

HEPATITIS VIRAL

Escribe: Dr. Daniel G. Benaderette
AGOSTO 2008

La hepatitis viral es una enfermedad infecciosa del hígado, causada por distintos virus. Entre ellos mencionamos:

- Virus de la hepatitis A (VHA).
- Virus de la hepatitis B (VHB).
- Virus de la hepatitis C (VHC).
- Virus de la hepatitis D (VHD).
- Virus de la hepatitis E (VHE).
- Otros virus recientemente descritos: G, GB, TT y F.
- Además, hay que considerar otros virus que comprometen al hígado entre los cuales se cuentan: *Epstein-Barr*, rubéola, citomegalovirus, herpes, parvovirus B₁₉, distintos enterovirus y también el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Aquí describiremos las hepatitis virales relacionadas con los virus A, B y C, ya que son las de mayor importancia en la transmisión de las infecciones asociadas al cuidado de la salud y al personal de salud. Destacamos primordialmente los aspectos epidemiológicos de las hepatitis.

HEPATITIS A

La hepatitis A es una enfermedad infecciosa de alto grado de contagiosidad. El agente etiológico (VHA -virus de la Hepatitis A-) es un virus de la familia *Picornaviridae* ("virus pequeño que contiene RNA" -ácido ribonucleico).

El VHA no tiene fase de replicación en el intestino, no produce un efecto citopático, y crece lentamente en células de cultivo, a diferencia de otros picornavirus.

Estas características distintivas, entre otras, han motivado que en la actualidad se haya separado al VHA en una nueva categoría denominada **hepatovirus**.

Algunas características del virus de la Hepatitis A

- Fue identificado en 1973 al examinar muestras de materia fecal bajo microscopía electrónica.
- Existe un solo serotipo.
- Presenta estabilidad en medio ácido. Con pH inferior a 3 mantiene su poder infectivo durante más de 4 horas.
- Conserva su poder infectivo frente a detergentes no iónicos, solventes orgánicos.
- Se inactiva parcialmente luego de una hora de exposición a temperaturas superiores a 60°C-70°C. Pueden requerirse temperaturas superiores a 80°C-90°C por más de 1 minuto para su completa inactivación.
- Resiste a la desecación por 1 mes.
- No se inactiva por congelación.
- Mantiene su poder infectivo en un medio líquido hasta 1 año.
- Los únicos agentes reconocidos que reducen los títulos de VHA en superficies contaminadas son el hipoclorito de sodio, el glutaraldehído al 2% y algunos amonios cuaternarios.

Epidemiología

1. Transmisión fecal-oral

- Contacto persona a persona, a través de las manos contaminadas.
- Ingesta de agua y/o alimentos contaminados.

- En zonas con saneamiento ambiental deficiente, la infección ocurre a edades más tempranas.
 - Durante un brote, hasta en el 25% de los casos no puede identificarse una fuente común.
 - Aunque puede detectarse en la saliva, no se ha demostrado su transmisión por esta vía.
- La transmisión por transfusiones es muy infrecuente dada la brevedad de la viremia. Por otra parte, los donantes son evaluados previamente con serología y niveles de enzimas hepáticas.
- La transmisión intrahospitalaria de la Hepatitis A es igualmente rara. Aun cuando un paciente incontinente presenta el marco propicio para diseminar el VHA, en ese momento el nivel de contagiosidad es muy bajo -como se menciona más adelante-, ya que el período de mayor contagio es anterior a la aparición de los síntomas clínicos. No obstante, es importante señalar las situaciones asociadas.

HEPATITIS A INTRANOSOCOMIAL

Nurseries o UCIN a partir de lactantes internados por otra causa.

Factores de riesgo: lactancia, retardo mental, incontinencia fecal, diarrea, vómitos, drenaje nasogástrico, ingesta de alimentos y bebidas dentro de la unidad y falta de uso de guantes para el cuidado de la vía EV.

La transmisión de una mujer embarazada a su bebé en el transcurso del tercer trimestre de embarazo es una situación igualmente muy poco frecuente. Sin embargo, como los neonatos adquieren la infección de modo asintomático, la enfermedad se vuelve evidente cuando enferman las personas que han tenido contacto con el neonato.

Es importante recordar que los anticuerpos IgG de la madre atraviesan pasivamente la placenta.

