruebas diagnósticas y cumplir con los indicadores de calidad en el servicio diagnóstico establecidos para la RNLSP-Hep

El tiempo máximo para el reporte de resultados hasta finalizar con el algoritmo diagnóstico depende del servicio solicitado:

- Para control de calidad son 8 días hábiles.
- Para el diagnóstico son 10 días hábiles.
- Para referencia son 9 días hábiles.

Los estándares de servicio se han establecido con base en la capacidad instalada, equipamiento y personal con el que cuenta el Laboratorio de Hepatitis Virales y no son aplicables a toda la red. Cada miembro de la RNLSP deberá establecer sus propios estándares de servicio.

## PROGRAMA DE EVALUACIÓN EXTERNA DEL DESEMPEÑO

El InDRE genera información de orden nacional y es la institución rectora de la RNLSP en materia de diagnóstico, investigación y desarrollo tecnológico para la vigilancia epidemiológica.

En este sentido, uno de los principales compromisos tanto del InDRE como de la RNLSP es generar información confiable y oportuna para la toma de decisiones en apoyo de la vigilancia epidemiológica y para orientar los Programas Nacionales de Salud, en apego a la normativa vigente y las buenas prácticas de laboratorio.

En 1999 el InDRE dio inicio a un programa de control de calidad para los diagnósticos serológicos en el que la red debe enviar el 100% de las muestras positivas y el 10% de las muestras negativas. En el 2002 la RNLSP se incorporó al Programa Caminando a la Excelencia para evaluar el desempeño de las

entidades federativas respecto a los programas prioritarios de la salud y fomentar su desarrollo. En el año 2003 inició el programa de evaluación del desempeño a través de paneles de eficiencia. En el 2008 se otorgó la liberación diagnóstica a los laboratorios estatales que cumplieron con el desempeño requerido.

El algoritmo diagnóstico de hepatitis virales está habilitado y liberado en 30 laboratorios de la Red Nacional. (Figura 11)



Figura. 11. Elaboración del panel para la evaluación externa del desempeño

### Preparación del panel de evaluación externa del desempeño

El Laboratorio de Elaboración de Paneles y Evaluación del Desempeño se encarga de producir y embalar el panel de sueros en condiciones óptimas para su envío. El panel de sueros se elabora con procedimientos estandarizados. Consiste de cinco muestras reactivas y no reactivas para los siguientes

marcadores: anticuerpos tipo IgM anti-VHA, antígeno de superficie de la hepatitis B, HBsAg y anticuerpos totales contra el virus de la hepatitis C. Los sueros se caracterizan con las pruebas de los algoritmos diagnósticos del InDRE, utilizando estuches comerciales disponibles en el mercado nacional, evaluados por el InDRE.

### Envío del panel de evaluación

La Coordinación de la RNLSP se encarga de la logística de envío y seguimiento de los paneles a los laboratorios participantes. El envío del primer panel se realizará en el mes de marzo; el segundo, en el mes de octubre:

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC
Envío del primer panel a los Laboratorios Estatales*			XX									
Recepción de resultados del primer panel en el InDRE				XX								
Envío de resultados a la RNLSP					XX							
Envío del segundo panel a los Laboratorios Estatales										XX		
Recepción de resultados del segundo panel en el InDRE											XX	
Envío de resultados a la RNLSP												XX
Curso de capacitación									XX			

Nota: En caso de que algún día sea no hábil/no laborable, la actividad se realizará el siguiente día hábil/laborable.

### Informe de resultados del panel de evaluación

Los resultados serán expresados en porcentaje de concordancia en el que se identificarán resultados falsos positivos y falsos negativos, con un análisis de las posibles causas, cuando sea pertinente. La evaluación del panel se realiza de acuerdo con lo descrito en los Lineamientos para los Programas de Evaluación Externa del Desempeño de la RNLSP.

El jefe del departamento elaborará los reportes de resultados y los hará llegar a los participantes debidamente rubricados. Se deberá mantener la confidencialidad de los laboratorios participantes mediante el envío personalizado de resultados.

El informe final para la red de hepatitis virales será enviado en la fecha estipulada en el programa de trabajo enviado por la coordinación de la RNLSP, por vía electrónica al correo anotado en el formato de resultados.

Se entregará un listado de reactivos evaluados por el InDRE de manera anual a los laboratorios de la red de hepatitis virales durante las reuniones regionales y nacional.

### CRITERIOS PARA LA LIBERACIÓN DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN LA RED NACIONAL DE LABORATORIOS PARA LA VIGILANCIA DE LAS HEPATITIS VIRALES

Los LESP obtendrán la liberación del diagnóstico cuando de manera consecutiva obtengan resultados satisfactorios en seis paneles de evaluación. El resultado se considera satisfactorio cuando el LESP o cualquiera de los laboratorios participantes obtienen concordancias iguales o mayores a 90%. Se califica y se otorga la liberación de manera individual para cada uno de los tipos de hepatitis viral. La liberación finalmente se otorga cuando el LESP lo solicita al QFB. Roberto Vázquez Campuzano, Jefe del Departamento de Enfermedades Emergentes y Urgencias.

### BANCO DE MATERIAL BIOLÓGICO EN EL InDRE

Con el propósito de contar con material biológico que servirá para la elaboración de paneles para la evaluación externa del desempeño, para la obtención de controles de trabajo y para la evaluación de nuevas técnicas de

diagnóstico, todos los LESP que cuentan con independencia diagnóstica deberán hacer el envío de los sueros al InDRE de:

- 20% de muestras positivas y 20% de muestras negativas de acuerdo con lo informado en el Sistema de Información en Salud (SIS).

El envío de estas muestras deberá realizarse siguiendo los lineamientos descritos en el manual REMU-MA-01. No deberán enviarse muestras contaminadas, lipémicas o hemolizadas. El volumen mínimo será de 1000 microlitros (µL). Es necesario indicar en el oficio de envío que se trata de material biológico para banco de muestras de hepatitis virales. Las muestras deberán estar acompañadas de los resultados obtenidos, valores de densidad óptica y de corte, así como de los datos del método utilizado.

