



PDF generado el 1 de Abril del 2005

Los contenidos de este documento solo pueden ser utilizados bajo los principios de las Advertencias de uso que puede encontrar en www.vacunasaep.org/advertencias.htm

Hepatitis A

HEPATITIS VIRÁSICAS

Introducción.

Existen multitud de agentes virales que pueden dar lugar a lesión hepática en la que en el contexto de una infección diseminada participe el hígado como sería el caso de las hepatitis en el curso de una mononucleosis infecciosa, una infección por citomegalovirus (CMV), una rubéola, varicela, etc. Sin embargo cuando nos referimos a las hepatitis virásicas estamos hablando de virus que dan lugar a una afectación hepática preferente o exclusiva y para los que se ha acuñado la denominación de virus hepatotropos, de los cuales -por el momento- se han identificado siete y que se denominan: A, B, C, D, E, F y G, cuyas principales características se recogen en la tabla I.

El conocimiento de las hepatitis virásicas (HV) es muy antiguo y se pueden establecer distintas etapas históricas fundamentales:

1. La primera abarca hasta el siglo XX. Durante cerca de 2.000 años las HV estuvieron confundidas con el gran grupo de los "síndromes ictericos". Durante este tiempo se puso de manifiesto el carácter "militar" de esta afección ya que de forma casi constante era una enfermedad presente en las campañas militares y guerras de todas las épocas hasta tal punto que su presencia pudo contribuir a cambiar el curso de la historia.
2. La segunda época se inicia a comienzos del siglo XX al precisarse los aspectos clínicos y anatomopatológicos de las HV y al emitirse la hipótesis de su probable etiología viral, la cual fue confirmada durante la II Guerra Mundial por Mac Callum en Inglaterra y Voegt en Alemania.
3. En la tercera etapa se confirma la existencia de dos tipos de hepatitis virásicas, la hepatitis infecciosa o epidémica (IH) y la hepatitis sérica (SH).
4. La cuarta etapa se inicia con el descubrimiento del antígeno Australia (HBsAg) descrito por Blumberg junto con otros datos de gran interés, que abrieron unas extraordinarias perspectivas respecto al conocimiento de las HV y especialmente de la Hepatitis B.
5. Una quinta etapa correspondería al asilamiento de nuevos virus hepatotropos como el virus no-A, no-B que seguidamente se denominaría virus C; virus D; virus E, F, G y probablemente se irá avanzando a lo largo del alfabeto en un próximo futuro.

No solo se han hecho extraordinarios avances en el reconocimiento de agentes etiológicos de las HV. También se han dado pasos de enorme importancia en lo que respecta a su prevención y tratamiento. De hecho hoy disponemos de vacunas muy eficaces contra las hepatitis A y B; de marcadores serológicos que permiten identificar a portadores de hepatitis B y C y por lo tanto de evitar su transmisión a través de transfusiones, relaciones sexuales, etc. así como de tratamiento eficaces en caso de infección crónica por virus B y C.

HEPATITIS A

La hepatitis causada por el virus A (VHA) o MS-1 denominada también clásicamente como *hepatitis infecciosa* o *hepatitis IH* se conoce desde la Antigüedad y probablemente se corresponde con el *icterus infeccioso* descrito por Hipócrates hace más de 2.000 años y a lo largo de la historia, como hemos referido, ha estado íntimamente ligada a las guerras. Solo en la II Guerra Mundial se registraron 150.000 casos de Hepatitis A en el ejército de los EE.UU. y se calcula en unos 5 millones los enfermos de hepatitis en la población civil y militar de Alemania durante el citado conflicto bélico.

En los años 70 se describió el agente responsable de la Hepatitis A, cuando las proteínas virales se aislaron de las heces de individuos infectados experimentalmente. Posteriormente se identificó por inmunomicroscopia electrónica y se precisó que se trataba de un virus ARN, de 27 nm, que carece de envoltura y que se incluye en los *picornavirus*. Su genoma está formado por una hebra de ARN y lo recubre una cápside formada por cuatro proteínas denominadas VP1, VP2, VP3 y VP4 (figura 1). La estructura del VHA es bastante estable y como consecuencia presenta escasa variabilidad antigénica. La cápside del VHA es resistente a agentes físicos y químicos lo que permite que se transmita con facilidad a través del agua y los alimentos.