2. Población susceptible

- Clases sociales humildes, con deficientes condiciones sanitarias y hacinamiento.
- Población de instituciones cerradas: cuarteles, cárceles, orfanatos.
- Niños de jardines maternas, en particular, menores de 2 años que no controlan esfínteres.
- Personal susceptible que trabaja en dichas instituciones.
- Homosexuales masculinos.
- Drogadictos por vía endovenosa.

3. Contagiosidad

Se verifica de 1 a 2 semanas antes del comienzo de los síntomas clínicos y las 2 semanas siguientes (probablemente no más de 1 semana), luego del inicio de los mismos.

Los niños suelen excretar virus por materia fecal por períodos más prolongados que los adultos.

En las llamadas hepatitis a recaídas o en dos tiempos, se ha documentado una nueva fase de excreción viral en la materia fecal, por lo que es posible que el paciente contagie nuevamente.

Los niños pequeños que concurren a jardines maternas y, especialmente, los que aún usan pañales adquieren la infección de modo asintomático y la exposición al VHA no se hace clara hasta que aparece la enfermedad en adultos susceptibles.

Un gran número de niños y una escasa cantidad de personal facilitan, sin duda, la diseminación de la infección.

Es poco frecuente que ocurran brotes en escuelas, donde los niños ya controlan esfínteres.

Algunos aspectos clínicos

- Hay mayor incidencia en menores de 5 años y mayores de 30 años.
- El período de incubación resulta de 15 a 50 días (con un promedio de 25 a 30 días).
- No hay un cuadro clínico que sea patognomónico del VHA.
- Su curso es habitualmente benigno.
- No evoluciona a la cronicidad.
- En los menores de 6 años, predominan las formas anictéricas.
En los mayores de esta edad, dominan progresivamente las formas ictéricas sintomáticas.
- Existen formas prolongadas, en especial las que cursan con colestasis.
- **Hepatitis fulminante:** se verifica en alrededor del 1‰ de los casos sintomáticos. Tiene alta mortalidad: 55%-75%. La cantidad de trasplantes hepáticos por hepatitis fulminante debido a VHA ha disminuido significativamente desde la disponibilidad de la vacuna.
- La hepatitis A deja inmunidad duradera.

Confirmación diagnóstica

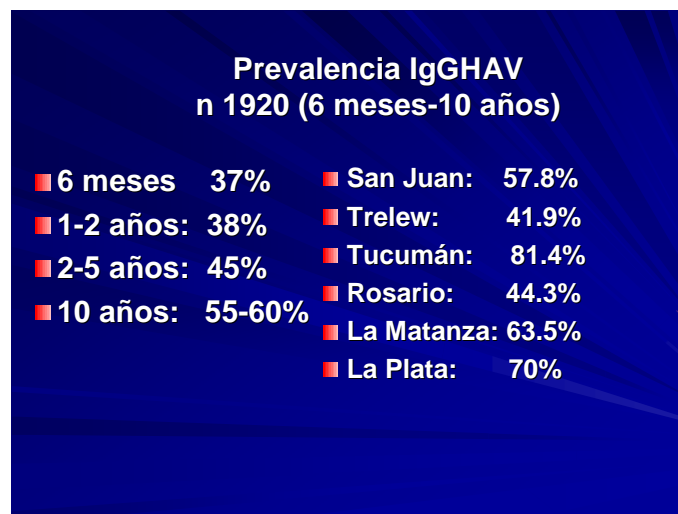
-IgMHAV: marcador de infección aguda. Puede permanecer positivo durante 3 meses y excepcionalmente durante 1 año. Suele ser más persistente en los pacientes sintomáticos que en los asintomáticos.

-IgGHAV: el marcador de inmunidad permanece de por vida, ya por resolución natural de la infección o como resultado de la aplicación de la vacuna Antihepatitis A.

Su determinación sirve para establecer la seroprevalencia de la enfermedad en la población, es decir, cuántos han estado expuestos a la infección y cuántos son los susceptibles.

En nuestro país, la seroprevalencia de IgGHAV varía enormemente no sólo según el área geográfica, sino también dentro de la misma.

En un estudio multicéntrico realizado en nuestro medio, en niños de entre 6 meses y 10 años, se muestran las variaciones según edad y región.



En la ciudad de Buenos Aires hay zonas con menos del 10% y zonas con más del 30%. De igual modo, hay regiones del país con 30% y otras con 80%. Estas amplias variaciones dependen de la precocidad del contacto y del nivel de las condiciones sanitarias. Cuando son deficientes, el contacto se produce precozmente y los niños adquieren rápidamente la infección.