La recepción de estas muestras no obliga al InDRE a emitir un resultado para las mismas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mario Rizzetto. Review. Hepatitis D: Thirty years after. *Journal of Hepatology*, May 2009; 50(5):1043-1050.
2. Ding-Shinn Chen. Hepatitis B vaccination: The key towards elimination and eradication of hepatitis B. *Journal of Hepatology* April 2009; 50(4): 805-816.
3. Reddy KR, Nelson DR, Zeuzem S. Ribavirin: Current role in the optimal clinical management of chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology*, Feb 2009; 50(2):402-411.
4. Sklan EH, Charuworn P, Pang PS, Glenn JS. Mechanisms of HCV survival in the host. *Nature Reviews 2009, Gastroenterology and Hepatology* 6 (4), pp. 217-227.
5. Barriga AG, Arumir EC, Mercado GF, Molina FX. Marcadores serológicos de hepatitis viral (A, B, C). *Rev Mex Patol Clin* 2008; 55 (3): 143-148.
6. Koy Parada. An Introduction to Chronic Hepatitis B. Serie de diapositivas bien ilustradas e información puntual. Bristol-Myers- Squibb.
7. Santantonio T, Wiegand J, Tilman Gerlach J. Review. Acute hepatitis C: Current status and remaining challenges. *Journal of Hepatology*, Oct 2008; 49(4): 625-633.

8. Valdespino JL, Conde-González CJ, Olaiz-Fernández G, Palma O, Kershenobich D, Sepúlveda J. Seroprevalencia de la hepatitis C en adultos de México: ¿un problema de salud pública emergente? *Salud Pública Mex* 2007; 49 (S3):395-403.
9. White EF, Garfein RS, Brouwer KC, Lozada R, et al. Prevalence of hepatitis C virus and HIV infection among injection drug users in two Mexican cities bordering the U.S. *Salud Pública Mex* 2007; Vol. 49(3):165-172.
10. Barba EJR. Hepatitis G. ¿Es realmente una amenaza? *Rev Mex Patol Clin* 2006; 53(4): 209-228.
11. Viral Hepatitis. CDC Última revisión Julio 22, 2008. Última modificación Julio 24, 2009.
12. Pichardo-Martínez MJ, Malagón-Martínez A, Sánchez-Zepeda L, Novelo-Garza B, Guerra-Márquez A. Seguimiento epidemiológico a donadores de sangre con hepatitis viral C. *Rev Med IMSS* 2006; 44 (Supl 2): 63-66.
13. Hepatitis B and Hepatitis B vaccine. CDC, 2007. Diapositivas. Generalidades y vacunas.
14. Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Effect of hepatitis B immunization in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, Feb 2006; 332: 328 - 336.
15. Campos RH, Mbayed VA, Pineiro y Leone FG. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Latin America. *J Clin Virol*; Dec 2005, 34 (Supl 2):S8-S13.
16. Juan Cristina. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus in the Latin American region. *J Clin Virol*, Dec 2005; 34(Supl 2):S1-S7.
17. Fabien Zoulim. Antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Antiviral Research*, Sept 2006; 71(2-3):206-215.
18. Nature Insight: Hepatitis C. Suplemento de la revista dedicado a hepatitis de origen viral. Aug 2005; 436(7053):929-978.
19. Griffin DW, Donaldson KA, Paul JH, Rose JB. Pathogenic human viruses in coastal waters. *Clin Microbiol Rev*. 2003 Jan; 16(1):129-43.
20. PAC Infecto-1. Hepatitis. Programa de Actualización Continua en Infectología. Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología. 1ª ed. Ed. Intersistemas 1998.
21. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. World Health Organization 2014.
22. Testing for HCV Infection: An Update of Guidance for Clinicians and Laboratories. *MMWR*, May 2013, 62(18):362-365.

23. Miller MJ, et al. Guidelines for safe work practices in human and animal medical diagnostic laboratories. MMWR Surveill Summ. 6; 61:1-102; 2012.
24. Guidelines for Biosafety Laboratory Competency. MMWR. Supplement / Vol. 60; 2011.
25. World Health Organization. Guidance on regulations for the Transport of Infectious Substances 2013-2014; Geneva: WHO Press; 2012.
26. Chosewood C & Wilson DE. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories – 5th ed. CDC-NIH; 2009.
27. European Committee for Standardization. CWA 15793:2011 Laboratory biorisk management standard. Brussels: CEN; 2011.
28. World Health Organization. Laboratory Biosafety Manual – 3rd ed. Geneva: WHO Press; 2004



# ANEXOS

## Anexo I: Bioseguridad en el Laboratorio

Los 3 tipos de Hepatitis viral (A, B y C) comparten las mismas características de bioseguridad para su manejo dentro del laboratorio, por lo que se deben tomar en cuenta las siguientes consideraciones:

- **Clasificación del Grupo de Riesgo:** Grupo de riesgo 2.
- **Requisitos de Contención:** Instalaciones de Bioseguridad Nivel 2, equipo y prácticas operacionales para trabajar con materiales potencialmente infecciosos, animales y cultivos. Todos los procedimientos que puedan producir aerosoles o involucrar altas concentraciones o grandes volúmenes deben ser realizados en una Cabina de Bioseguridad. El uso de agujas y jeringas u otros objetos punzocortantes debe ser estrictamente limitado.
- **Equipo de Protección Personal:** Bata de algodón o desechable, googles o careta, guantes, cubrebocas y calzado cerrado.

## Anexo II: Técnicas de Diagnóstico

El diagnóstico se realiza en suero o plasma del paciente (aditivos no interferentes EDTA, heparina, citratos), el cual se obtiene de una muestra de sangre periférica por venopunción [aproximadamente 5 mililitros]. La muestra, suero o plasma, debe mantenerse siempre en refrigeración (2-8 °C) desde su obtención hasta la llegada al laboratorio. La muestra deberá estar acompañada con el Formato Único de Envío de Muestras (REMU-F-12) debidamente completado, sin datos alterados o sobrescritos, indicar la gravedad del paciente si es necesario. Las muestras que no cumplan con los requisitos establecidos en el Manual para la Toma, Envío y Recepción de Muestras para el Diagnóstico serán rechazadas.

### *Hepatitis A*

El diagnóstico de la infección por este virus se realiza mediante la determinación de anticuerpos tipo IgM. La determinación de anticuerpos tipo IgG carece de valor diagnóstico debido a que la prevalencia de la enfermedad, de acuerdo con datos de la Encuesta Nacional de Salud, es de 98.9%.

Los laboratorios de la RNLSP utilizan formato de ELISA: fácil, rápido, susceptible de automatización, que permite un mayor volumen de ensayos por corrida y la obtención de resultados de manera oportuna. Esta técnica se basa en la identificación de los anticuerpos de la clase IgM, que se encuentran en el suero y plasma de individuos infectados con el virus de la hepatitis tipo A. Los métodos utilizados tienen reportadas sensibilidades y especificidades mayores a 99%. No es necesario confirmar el resultado positivo, ya que las técnicas son altamente específicas.