La transmisión del VHA es fecal-oral lo que hace que su difusión esté favorecida en situaciones de hacinamiento y de mala situación socio-sanitaria. En EE.UU. menos del 10% de la población menor de 5 años tiene anticuerpos anti-VHA. Sin embargo en otras áreas geográficas, más desfavorecidas, el 90% de la población a esta edad, ya ha entrado en contacto con el VHA. Esto explica que la seroprevalencia de la infección por VHA sea precoz y próxima al 100% en los países en desarrollo y mucho más baja y tardía en los países desarrollados. En la figura 2 se recoge la distribución geográfica de la infección por el VHA. Las tasas de incidencia anual de Hepatitis A en España según los datos del sistema EDO, están en torno a 5 casos/100.000 habitantes, aunque estas cifras probablemente sean mayores por la infradeclaración de casos. Sin embargo en las comunidades de Ceuta y Melilla se han alcanzado tasas de 60,6/100.000 y de 218,4/100.000 respectivamente.

El VHA se disemina directa o indirectamente por vía fecal-oral a través de agua o de alimentos contaminados o mediante sexo oral-anal. Esto explica que la tasa de seropositividad en homosexuales sea muy superior a la de heterosexuales.

En el 50% de los infectados por el VHA se detectan situaciones de riesgo tales como: contacto con personas infectadas por el VHA; trabajo en guarderías; promiscuidad sexual con determinadas prácticas; viajes a zonas endémicas, etc. En el otro 50% no se recogen factores de riesgo.

En los países desarrollados más de la mitad de la población adulta no ha tenido contacto con el VHA. La presencia de anticuerpos contra el VHA (anti VHA-IgG) produce inmunidad permanente por lo que cuando las condiciones higiénicas de un país son buenas, el porcentaje de individuos adultos no infectados previamente y por lo tanto no inmunizados es alto y como consecuencia se trata de una población susceptible de padecer Hepatitis A si viaja a zonas donde esta infección es endémica.

Por otra parte debido a que el periodo de viremia del VHA es muy breve y a que no hay portadores crónicos del VHA, la transmisión por vía parenteral -aunque posible- es muy rara. De hecho, de forma excepcional se han descrito brotes de infección sintomática por VHA en niños y adultos hemofílicos por inadecuada preparación del concentrado.

El VHA se excreta por las heces al final del periodo de incubación y al inicio del periodo sintomático y las personas susceptibles se infectan por contacto directo o bien a través de alimentos y aguas contaminadas, siendo a través de estas últimas la causa principal de epidemias localizadas.

Desde el punto de vista clínico la HA puede dar lugar desde formas asintomáticas o subclínicas hasta formas de hepatitis fulminantes (0,4% de los casos). Habitualmente en el 90-95% de los niños menores de 5 años la HA cursa de forma asintomática, mientras que en el 90% de los adultos la HA es sintomática. Es decir su curso clínico es edad-dependiente, habitualmente asintomática en niños y sintomática en adultos.

El *periodo de incubación* de las HA es de 2 a 6 semanas con una media de 4 semanas.

El virus pasa a las heces durante la fase tardía de la incubación y en las fases sintomáticas precoces, finalizando su vertido antes de la fase icterica. Esto explica que el mayor riesgo de transmisión del VHA es en la fase asintomática, mientras que en la fase icterica el paciente, probablemente ya no es contagioso.

La *fase sintomática* cursa con manifestaciones clínicas similares a otras hepatitis y con un cuadro inespecífico de fiebre, anorexia, malestar, decaimiento, diarrea, tos, coriza y cansancio. Las formas anictéricas, habituales sobre todo en niños, son 3,5 veces más frecuentes que las ictericas, de hecho el 90% de las Hepatitis A por debajo de los 5 años cursan sin ictericia. La fase icterica, si aparece ya que la mayoría de las HA en niños son anictéricas, comienza con orinas oscuras junto al tinte amarillento de piel y mucosas, lo que se acompaña de la desaparición rápida del resto de los síntomas.

También la ictericia es edad-dependiente ya que se observa en el 5-10% de los niños menores de 5 años; en el 60% de los adolescente y en el 90% de los adultos. La ictericia habitualmente dura entre 1-3 semanas, aunque ocasionalmente se puede prolongar durante más tiempo.

La posible evolución de hepatitis fulminante por VHA también es edad dependiente, ya que en niños menores de 14 años, su incidencia es del 0,1% mientras que en los adultos mayores de 40 años es del 1,1%.

A veces hay formas atípicas de Hepatitis A, con cuadros de *hepatitis recurrente* tanto en niños como en adultos. Su curso se caracteriza por una elevación bifásica de transaminasas y persistencia de la IgM-anti VHA. El antígeno VHA ha sido detectado en heces y suero en estos pacientes, lo que hace suponer su replicación.