En algunas situaciones, la determinación de IgGHAV se emplea como test prevacunación para conocer si la persona es susceptible o no.

Prevención y Control

Considerando que la Hepatitis A es una enfermedad que carece de tratamiento específico, que tiene una evolución habitualmente benigna, pero que puede evolucionar a formas con insuficiencia hepática fulminante, las medidas preventivas y de control se convierten en trascendentes.

1. Generales

- a. Disponibilidad de agua potable.
- b. Eliminación adecuada de excretas e higiene de sanitarios con hipoclorito de sodio 200 ppm.
- c. Higiene rigurosa para evitar la contaminación en el procesamiento de alimentos, en especial, lavado de manos.

2. Específicas

- a. Inmunidad activa: VACUNA ANTIHEPATITIS A.
- b. Inmunidad pasiva: USO DE GAMMAGLOBULINA.

Vacuna Antihepatitis A

- Es una vacuna inactivada.
- No debe ser congelada.
- Puede darse junto con otras vacunas.
- Se aplica por vía intramuscular en deltoides.
- Fue incorporada en el calendario oficial (Ministerio de Salud) en 2005, por el momento en una única dosis a los 12 meses de edad.
- El esquema de vacunación sugerido por la Sociedad Argentina de Pediatría es el siguiente: 1ª dosis inicial y 2ª entre 6 y 12 meses después.
- No es necesario IgGHAV prevacunal en menores de 6 años.

Cepas:

- HM175 (HAVRIX^{NR}) 720 UE entre 1 y 17 años.
1440 UE mayores de 18 años.
- CR326F (VAQTA^{NR}) 25 U entre 2 y 17 años. Dosis: 0-6 a 18 meses.
50 U mayores de 17 años. Dosis: 0-6 meses.
- GBM (AVAXIM^{NR}) 160 U mayores de 1 año. Dosis: 0-6 meses.
- RG-SB (VIROHEP-A^{NR}) 500 U RIA. Dosis: 0-6 a 12 meses. Es una vacuna virosómica.

Se consideran protectores los niveles de anticuerpos superiores a 20 mU/ml.

Entre el 54% y el 65% de los adultos tiene anticuerpos a los 15 días de la aplicación; entre el 95% y el 100%, a los 30 días.

Entre el 97% y el 100% de los niños de 2 a 18 años tienen anticuerpos protectores luego de la primera dosis, y el 100%, después de la segunda.

Duración de la inmunidad: más de 10 años, probablemente más de 20 años.

La respuesta inmune disminuye ante alguna de las siguientes condiciones:

- Presencia de anticuerpos maternos.
- Administración conjunta de gammaglobulina.
- Existencia de enfermedad hepática crónica.
- Infección por HIV.
- Edad superior a 40 años.

Prioridad

- Niños que vayan a ingresar a jardines maternos, personal que trabaje en estos centros, concurra a campamentos o viaje a zonas de alta endemicidad.
- Pacientes con enfermedad hepática crónica, pues corren un mayor riesgo de presentar hepatitis grave al adquirir la infección por HAV.
- Hombres homosexuales y bisexuales.
- Drogadictos.
- Riesgo ocupacional: personal de laboratorio.
- Instituciones penitenciarias: empleados, residentes.
- Trabajadores de salud: el personal de hospitales por lo común no presenta tasas de prevalencia de anticuerpos anti HAV más altas que las de la comunidad; por lo tanto, no está recomendado el uso sistemático de la vacuna. Estaría indicado en brotes como profilaxis postexposición.
- Personas que manipulan alimentos (en instituciones de salud -hospitales y centros de salud-, de educación, etc.). En este caso hace falta tener en cuenta:
 - la naturaleza del alimento.
 - las características demográficas.
 - la duración media del empleo.
 - el número de personas que manipulan los alimentos.
- Personal de limpieza de servicios sanitarios que trabajan en instituciones de salud y educación.
- Trabajadores de sistemas cloacales.
- Personas con hemofilia, especialmente los que reciben concentrados de factores tratados con solventes-detergentes deben considerarse para ser vacunados.
- Personas HIV positivo.
- Huéspedes inmunocomprometidos.

Gammaglobulina. Manejo de contactos.

La gammaglobulina debe indicarse lo antes posible, dentro de las 2 semanas de ocurrido el contacto con el caso índice.

Se suministra en las siguientes situaciones:

- Contactos familiares susceptibles.
- Personal y niños del mismo sector del jardín, considerados susceptibles.
- Contacto estrecho en la escuela, considerado susceptible.