En la RNLSP se utilizan, indistintamente, siete estuches diferentes para el diagnóstico de VHA. (Figura 18).



**Figura. 18. Equipos de diagnóstico utilizados por la RNLSP para el diagnóstico de VHA\*.**

*\* Fuente: PEED VIH/ITS 2012*

El algoritmo de diagnóstico del Laboratorio de Hepatitis Virales del InDRE utiliza un sistema de inmunodiagnóstico por quimioluminiscencia. Se trata de una técnica de captura de tipo anticuerpo, que implica la dilución de la muestra y la reacción simultánea de la IgM humana en la muestra diluida con anticuerpo biotinilado monoclonal de ratón anti-IgM humano. El complejo inmune es capturado por la estreptavidina presente en los pocillos. Los materiales no fijados se eliminan mediante lavados. A continuación, el anticuerpo monoclonal de ratón anti-HAV IgM marcado con peroxidasa de rábano (HRP), que ha formado un complejo con el antígeno HAV inactivado (conjugado), es capturado por la IgM específica anti-HAV fijada a los pocillos. Los materiales no fijados se eliminan mediante lavados. El conjugado de HRP (peroxidasa de rábano picante) fijado se mide por una reacción luminiscente. Se añade a los pocillos substratos luminogénicos que contienen un reactivo (derivado del luminol y una sal perácida) y un agente de transferencia de electrones. La HRP en el conjugado fijado cataliza la oxidación del derivado del luminol y produce luz. El agente de transferencia de electrones (una acetanilida sustituida) incrementa el nivel de luz producido y prolonga su emisión. Las señales lumínicas son leídas por el Sistema Vitros. La cantidad de conjugado HRP fijado es directamente proporcional a la concentración de anti-HAV IgM presente.

Los resultados son calculados automáticamente por el sistema:

$$\text{Resultado} = \frac{\text{Señal de la muestra en ensayo}}{\text{Señal en el punto de corte (valor límite)}}$$

- Resultado  $\geq 1.20$  indica una muestra reactiva y la posible presencia de anti-HAV IgM.
- Resultado  $< 0.80$  indica una muestra no reactiva, negativa para anti-HAV IgM.
- Resultado  $\geq 0.80$  y  $< 1.20$  indica una muestra dudosa, zona gris o límite.

Un resultado negativo indica que la anti-HAV IgM no se ha detectado a concentraciones que se correlacionan con una infección viral por hepatitis A aguda o reciente. Un resultado reactivo se correlaciona con una infección de hepatitis A aguda o reciente. Las muestras dudosas en la prueba Vitros anti-HAV IgM deberán volver a ensayarse por duplicado para verificar su estado. Antes de volver a ensayarlas, la muestra deberá centrifugarse para garantizar que esté libre de células, restos de células o fibrina.

Si, al repetir los ensayos, los resultados son  $\leq 0.80$  en ambas repeticiones, se considerará que la muestra es negativa. Si, los resultados son  $\geq 1.20$  en ambas repeticiones, se considerará que la muestra es reactiva. En caso de resultados repetidamente dudosos (0.81 – 1.19), se recomienda analizar muestras de seguimiento.

### ***Hepatitis B***

El diagnóstico de la infección por este virus se realiza mediante la determinación de tres diferentes marcadores serológicos: antígeno de superficie B (HBsAg), anticuerpos tipo IgM contra el antígeno “core” (anti-HBc) y anticuerpos contra el antígeno de superficie (antiHBs). Para el control de calidad solo se considera el HBsAg.

En general, los laboratorios de la RNLSP utilizan ensayos inmunoenzimáticos o quimioluminiscentes que permiten un mayor volumen de muestras por corrida y la obtención de resultados de manera oportuna. Estas técnicas se basan en la identificación de antígeno o anticuerpos de la clase IgM e IgG, que se encuentran en el suero y plasma de individuos infectados con el VHB. Los métodos utilizados tienen reportadas sensibilidades y especificidades mayores al 99%. Para determinar la presencia del HBsAg se recomienda confirmar el resultado positivo con una prueba de neutralización.

En la RNLSP se utilizan, indistintamente, siete estuches diferentes para el diagnóstico de VHB. (Figura 19).

Reactivos utilizados para HBsAg

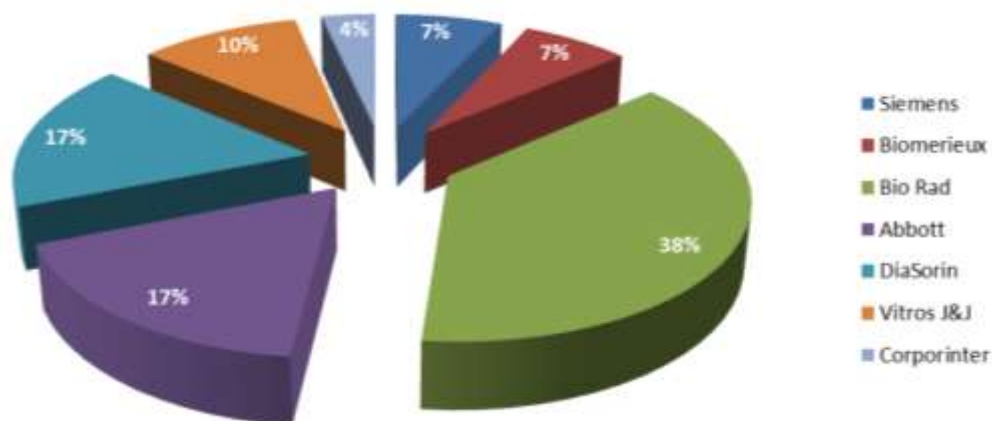


Figura. 19. Equipos de diagnóstico utilizados por la RNLSP para el diagnóstico de HBsAg.\*

\* Fuente: PEED VIH/ITS 2012

Actualmente, el algoritmo de diagnóstico del Laboratorio de Hepatitis Virales del InDRE utiliza dos ensayos quimioluminiscentes:

1) Técnica inmunométrica que implica la reacción simultanea del HBsAg presente en la muestra con un anticuerpo monoclonal de ratón anti-HBs en el recubrimiento de los pocillos y un anticuerpo monoclonal de ratón anti-HBs marcado con peroxidasa de rábano picante (HRP) en el conjugado. El conjugado no fijado se elimina mediante lavados. El conjugado HRP fijado se determina mediante una reacción luminiscente. Se añade a los pocillos un reactivo que contiene sustratos luminógenicos (un derivado luminol y una sal perácido) y un agente de transferencia de electrones. La HRP en el conjugado fijado cataliza la oxidación del derivado de luminol y produce luz. El agente de transferencia de electrones (una acetanilida sustituida) incrementa el nivel de luz producido y prolonga su emisión. Las señales luminosas son leídas por el sistema. La cantidad de conjugado HRP fijado es directamente proporcional a la concentración de HBsAg presente.