También se han descrito formas de Hepatitis A con colestasis y con manifestaciones extrahepáticas.

Los niveles de transaminasas SGOT, SGPT se elevan por encima de 10 veces el valor normal, especialmente el de la SGPT con una inversión del cociente SGOT/SGPT, (cociente de De Rittis) en el periodo tardío de incubación, alcanzando su valor máximo en la semana que comienza la enfermedad clínica y se normaliza en el curso de unas 2 semanas.

El diagnóstico de HA se basa en la sospecha clínica, en el incremento de la cifra de transaminasas y se confirma por los marcadores serológicos de infección por VHA, con la presencia de anticuerpos. Los anti-VHA son el total de anticuerpos (IgM y subclases de IgG) dirigidos contra el VHA. El anticuerpo IgM contra el VHA comienza a aumentar con el comienzo de la sintomatología y se sigue detectando durante unos 4 meses aproximadamente. Este es un marcador fiable para la infección aguda por el VHA. El anticuerpo IgG frente al VHA (IgG anti-VHA) sigue al IgM y comienza a detectarse 1 semana después, alcanza su máximo tras la fase sintomática y permanece detectable de forma indefinida (tabla II).

La presencia del IgG-antiVHA confiere inmunidad y significa que el sujeto ha sufrido previamente la infección por el VHA.

En la figura 3 se recoge el curso de la infección de la Hepatitis A. La hepatitis A no da lugar a formar crónicas.

En la tabla III se resumen las principales características de la Hepatitis A. Como ya hemos referido existen formas colestáticas de Hepatitis A que se caracterizan por ictericia intensa, prurito, aumento de la bilirrubina directa y otros signos bioquímicos de colestasis. Su duración

es más prolongada, en torno a 12 semanas y se recupera lentamente sin complicaciones. También existen formas recidivantes o recurrentes con aumento de las transaminasas e ictericia que a veces pueden prolongarse incluso un año y que posteriormente se recuperan. La evolución de la infección por el VHA se recoge en la figura 4.

Desde el punto de vista diagnóstico, la hepatitis A no puede diferenciarse clínicamente del resto de las hepatitis virásicas agudas. Por este motivo los datos epidemiológicos son de gran importancia a la hora de establecer la sospecha etiológica. De manera general, podremos encontrarnos con un cuadro sugestivo de hepatitis acompañado de alteraciones de la bioquímica hepática con elevaciones de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina. La presencia de anticuerpos contra el VHA de tipo IgM confirma el diagnóstico y significa infección reciente. A diferencia de la Hepatitis B, el VHA no produce infección crónica ni estado de portador.

El tratamiento de la Hepatitis A consiste en reposo durante el periodo de tiempo que el paciente presente astenia, y en evitar productos que pueden ser tóxicos para el hígado tales como alcohol, medicamentos, etc. En caso de Hepatitis A fulminante, por necrosis hepática masiva, se requieren cuidados intensivos hospitalarios y eventualmente trasplante hepático.

La prevención de la HA consiste en poner en marcha las medidas higiénicas encaminadas a disminuir el riesgo de transmisión fecal-oral. Las medidas higiénicas y sanitarias incluyen el uso del agua debidamente tratada para consumo, lavado o preparación de alimentos, instalación o mejora de los sistemas de eliminación de residuos fecales, control de la distribución de alimentos, lavado de manos, etc.

La administración de gammaglobulina es eficaz para prevenir la HA cuando se usa de forma profiláctica o tras la exposición. Cuando se administra en las dos semanas que siguen a la exposición al VHA, la inmunoglobulina es eficaz durante un periodo de 2 a 5 meses en la prevención de la hepatitis sintomática en el 85%-90% de los casos. Tras la administración, la concentración máxima de anticuerpos séricos se produce 48-72 horas después. La dosis de 0,02 mL/Kg confiere protección durante 3 meses y una dosis de 0,06 mL/Kg, durante un periodo de 5 meses.

Sin duda alguna la protección más eficaz para evitar la Hepatitis A consiste en la administración de vacunas específicas, ya sean inactivadas o con virus vivos atenuados. En la tabla IV se recogen las vacunas contra el VHA de las que disponemos en España. Una de ellas denominada *Twinrix®*, de GSK, es una vacuna combinada contra la Hepatitis A y B.

Las vacunas contra el VHA se deben administrar en dos dosis separadas entre 6 y 12 meses. En el caso de que se administre la vacuna combinada A/B se deben administrar tres dosis (0,1 y 6 meses). La administración debe ser intramuscular. Se pondrá en la región deltoidea en adultos y en niños grandes, mientras que en los niños pequeños en la cara anterolateral del muslo. No se debe administrar en zona glútea.