Ante ocurrencia de brote, se debe administrar gammaglobulina a todo el personal que no está vacunado y a los niños que asisten al jardín, si hay casos de Hepatitis A en niños y empleados o hay dos o más familiares de los niños que asisten al jardín enfermos de hepatitis.

Si los niños de la sala no usan pañales, deben recibir sólo los contactos estrechos del caso índice y, si se trata de niños que usan pañales, se administrará gammaglobulina también a los familiares de los niños que asisten a dicha sala.

En los niños mayores de 1 año es recomendable administrar, además, la primera dosis de vacuna Antihepatitis A -en un sitio distinto del de la gammaglobulina- y luego completar el esquema según las pautas mencionadas arriba.

-En la escuela no está justificado su empleo dado el bajo riesgo, salvo al contacto más estrecho o en el caso de niños alojados en instituciones.

La duración de la protección de la gammaglobulina a 0.02 ml/kg es de entre 2 y 4 meses, aunque con una dosis de 0.06 ml/kg puede extenderse a 6 meses.

HEPATITIS B

Aspectos destacables

Existen 350 millones de portadores crónicos en el mundo. América Latina tiene aproximadamente 400.000.000 de habitantes y la prevalencia global de portadores crónicos es de 6.000.000 de personas.

En Argentina, existen entre 250.000 y 300.000 portadores crónicos (prevalencia 1%). Se estima que ocurren 400.000 casos nuevos por año.

Causa 2 millones de muertes anuales. Es responsable del 80% de los casos de hepatocarcinoma. Tiene una infectividad cien veces superior a la del virus de la inmunodeficiencia humana. Puede causar hepatitis aguda, crónica, cirrosis y fallo hepático fulminante.

Se denomina portador crónico a aquella persona que tiene antígeno de superficie de Hepatitis B (HBsAg) positivo, luego de 6 meses de comenzada la infección.

Patrones mundiales de endemicidad

La prevalencia de la infección por el virus de la Hepatitis B (HBV) varía en distintas regiones geográficas. De este modo, pueden establecerse zonas de:

- **Alta prevalencia:** 8% a 20% de portadores. Comprende el 45% de la población mundial. El riesgo de infección supera el 60% y la adquisición ocurre en los primeros años de vida.
- **Mediana prevalencia:** 2% a 7% de portadores. Comprende el 43% de la población mundial. El riesgo de adquisición de la infección varía entre el 20% y el 59%, y ocurre en todos los grupos de edad.
- **Baja prevalencia:** menos del 2% de portadores. Comprende el 12% de la población mundial y la infección ocurre principalmente en adultos, en especial, dentro de grupos de alto riesgo.

La República Argentina es un país de baja prevalencia: menos del 2% de portadores, aunque hay variaciones según la edad.

Virus de la Hepatitis B y marcadores de infección e inmunidad

Es un virus hepatotrópico de la familia *Hepadnaviridae* y contiene ADN en doble cadena, formando la cubierta del genoma o partícula viral. Dicha cubierta presenta una lipoproteína superficial que conforma al antígeno de superficie (HBsAg). En el núcleo o core del genoma se encuentra el antígeno core (HBcAg). Un tercer componente de la estructura del HBV es el antígeno "e" (HBeAg), estrechamente relacionado con el grado de infectividad del HBV.

Estos tres sistemas antigénicos -HBsAg, HBcAg y HBeAg- dan lugar a la producción de los correspondientes anticuerpos.

De este modo encontramos:

- Anti HBs o anticuerpo antiantígeno de superficie.
- Anti core o anticuerpo contra el antígeno core.
- Anti HBe o anticuerpo contra el antígeno "e".

Salvo el HBcAg o antígeno core que es intranuclear, todos los demás antígenos y anticuerpos pueden detectarse en la sangre y, de hecho, se utilizan para determinar las características de cada paciente en relación con su estado clínico e inmunológico.

| HEPATITIS B | |
|--|---|
| Antígenos | Anticuerpos |
| HBsAg Antígeno de superficie | Anti HBs (HBsAb) Anticuerpo de superficie |
| HBcAg Antígeno del core | Anti HBc (HBcAb) Anti core |
| HBeAg Antígeno "e" | Anti HBe (HBeAb) Anti-e |

El HBsAg es positivo en todos los pacientes con Hepatitis B aguda y crónica, como así también en todos los portadores crónicos.

El HBcAg, como se ha mencionado, es intranuclear.