Los resultados son calculados automáticamente por el sistema:

$$\text{Resultado} = \frac{\text{Señal de la muestra en ensayo}}{\text{Señal en el punto de corte (valor límite)}}$$

- Resultado  $\geq 1.00$  indica una muestra reactiva y la posible presencia de HBsAg.

- Resultado <0.90 indica una muestra no reactiva, negativa para HBsAg.
- Resultado  $\geq 0.90$  y <1.00 indica una muestra dudosa, zona gris o límite.

Las muestras dudosas o reactivas deberán volver a ensayarse por duplicado para verificar su estado. Antes de volver a ensayarlas, la muestra deberá centrifugarse para garantizar que esté libre de células, restos de células o fibrina. Si, al repetir los ensayos, los resultados son <0.90 en ambas repeticiones, se considerará que la muestra es negativa. Si, el resultado de las repeticiones es  $\geq 1.00$  deberá considerarse reactiva para HBsAg. En caso de resultados repetidamente dudosos, se recomienda analizar muestras de seguimiento.

2) Ensayo inmunoenzimático de un paso (“sándwich”). La muestra pura es agregada a un recipiente de reacción en presencia de un diluyente de muestra. Partículas paramagnéticas recubiertas con anticuerpos monoclonales de antígenos específicos se añaden a la mezcla, seguido de un conjugado de fosfatasa alcalina recombinante acoplado a otro anticuerpo monoclonal HBsAg-específico (los anticuerpos monoclonales HBsAg-específicos fueron seleccionados por su capacidad de reconocer los diferentes subtipos y mutantes HBsAg).

Durante la incubación, el HBsAg presente en la muestra es capturado tanto por la fase sólida y el conjugado. Después de la incubación en el recipiente de reacción, los materiales unidos a la fase sólida son capturados en un campo magnético, mientras que los materiales no unidos son lavados. Se añade un sustrato quimioluminiscente (Lumi-Phos\* 530) y la Unidad de Luz Relativa (RLU, por sus siglas en inglés) generada por la reacción de la enzima se mide con un luminómetro. La producción de fotones es una función de la cantidad de conjugado de la enzima presente al final de la reacción. La cantidad de luz medida para una muestra indica la presencia o ausencia de HBsAg en comparación con un valor de corte determinado durante la calibración del ensayo en el instrumento. Si la producción de fotones es igual a o mayor que el valor de corte, la muestra se considera como reactiva para HBsAg.

La presencia o ausencia de antígeno de superficie del VHB se determina mediante la comparación de la señal RLU de cada muestra de paciente con el valor de corte de la calibración:

$$\text{Resultado (S/CO)} = \frac{\text{RLU de la muestra en el ensayo}}{\text{RLU del valor de corte de la calibración}}$$

- Resultado  $\geq 1.00$  indica una muestra reactiva y la posible presencia de HBsAg.
- Resultado  $< 0.90$  indica una muestra no reactiva, negativa para HBsAg.
- Resultado  $\geq 0.90$  y  $< 1.00$  indica una muestra dudosa, zona gris o límite.

Las muestras que inicialmente sean reactivas o cuyos resultados se encuentran dentro de la zona gris se sugiere se analicen por duplicado. Si 2 de 3 resultados son  $< 1.00$  S/CO, la muestra debe considerarse no reactiva para HBsAg. Si 2 de 3 resultados son  $\geq 1.00$  S/CO, las muestras deben considerarse reactivas repetidamente.

### *Hepatitis C*

El diagnóstico de la infección por este virus se realiza mediante la determinación anticuerpos totales contra el VHC.

Al igual que para la hepatitis B, los laboratorios de la RNLSP utilizan ensayos inmunoenzimáticos o quimioluminiscentes, que permiten un mayor volumen de muestras por corrida y la obtención de resultados de manera oportuna. Esta técnica se basa en la identificación de anticuerpos totales contra el VHC que se encuentran en el suero y plasma de individuos infectados con el virus tipo C. Los métodos utilizados tienen reportadas sensibilidades y especificidades mayores a 99%.

Para determinar la presencia del anti-VHC se recomienda confirmar el resultado positivo con un *slot blot* como son el método de DECISCAN. También se recomienda como confirmación de una infección crónica la detección del ARN del virus mediante los ensayos de Ácidos Nucleicos, NAT, por sus siglas en inglés (aún no evaluado por el InDRE).

En la RNLSP se utilizan indistintamente, ocho estuches diferentes para el diagnóstico de VHC. (Figura 20)

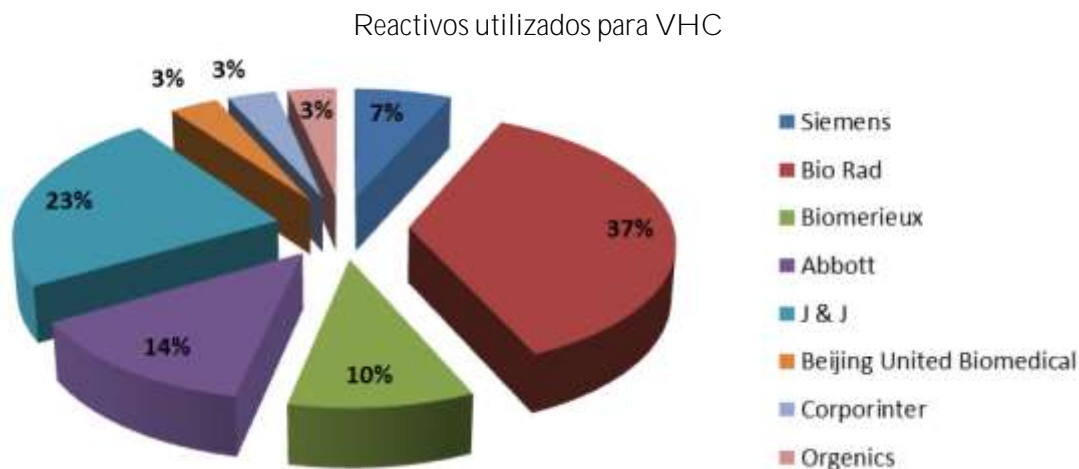


Figura. 20. Equipos de diagnóstico utilizados por la RNLSP para el diagnóstico de VHC.\*