La vacunación con cualquiera de las vacunas anteriormente referidas induce protección contra el VHA si se administran correctamente en la forma señalada con dos dosis separada 6-12 meses. Se estima que la duración de la protección es aproximadamente de 15 a 20 años.

En nuestro país dadas las bajas tasas de incidencia de infección por VHA solo se administra esta vacuna en Ceuta y Melilla debido a la alta incidencia en estas ciudades autónomas como consecuencia de su peculiaridad geográfica y sociosanitaria. Desde Octubre de 1998 en Cataluña se administra la vacuna combinada frente a los virus A y B (*Twinrix®*) a los niños de 12 años de edad.

En la tabla V se recogen las situaciones en las que está indicada la vacunación contra el VHA.

BIBLIOGRAFIA

American Academy of Pediatrics, Committee of Infectious Diseases: Guidelines for use of hepatitis A vaccine and immune globulins.
Pediatrics 1996; 98:1207-1215

ARMENGAUD D
Hepatitis virale
Encly Med Chir (Paris-France)
Pediatric 4-060-A-10, 1995

BALISTRERI WF,
Acute and chronic hepatitis, in Suchy FJ (ed):
Liver Disease in Children St Louis,
Mosby, 1994, pp 460-509

BORTOLOTTI F, CADROBBI P, CRIVELLARO C et al.
Long-term outcome of chronic type B hepatitis in patients who acquire hepatitis B virus infection in childhood.
Gastroenterology 1990; 99: 805-811

BRUGERA M,
La hepatitis C, otra plaga
Med Clin (Bare) 1994; 103:615-616

Comité Asesor de Vacunas de la AEP
Enfermedades prevenibles y vacunaciones. Preguntas y Respuestas.
Monografías de la AEP nº 3. Madrid 2003.

DELGADO A, BERNAOLA E, DIAZ DE RADA F.
Hepatitis vírica aguda. Conceptos actuales.
Arch Pediatr 1980; 31: 341-360

FRANCIS DP, HADLER SC, PRENDERGAST TJ et al.
Occurrence of Hepatitis A, B and non A/non B in the United States: CDC Sentinel County Hepatitis Study I.
Am. J. Med 1984; 76: 69-74

JARA P,
Hepatitis
Pediatrika 2001; 21: 339-346

GREGORIO GU, MIELI-VERGANI G, MOWAT AP
Viral hepatitis
Arch Dis Child 1994; 70: 343-348

GREGORIO GU, MIELI-VERGANI G
Hepatitis B infection
Current Paediatrics 1995; 5: 24-27

HOCHMAN JA, BALISTRERI WF
Viral hepatitis: Expanding the Alphabet.
En. Advances in Pediatrics 1999; 46: 207-243

HSU HY, CHANG MH, CHEN DS et al
Hepatitis D virus infection in children with acute or chronic hepatitis B virus infection in Taiwan.
J Pediatr 1988; 112: 888-892

KOFF RS
Hepatitis A

Lancet 1998; 351: 1643-1649

KRUGMAN S

Hepatitis viral: Infecciones A, B, C, D y E (I)

Ped Rev 1992; 13: 214-222

KRUGMAN S

Viral Hepatitis A, B, C, D and E. Prevention (II)

Ped Rev 1992; 13: 245-247

MANUCCI P, GDOVIN S, GRINGERI A et al

Transmission of hepatitis A to patients with hemophiliacs by factor VIII concentrate treated with organic solvent and detergent to inactivate viruses.

Ann Inter Med 1994; 120: 1-7

NOWICKI MJ, BALISTRERI WF,

Hepatitis de la A a la E: avanzando en el alfabeto (I).

Contemp Ped (ed esp) 1993; 3: 85-92

PICAZO JJ, ROMERO J,

Las hepatitis virales

Hepatitis y SIDA (2ª edición). Centro de Estudios Ciencias de la Salud.

Madrid 1997.

ROMERO R, LAVINE JE,

Viral hepatitis in children.

Seminars in Liver Disease 1994; 14: 289-302

RUIZ MORENO M, RUA MJ, MOLINA J et al,

Prospective, randomized controlled trial of interferon- α in children with chronic hepatitis B.

Hepatology 1991; 13: 1035-1039

SORIANO V, GARCIA-SAMANIEGO J,

Epidemiología de las hepatitis víricas.

Rev Clin Esp. 1997; 197: 215-219

ZANETTI AR, TANZI E, PACCAGNINI S et al,

Lancet 1995; 345: 289-291