El HBeAg está asociado a la replicación viral y suele indicar, cuando está presente, alto grado de contagiosidad.

En este momento es oportuno recordar que el HBeAg es el único componente del HBV que atraviesa la placenta sana. Si ella está enferma, toda la partícula viral es capaz de atravesarla.

El anti HBs o anticuerpo contra el antígeno de superficie es indicador de inmunidad y aparece al resolverse la infección o como consecuencia de la aplicación de la vacuna Antihepatitis B.

El anti core se presenta como IgM anti core en las Hepatitis B agudas, o como IgG en las infecciones resueltas o que han evolucionado a la cronicidad.

La aparición del anti HBe suele indicar la conversión a menores tasas de infectividad.

Transmisión del HBV

Existen dos formas básicas de transmisión:

- **Vertical:**

- *Perinatal:* 95% de los casos: adquisición de la infección en el momento del parto o en el período perinatal por contacto del recién nacido con secreciones maternas infectadas.

- *Intraútero:* 5% de los casos: por adquisición del HBV en el último trimestre del embarazo.

La posibilidad de transmisión vertical de una madre HBsAg positivo que también es HBeAg positivo se ubica en el 90%, mientras que si presenta el anti HBe positivo dicha posibilidad es del 10%.

- **Horizontal:** A través de:

- Sangre y derivados: ruta menos frecuente desde que es obligatoria la determinación del HBsAg en bancos de sangre. En este grupo se encuentran: politransfundidos, hemodializados, operados de cirugía cardiovascular con circulación extracorpórea, los que han recibido procedimientos invasivos.

- Cortes, punturas en la piel, accidente por pinchazo con material contaminado: principalmente en trabajadores de la salud, personas que realizan acupuntura, tatuaje, cortes de uñas de manos y pies con instrumental contaminado, piercing.

- Drogadicción endovenosa.

- Sexual.

- Intrafamiliar: a través de un adulto portador crónico. La transmisión puede ser parenteral, encubierta a través de la manipulación de objetos contaminados: tijeras, hojas de afeitar, cepillos dentales, etc.

Se estima que en un 15% a 30 % de los casos, no se encuentra un factor de riesgo. Cerca del 50% de las mujeres embarazadas no presentan factores de riesgo.

Tasa de portación crónica

Varía en relación con la edad de adquisición de la infección.

| Edad (años) | Tasa de portación (anticore) |
|-------------|------------------------------|
| < 1 | 90% |
| 2-3 | 40-70% |
| 4-6 | 10-40% |
| >7 | 6-10% |

Se estima que el riesgo de adquirir el HBV en un plazo de 10 años es el siguiente:

| | |
|--------------------------------------|------|
| Adictos EV | 100% |
| Homosexuales | 60% |
| Expuestos a sangre contaminada | 20% |
| Heterosexuales con parejas múltiples | 20% |

Aspectos clínicos

Período de incubación: variable de 50 a 180 días, pues depende del inóculo viral, de la vía de contagio y de la relación virus-huésped.

Infección aguda: depende de la edad, del estado inmunológico y del momento en que se diagnostica la enfermedad.

En la lactancia y la edad preescolar, la HBV es casi siempre asintomática. Existe en este grupo etario un muy alto porcentaje de portadores crónicos, según lo anteriormente mencionado. Esto se explica principalmente por la situación de tolerancia inmunológica que impide el reconocimiento de antígenos extraños y, con ello, la falta de puesta en marcha de la respuesta inmune adecuada para eliminar el HBV.

En adultos, ocurre la situación inversa. La gran mayoría presenta síntomas -aproximadamente 2/3 de los pacientes-, pero la evolución al estado de portador crónico es menor del 10%.

Insuficiencia hepática fulminante: su frecuencia es menor al 1%, pero tiene mortalidad superior al 85% de los casos y es mayor en adultos.

El HBsAg es positivo y por lo general también lo es el HBeAg, aunque éste puede estar ausente.

Los lactantes que presentan falla hepática fulminante son por lo general hijos de madres HBsAg positivo y anti HBe positivo. El fallo hepático ocurre, en la mayoría de los casos, entre los 2 y 6 meses de edad.

Hepatitis crónica: el HBsAg persiste positivo más de 6 meses. Casi siempre es asintomática. Lo más frecuente es el estado de hepatitis crónica activa de leve a moderada.