\* Fuente: PEED VIH/ITS 2012

Actualmente, el algoritmo de diagnóstico del Laboratorio de Hepatitis Virales del InDRE utiliza dos ensayos quimioluminiscentes:

1) Técnica inmunométrica que implica una reacción en dos fases. En la primera fase, el anticuerpo dirigido contra el HCV presente en la muestra se fija a los antígenos recombinantes del HCV del revestimiento de los pocillos. La muestra no fijada se elimina mediante lavado. En la segunda fase, el conjugado de anticuerpos (monoclonal de ratón anti-IgG humana) marcado con peroxidasa de rábano picante se une a las IgG humanas fijadas al pocillo durante la primera fase. El conjugado no fijado se elimina mediante lavados. El conjugado HRP fijado se determina mediante una reacción luminiscente. Se añade a los pocillos un reactivo que contiene sustratos luminogénicos (un derivado luminol y una sal perácido) y un agente de transferencia de electrones. La HRP en el conjugado fijado cataliza la oxidación del derivado de luminol y produce luz. El agente de transferencia de electrones (una acetanilida sustituida) incrementa el nivel de luz producido y prolonga su emisión. Las señales luminosas son leídas por el sistema. La cantidad de conjugado de peroxidasa de rábano picante fijado es directamente proporcional a la concentración de anti-HCV presente.

Los resultados son calculados automáticamente por el sistema:



$$\text{Resultado} = \frac{\text{Señal de la muestra en ensayo}}{\text{Señal en el punto de corte (valor límite)}}$$

- Resultado  $\geq 1.00$  indica una muestra reactiva y la posible presencia de anti-HCV.
- Resultado  $< 0.90$  indica una muestra no reactiva, negativa para anti-HCV.
- Resultado  $\geq 0.90$  y  $< 1.00$  indica una muestra dudosa, zona gris o límite.

Las muestras dudosas o reactivas deberán volver a ensayarse por duplicado para verificar su estado. Antes de volver a ensayarlas, la muestra deberá centrifugarse para garantizar que esté libre de células, restos de células o fibrina. Si, al repetir los ensayos, los resultados son  $< 0.90$  en ambas repeticiones, se considerará que la muestra es negativa. Si, el resultado de las repeticiones es  $\geq 1.00$  considerarse reactiva para anti-HCV. En caso de resultados repetidamente dudosos, se recomienda analizar muestras de seguimiento.

2) Análisis inmunoenzimático indirecto. La muestra se introduce en una cubeta de reacción con partículas paramagnéticas revestidas con un péptido que imita los epítopes inmunodominantes de la región de la cápside y proteínas recombinantes (NS3 y NS4).

Durante la incubación tanto el IgG como el IgM presentes en la muestra son capturados por la fase sólida. Tras la incubación, se recoge la fase sólida mediante un campo magnético y se retiran los materiales no unidos por medio de una serie de lavados. En el segundo paso, el conjugado (anticuerpos de cabra anti-IgG humana marcado con fosfatasa alcalina) se añade a la cubeta de reacción. Tras la incubación, otra serie de lavados elimina el exceso de conjugado. Se añade sustrato quimioluminiscente Lumi-Phos\* 530, y se miden con un luminómetro los fotones generados por la reacción enzimática. La intensidad de la señal emitida es proporcional a la cantidad de conjugado enzimático presente y, por tanto, al título de anticuerpos anti-VHC presente en la muestra de prueba. Mediante la comparación del valor del punto de corte, establecido a través de la calibración del análisis, con la señal presente en la muestra, se determina la presencia de anticuerpos anti-VHC.

La presencia o ausencia de antígeno de superficie del VHB se determina mediante la comparación de la señal RLU de cada muestra de paciente con el valor de corte de la calibración:

$$\text{Resultado (S/CO)} = \frac{\text{RLU de la muestra en el ensayo}}{\text{RLU del valor de corte de la calibración}}$$

- Resultado  $\geq 1.00$  indica una muestra reactiva y la posible presencia de anti-VHC.
- Resultado  $< 0.90$  indica una muestra no reactiva, negativa para anti-VHC.
- Resultado  $\geq 0.90$  y  $< 1.00$  indica una muestra dudosa, zona gris o límite.

Todas las muestras que inicialmente sean reactivas o cuyos resultados se encuentran dentro de la zona gris deberían ser analizadas de nuevo. Si los resultados de los duplicados son  $< 1.00$  S/CO, la muestra debe considerarse no reactiva para anti-VHC. Si uno de los dos resultados es  $\geq 1.00$  S/CO, el resultado inicial no es susceptible de repetición y la muestra se considera reactiva para anti-VHC.

### *Consideraciones*

El procedimiento y la validación de cada corrida deben realizarse como lo indica la técnica correspondiente.

Es importante mencionar que las muestras a procesar deberán estar a temperatura ambiente (20 a 30 °C). Se sugiere sacar las muestras del refrigerador hasta el momento de realizar el procedimiento y una vez terminado el uso de las mismas se deben mantener almacenadas a 4 °C. Las muestras se pueden conservar entre 2 y 8 °C si no hay contaminación microbiana visible. En caso de requerir una conservación prolongada, las muestras deberán conservarse a -20 °C. La calidad de la muestra se puede ver seriamente afectada por contaminación microbiana y puede reflejarse en la emisión de resultados erróneos. Así mismo, las muestras no se deben someter a más de un ciclo de congelación/descongelación, por la posibilidad de producir resultados erróneos.

Se recomienda que cuando se terminen de rotular, sean colocadas en la gradilla en la que se pondrán dentro del refrigerador.

### **Control de calidad a la RNLSP**

Los métodos evaluados se reportan en el *listado de métodos evaluados por el InDRE*, el cual se entrega actualizado en las reuniones regionales.

Los parámetros para determinar la confiabilidad de un método son: Sensibilidad (S), Especificidad (E), Valor predictivo positivo (VPP) y Valor predictivo negativo (VPN).

Las pruebas utilizadas en los LESP, deben ser seleccionadas de acuerdo con la complejidad del laboratorio, la infraestructura y la formación profesional de los operativos.

En el caso de los laboratorios que no cuentan con independencia diagnóstica, el control de calidad se realiza mediante la comparación de los resultados obtenidos por el LESP, contra los resultados obtenidos por el InDRE.

La concordancia se establece de la siguiente manera:

**Cuadro 5. Criterios para la interpretación de concordancia para las muestras**

Resultado	LESP	InDRE	Interpretación
Positivo concordante	+	+	Positivo
Negativo concordante	-	-	Negativo
Positivo discordante	+	-	Negativo
Negativo discordante	-	+	Positivo

*Cuando se presenten resultados discordantes:*

El InDRE debe:

- Repetir la prueba con la muestra en resguardo.
- Realizar el diagnóstico con un método alternativo y/o,
- Validar el resultado con el uso de controles de tercera opinión.
- Emitir informe de prueba.
- En caso de persistir inconformidad se realizará un análisis conjunto presencial en el InDRE.