Al comienzo, el HBeAg es positivo y, luego, se va negativizando hasta que finalmente aparece el anti HBe, marcando de este modo un proceso que se inicia con una alta tasa de replicación viral a otro de baja replicación. Esta seroconversión puede ocurrir en la infancia o en la edad adulta. Mientras el HBeAg permanece positivo, la enfermedad es activa y altamente contagiosa.

Cirrosis: no es una evolución frecuente en niños.

Carcinoma: la amplia mayoría de los niños con hepatocarcinoma son HBsAg positivo. La adquisición de la infección ocurre en el período perinatal. La evolución al carcinoma es tardía y a veces ocurre luego de 20 años de curso evolutivo.

Pronóstico

Depende de:

Edad: cuanto menor es la edad, existe mayor probabilidad de convertirse en portador crónico.

Estado inmunitario: los pacientes inmunocomprometidos tienen mayores tasas de replicación viral.

Seroconversión de HBeAg a anti HBe: es importante mencionar que aun habiendo ocurrido la seroconversión, la actividad de ADN que rige la replicación viral puede mantenerse muchos años; por lo tanto, es necesario hablar de remisión y no de curación.

Prevención

Hay que tener en cuenta que:

- Hay dificultades para identificar a los individuos de alto riesgo.
- El 40% de los infectados con HBV no tiene factores de riesgo.
- El 50% de las mujeres embarazadas no tiene factores de riesgo.
- El control serológico en embarazadas del tercer trimestre sólo se concreta en determinadas circunscripciones.
- Hay dificultades para vacunar a adultos.

Estos aspectos problemáticos para la implementación de la vacuna en grupos poblacionales "blanco" han posibilitado un enfoque diferente y amplio que incluye la vacunación universal de los

lactantes, la vacunación rutinaria de adolescentes y la vacunación de grupos de riesgo que aún no han recibido la vacuna.

Es de fundamental importancia la prevención de la infección perinatal y el conocimiento previo de la serología materna.

Por cierto, debería ser de rutina la detección del HBsAg en toda mujer embarazada, en particular, durante el último trimestre del embarazo.

La adquisición de la infección por HBV es de sumo riesgo para la madre, y el recién nacido tiene la posibilidad de desarrollar la enfermedad crónica en un 90% de los casos, si no se implementa en las primeras 12 horas postparto la administración de gammaglobulina hiperinmune para Hepatitis B, conjuntamente con la vacuna.

La prevención de la transmisión perinatal en los niños nacidos de madres HBsAg positivo se logra en el 95% de los casos, con la indicación de 0.5 ml -vía IM- de gammaglobulina hiperinmune y la 1ª dosis de vacuna en sitios de inoculación diferente, dentro de las 12 horas posteriores al nacimiento. Es necesario destacar que la sola utilización de la vacuna logra este fin en el 75%-90%.

A modo de seguimiento y para determinar el grado de eficacia del esquema de vacunación, se debe efectuar la determinación de HBsAg al mes de edad, y de anti HBs, de 1 a 3 meses después de haber finalizado el esquema de inmunización.

Desde noviembre de 2000, y teniendo en cuenta que la determinación del HBsAg no se ha implementado de rutina en nuestro país, la vacuna anti HBV se ha incluido en el calendario nacional de inmunizaciones, con un esquema de tres dosis aplicadas al nacimiento, al 2º mes y al 6º mes de vida.

Fuera de este esquema, la administración de la vacuna en los llamados grupos de riesgo se efectúa con tres dosis: según esquema, 0, 1 y 6 meses de intervalo entre cada una.

Otras situaciones a considerar:

- Pareja de mujer HBsAg positivo: si es HBsAg negativo debe vacunarse y utilizar preservativo o cualquier otro método de barrera, hasta tanto pueda determinarse el título de anti HBs protectores que ha desarrollado.
- Hermanos HBsAg negativo y anti core negativo: deben vacunarse para evitar la transmisión horizontal.
- Recién nacidos pretérmino entre 1500 g y 2000 g: deben recibir 4 dosis.

Los que pesan menos de 1500 g pueden no tener masa muscular suficiente para ser vacunados en las primeras 12 horas de vida –con frecuencia se encuentran hemodinámicamente inestables. En este caso, si la madre es HBsAg negativo, se pospone la vacunación y, si es HBsAg positivo o no se conoce su serología, debe aplicarse gammaglobulina hiperinmune.

Accidente por punción con aguja y jeringa contaminada con HBsAg: depende de su estado de inmunidad.

- Si ha recibido dos esquemas completos y no ha desarrollado títulos protectores de anti HBs, debe recibir 2 dosis de gammaglobulina hiperinmune con un mes de intervalo entre cada una.
- Si no está vacunado, debe recibir gammaglobulina hiperinmune y la 1ª dosis de vacuna en sitios de inoculación diferente. Luego completará el esquema de vacunación.
- Si está vacunado pero no se conoce su título de anti HBs postvacunal, debe efectuarse su determinación dentro de las 48 horas.

Si es mayor que 1/10, no requiere vacuna y, si es menor que 1/10, se le debe suministrar gammaglobulina hiperinmune y recomenzar nuevamente el esquema vaccinal.

De no poder contar con la determinación de anti HBs en 48 horas, se aplicará gammaglobulina hiperinmune y la 1ª dosis de vacuna.

Los pacientes que reciben hemodiálisis o presentan compromiso del sistema inmune deben recibir cuatro dosis de vacuna.

Vacuna Antihepatitis B

Todas las vacunas son recombinantes y obtenidas por ingeniería genética. Deben conservarse entre 2°C y 8°C y no pueden ser congeladas.

Las vacunas recombinantes presentan varias ventajas:

- Menor número de inyecciones.
- Menores costos.
- Mayor aceptación familiar.
- Alta inmunogenicidad.

La vacuna se aplica por vía IM en:

- Recién nacidos y lactantes: en la cara anterolateral de muslo.
- Niños y adultos: en el músculo deltoides.

Está comprobado que la administración de la vacuna en el glúteo tiene menor absorción y una tasa inferior de seroconversión.

Marcas comerciales de vacuna anti HBV disponibles en Argentina *

| Nombre | Presentación | Laboratorio |
|--------------------------------|--------------|---------------------|
| Engerix B (menores de 10 años) | 20 µg | Smith-Kline-Beecham |
| Engerix B Pediátrica | 10 µg | |
| HBVax II Adultos | 10 µg | Merck Sharp Dohme |
| HBVax II Pediátrica | 5 µg | |
| Hepativax | 20 µg | Aventis Pasteur |
| Hepativax Junior | 10 µg | |
| AgB | 20 µg | Pablo Cassará |
| AgB Pediátrica | 10 µg | |
| Biovac HB | 20 µg | Elea |
| Biovac HB Pediátrica | 10 µg | |

Vacunas combinadas que incluyen anti HBV

| Nombre | Presentación | Laboratorio |
|--------------------|--------------------------|------------------------|
| Twinrix | 20µg (HBV) + 720 U (HAV) | Smith-Kline-Beecham** |
| Twinrix Pediátrica | 10µg (HBV) + 360 U(HAV) | |
| Tritanrix | 10µg (HBV) | Smith-Kline-Beecham*** |

HEPATITIS C

El virus de la Hepatitis C (VHC) pertenece al género *Hepacivirus* de la familia *Flaviviridae* (similar al que produce dengue y fiebre amarilla, entre otros), de 30 nm a 50 nm de diámetro.

Las partículas virales fueron identificadas en 1995 en muestras de tejido hepático.

Presenta una cubierta lipídica, el antígeno HCV y un core que posee una única cadena de ARN.

Es sumamente heterogéneo y tiene marcada tendencia a mutar, generando las llamadas “cuasiespecies” de HCV, las cuales se producen continuamente durante la infección y circulan conjuntamente con la cepa original. Se conocen seis genotipos diferentes y varios subtipos. Estas mutaciones permiten al HCV escapar al sistema inmune del huésped y posibilitan, de este modo, la tendencia a la cronicidad.

* “Modificado de Hepatitis B”, Libro Azul de Infectología Pediátrica. Sociedad Argentina de Pediatría. 2º Edición, 2001.

** Vacuna combinada para Hepatitis A y B.

*** Vacuna combinada DPT+ Hib + HBV.

Los anticuerpos determinados por un genotipo no reconocen a otros, de modo que la infección previa no protege contra la reinfección. Los genotipos más virulentos se asocian probablemente a una mayor replicación viral.

Prevalencia

Existen en el mundo alrededor de 170 millones de personas afectadas por el HCV. En EE. UU., la prevalencia resulta de 1.8% y, en Argentina, oscila entre 0.5% y 1%.

En los niños menores de 12 años se aproxima al 0.2% y, en los mayores, a 0,4%.

La tasa más alta de anticuerpos anti HCV se encuentra particularmente en los expuestos por vía percutánea de manera reiterada.

Los drogadictos EV y hemofílicos politransfundidos tienen anti HCV en más del 60% de los casos. En las mujeres embarazadas, la prevalencia se estima en 1%-2%.