El LESP debe:

- Repetir la prueba con la muestra en resguardo.
- Validar el resultado con el uso de controles de tercera opinión.
- Verificar que el resultado se encuentre fuera de zona gris.

- Informar al InDRE los resultados para confirmar o rectificar la discordancia.

*Situación caso no concluyente (indeterminado, zona gris)*

Los valores de densidad óptica se sitúan muy cerca del punto de corte ( $\pm 10\%$ ), el resultado no debe considerarse positivo o negativo, sino como no concluyente.

Las muestras con resultado no concluyente en el LESP se envían al InDRE para referencia.

### Anexo III: Características clínicas

La hepatitis producida por cada tipo de virus es clínicamente indistinguible una de otra, por ejemplo, la hepatitis aguda producida por el virus de la hepatitis B (VHB) es idéntica a la producida por los virus tipo A, C, D, etc., lo que significa que clínicamente no es posible determinar el tipo de virus infectante. Sin embargo, el estudio epidemiológico y la historia clínica del paciente pueden orientar hacia algún virus en particular (Cuadro 2).

Cuadro 2. Características generales de virus hepatotrópicos

Características de los virus de las hepatitis					
Característica	Virus de la hepatitis A	Virus de la hepatitis B	Virus de la hepatitis C	Virus de la hepatitis D	Virus de la hepatitis E
Ácido nucleico	ARN	ADN	ARN	ARN*	ARN
Diagnóstico serológico	IgM anti-VHA	HBsAg IgM anti-HBc anti-HBs	anti-VHC	anti-VHD	anti-VHE
Transmisión	Fecal-oral	Sangre-sexual	Sangre-sexual	Agujas	Fecal-oral
Periodo de incubación (días)	15-45	40-180	20-120	30-180	14-60
Epidemias	Sí	No	No	No	Sí
Cronicidad	No	Sí	Sí	Sí	No
Cáncer hepático	No	Sí	Sí	Sí	No

IgM anti-VHA = anticuerpos tipo IgM contra el virus de la hepatitis A

HBsAg = antígeno de superficie de la hepatitis B

IgM anti-HBc = anticuerpos tipo IgM contra el antígeno core del virus de la hepatitis B

anti-HBs = anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B

anti-VHC = anticuerpos contra el virus de la hepatitis C

anti-VHD = anticuerpos contra el virus de la hepatitis D

anti-VHE = anticuerpos contra el virus de la hepatitis E

ARN = Ácido ribonucleico

ADN = Ácido desoxirribonucleico

\*ARN incompleto que requiere de la presencia del virus de la hepatitis B para su replicación

## Patogenia

Todos los virus descritos anteriormente son capaces de producir cuatro formas clínicas de hepatitis:

- Hepatitis aguda
- Hepatitis fulminante
- Hepatitis subclínica
- Hepatitis crónica

**Hepatitis aguda.** La hepatitis viral aguda es la enfermedad clásica comúnmente conocida, y se divide en cuatro etapas:

1. Periodo de incubación. Está determinado por el agente infectante (ver cuadro 3).

Cuadro 3. Periodo de incubación

Tipo de virus	Periodo de incubación (lapso en días)	Periodo de incubación (promedio en días)
VHA	15-50	28
VHB	45-160	120
VHC	14-180	45
VHD	15-60	30
VHE	21-56	40

2. Fase prodrómica: Se caracteriza por manifestaciones clínicas inespecíficas como malestar general, fatiga, letargia y anorexia. Ocasionalmente también se pueden presentar náusea, vómito y fiebre. Generalmente esta fase persiste de 3 a 7 días.
3. Fase icterica: En este periodo se presentan las manifestaciones clásicas de la hepatitis: ictericia, acolia, coluria, puede haber náusea, vómito, persiste el malestar general y la anorexia. Las pruebas de laboratorio para funcionamiento hepático muestran bilirrubinas aumentadas a expensas de la bilirrubina directa (más de 3.0 mg/dL) y transaminasas [Transaminasa Glutámico Oxalacética (TGO) y Transaminasa Glutámico Pirúvica (TGP)] con valores 10 o más veces por arriba del límite normal superior.

4. Fase de convalecencia: El paciente se recupera, recobra el apetito y desaparecen los síntomas, sin embargo, la fatiga puede persistir durante varias semanas.

***Hepatitis fulminante.*** Repentinamente, durante la fase ictérica, el paciente presenta signos de falla hepática o de encefalopatía hepática, caracterizadas por cambios en la conducta, alteraciones del ciclo sueño-vigilia y dificultad para concentrarse. Repentinamente el paciente entra en estado de coma y muere.

***Hepatitis subclínica.*** Tradicionalmente la hepatitis A se ha considerado como subclínica. Debido a factores socioeconómicos presentes en nuestro país, la infección por el virus de la hepatitis A (VHA) se convierte en un evento muy frecuente en nuestra población, particularmente en donde el fecalismo al aire libre y las malas condiciones de higiene son una constante. La infección se adquiere muy temprano durante la infancia cursando de manera asintomática y anictérica, sin embargo, recientemente ha sido posible identificar brotes en guarderías, jardines de niños y escuelas primarias, en los cuales los niños han presentado los síntomas clásicos de la hepatitis, probablemente debido a una mejor vigilancia epidemiológica.

***Hepatitis crónica.*** Los agentes productores de hepatitis viral son capaces de establecer infecciones crónicas en las cuales el paciente convive con el agente viral debido a que este permanece de manera latente en el hepatocito. La hepatitis crónica se caracteriza por la presencia de síntomas completamente inespecíficos como son fatiga y dolor corporal intermitente. Algunas veces puede presentar náusea, anorexia, pérdida de peso y dolor abdominal. La cronicidad varía desde 1-2% para el VHB hasta 60-70% para el virus de la hepatitis C (VHC).

La hepatitis B puede presentarse de manera asintomática en los niños cuyas madres son portadoras crónicas de la infección. Estos niños, por lo general se convierten también en portadores crónicos, con sus respectivas consecuencias.

El virus de la hepatitis D (VHD) es un virus defectuoso que para poder infectar al hepatocito requiere de una envoltura constituida por el antígeno de superficie de la hepatitis B (debido a que en el hígado existen receptores para

este antígeno), se presenta entonces una coinfección, pero cuando el VHD infecta a portadores crónicos del VHB se establece una superinfección.

## Diagnóstico

El diagnóstico de los diferentes virus se realiza mediante la determinación de anticuerpos contra diversos marcadores (antígenos) pertenecientes a estos virus. La determinación de los marcadores se basa en la historia clínica, el tipo de virus y las características epidemiológicas de la enfermedad.

El diagnóstico del laboratorio debe estar orientado por la información clínica del paciente, con la finalidad de optimizar recursos y garantizar la correcta identificación del agente etiológico.

## *Hepatitis A*

La hepatitis A es una enfermedad endémica en toda América Latina. La presencia y severidad de los síntomas se correlaciona inversamente con la edad. Tradicionalmente se considera a la infección por este virus como anictérica y asintomática en niños.

Es importante mencionar que actualmente se han documentado más casos de hepatitis fulminante asociados a este virus, particularmente en menores de 15 años.

### Características generales

Desde su descubrimiento y debido a sus características se clasificó en la familia *Picornaviridae*, dentro del género de los *Enterovirus*, designándose como enterovirus 72. Actualmente, con base en los criterios de clasificación viral, este virus se encuentra clasificado en el género *Heparnavirus*, como único miembro.



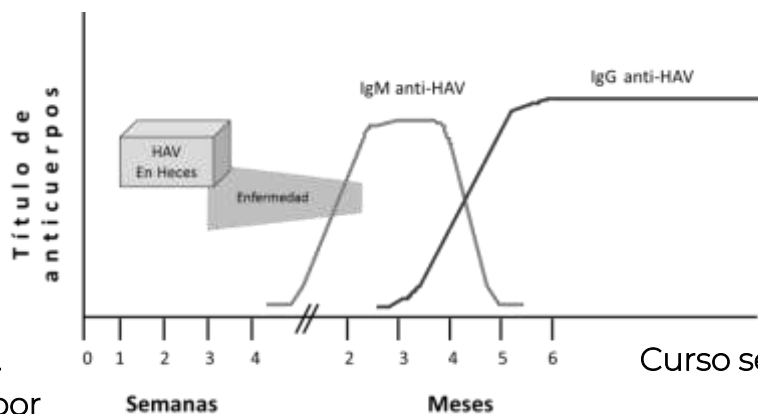


Figura. 12. Curso serológico de la infección por VHA

### Hepatitis B

La hepatitis B es una enfermedad que presenta una prevalencia de 4.5% en nuestro país, con cronicidad poco frecuente (<0.2%). La presencia y severidad de los síntomas son en general los mismos para niños y adultos, sin embargo, se sabe que el 90% de los niños que se infectan durante los primeros 5 años de edad, se convierten en portadores crónicos del virus y tienen un elevado riesgo de morir como consecuencia del desarrollo de carcinoma hepatocelular.

#### Características generales

Al igual que muchos otros agentes virales productores de hepatitis, este virus no ha podido ser cultivado. Tiene como genoma ADN de doble cadena, con una pequeña región de cadena sencilla, simetría icosaédrica y envoltura. Actualmente este virus se encuentra clasificado en la familia *Hepadnaviridae*, género *Orthohepadnavirus*.

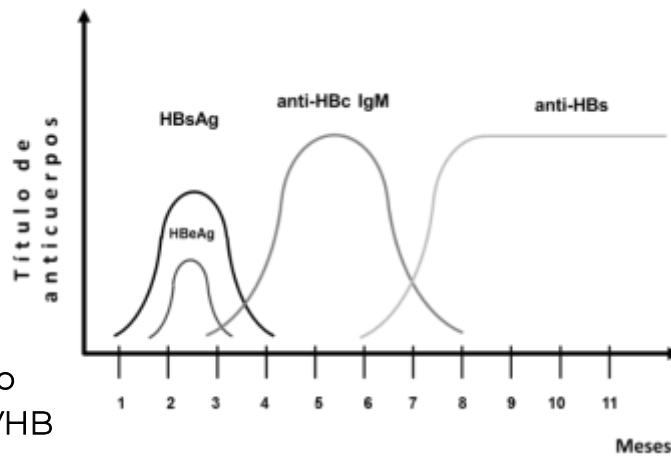
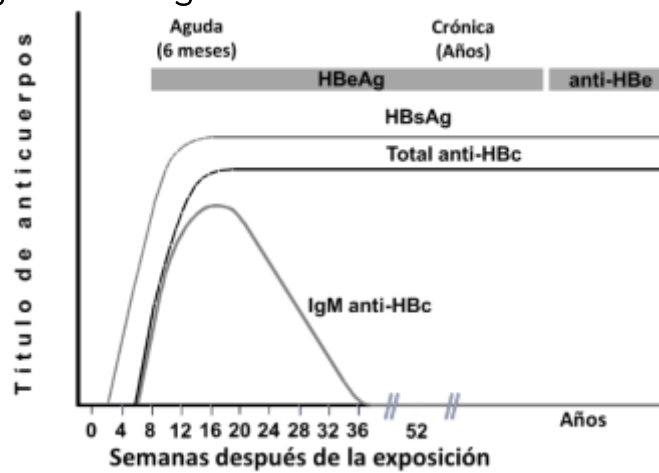


Figura. 13. Curso  
infección por VHB

serológico de la

Figura. 14. Progresión a infección crónica del VHB



**Cuadro 4. Significado de los marcadores para el diagnóstico de hepatitis B**

HBsAg	anti-HBs	anti-HBc		HBeAg	anti-HBe	HBV/DNA	Interpretación
		IgM	Totales				
+	-	+	+	+	-	+	Virus activo
+	-	+	+	-	+/-	+	Virus activo
+	-	+	+	-	+/-	-	Hepatitis aguda
+	-	-	+	-	+/-	-	Portador sano
-	-	+	+	-	+/-	-	Periodo ventana
-	+	-	+	-	+/-	-	Inmunización natural
-	+	-	-	-	-	-	Individuo vacunado

### *Hepatitis C*

La hepatitis C se está convirtiendo en un serio problema de salud en todo el mundo, incluido México. Actualmente se estima que en el país existe una prevalencia cercana al 3%, aunque existen datos que sugieren que esta puede ser mayor.

La presencia y severidad de los síntomas son similares a los producidos por la hepatitis B, sin embargo, el estado de portador reviste una importancia fundamental para esta enfermedad ya que se considera que entre el 75 y 85% de las personas infectadas se convierten en portadores, con el riesgo de desarrollar cirrosis o cáncer.

#### Características generales

El VHC pertenece a la familia *Flaviviridae*, género *Hepacivirus*. Tiene como genoma ARN de cadena sencilla, polaridad negativa y simetría icosaédrica. Existen cinco genotipos del virus, que a su vez pueden subdividirse y encontrarse en diversas regiones del mundo. En Norteamérica el genotipo predominante es el 1a, seguido del 1b, 2a, 2b y 3a. La determinación del genotipo tiene importancia clínica ya que determina la respuesta potencial al tratamiento.

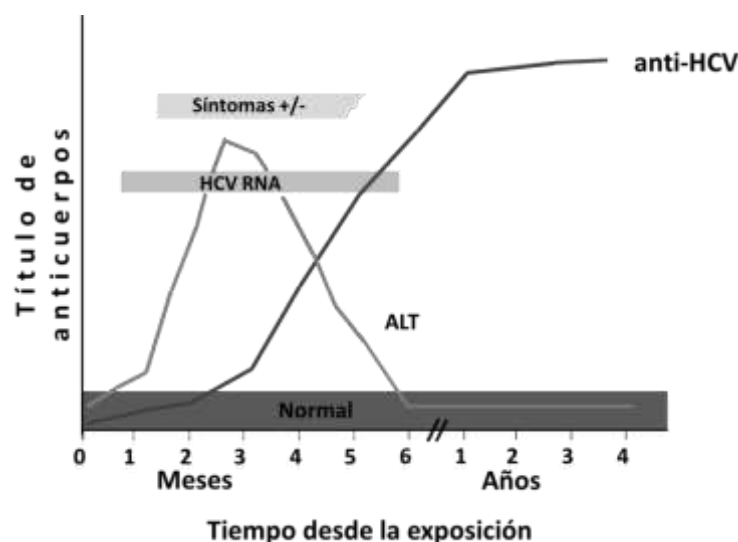


Figura. 15. Curso serológico de la infección aguda del VHC con recuperación

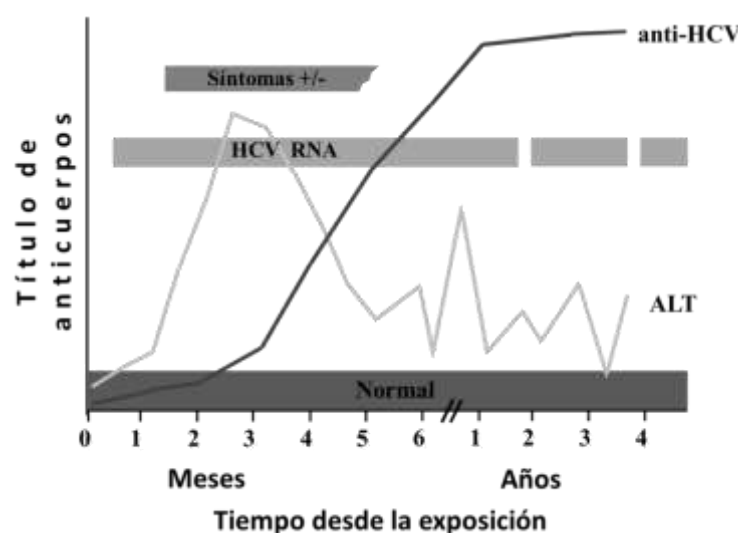


Figura. 16. Curso serológico de la infección aguda por el VHC con progresión a infección crónica

### *Hepatitis D*

El VHD está estrechamente relacionado con el virus tipo B y al ser baja la prevalencia de portadores crónicos del virus B en nuestro país, la detección de hepatitis D es prácticamente nula.

Características generales

El VHD se encuentra clasificado como un virus satélite ya que requiere del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) para poder infectar al hepatocito. Tiene como genoma ARN de cadena sencilla, polaridad negativa, simetría icosaédrica y envoltura.

### *Hepatitis E*

Se desconoce la prevalencia de hepatitis E en nuestro país sin embargo, estudios previos realizados en el InDRE estiman que esta se encuentra alrededor del 15%.

La presencia y severidad de los síntomas son similares a los producidos por la hepatitis A y al igual que con este virus, no se ha reportado cronicidad.

#### Características generales

El virus de la hepatitis E (VHE) pertenece a la familia *Caliciviridae*, género *Hepevirus*. Tiene como genoma ARN de cadena sencilla y simetría icosaédrica.

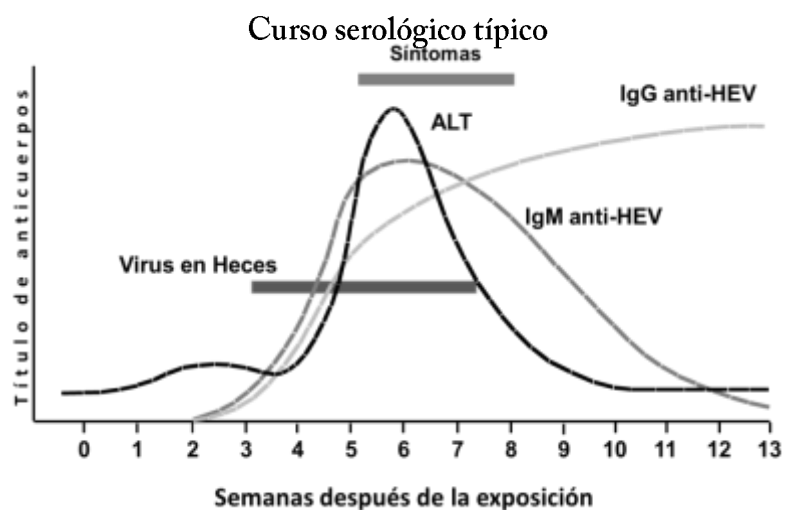


Figura. 17. Infección por el virus de la hepatitis E

#### Anexo IV: Características de los equipos comerciales para hepatitis

Los miembros de la RNLSP deberán utilizar cualquiera de los reactivos evaluados por el InDRE, mismos que se informan a los representantes de los laboratorios de la Red durante la reunión anual (regional y nacional).

El uso de cualquier otro reactivo, diferente a los evaluados por el InDRE, será responsabilidad completa del laboratorio que lo utiliza y debido a que no se conoce el desempeño del mismo, únicamente se considerará la concordancia final en los resultados obtenidos en el panel de evaluación, al no ser posible tomar en cuenta las variaciones esperadas que se encuentran asociadas al método



1939 · 2019

**AÑOS**

*Siendo Referencia Nacional en Salud Pública*

**INDRE**

**SALUD**

SECRETARÍA DE SALUD



Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud  
Dirección General de Epidemiología

Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos  
"Dr. Manuel Martínez Báez"