Vías de infección

- Transfusional.
- Vertical.
- Sin evidente factor de riesgo: el porcentaje puede ser elevado, quizá entre 40% y 50%.

Transmisión

- **Sangre:** esta vía ha disminuido su importancia desde que se efectúan los controles en bancos de sangre. En la actualidad es probable que la Hepatitis C adquirida por transfusiones no supere el 1%; pero, hay que señalar que el anti HCV no siempre se detecta por los métodos disponibles, lo que ocurre en cerca del 5% de los casos.
- **Agujas.**
- **Tatuajes.**
- **Sexual:** se piensa que el riesgo es bajo. Debe sugerirse el uso de preservativos para aquellas personas infectadas con múltiples contactos sexuales.
- **Intrafamiliar:** aunque el riesgo se considera bajo (4%), el sentido común indica que no deben compartirse cepillos de dientes o elementos para afeitar o rasuradoras de cualquier tipo, que pertenecen a personas infectadas con HCV.
- **Vertical:** el 5% de los hijos de madres embarazadas con títulos de HCV menores a 10^6 copias/cc adquieren la infección. Este porcentaje puede llegar al 36%, si la madre tiene títulos de HCV mayores a 10^6 copias/cc o es HIV positivo, lo que suele tener igualmente alta carga viral.
- **Leche materna:** no está documentado que la lactancia materna aumente el riesgo de transmisión del HCV.

Aspectos clínicos

El período de incubación es variable entre 2 semanas y 6 meses, con un promedio de 6 a 7 semanas, en función de la vía de transmisión y de la carga viral de la fuente.

La infección es casi siempre anictérica y asintomática.

Las formas sintomáticas no superan un rango de entre el 5% y 20% de los casos y son usualmente leves, de comienzo insidioso y con síntomas inespecíficos.

Las alteraciones de las enzimas hepáticas son más atenuadas que en otras hepatitis virales y con frecuencia tienen carácter fluctuante, incluso pueden estar en cifras normales. Con la viremia también se observan fluctuaciones similares.

Son raras las manifestaciones extrahepáticas.

El fallo hepático fulminante es infrecuente y suele ocurrir cuando se asocia a otros virus.

Entre el 60% y el 80% de los pacientes pediátricos evolucionan a la cronicidad, de modo insidioso y sin presentar síntomas.

La remisión espontánea ocurre en menos del 10% de los casos.

La lesión más común es la fibrosis leve que presenta cerca del 75% de los pacientes. La fibrosis significativa ocurre, en general, luego de 10 años de infección, pero puede ocurrir antes. Por su

parte, la cirrosis es infrecuente (menos del 2%) y suele aparecer entre los 25 y 30 años del comienzo de la infección.

A diferencia del HBV, no se conoce si los riesgos de infección crónica y las complicaciones asociadas a la misma son mayores, si la infección ocurre en un recién nacido o a mayor edad.

Pruebas diagnósticas

Anti HCV: se dispone de pruebas de segunda generación por técnica de ELISA.

Indica exposición al HCV y puede significar infección aguda, resuelta o en etapa crónica, dado que estos anticuerpos no son neutralizantes. Puede ser negativo en fases tempranas de la infección. Más del 80% son anti HCV positivo, entre 5 y 6 semanas después del comienzo clínico. Puede ser negativo en inmunodeficientes.

PCR-RT HCV: PCR (polymerase-chain reaction), RT (reverse transcriptase).

Su positividad indica infección aguda por virus C. La persistencia por más de 6 meses define la infección crónica. Pueden ocurrir falsos positivos y falsos negativos por manejo inadecuado de la muestra o por contaminación. La detección puede ser intermitente y una sola determinación negativa no es concluyente.

Seguimiento del recién nacido infectado por vía vertical

Se considera enfermo a todo niño de madre infectada que tiene una o más determinaciones positivas para PCR-HCV, durante el primer año (y luego del primer mes) de vida, y/o tiene anti HCV positivo después de los 18 meses. Antes de esa edad, los anti HCV pueden ser transmitidos pasivamente desde la madre. Entre el 30% y el 60% de las madres anti HCV positivo no tienen factores de riesgo para adquirir la infección (infección esporádica).

Riesgo ocupacional en Hepatitis C

Todo personal expuesto laboralmente a sangre o fluidos corporales está en riesgo de adquirir infección por HCV. En la población de trabajadores de la salud, la prevalencia global se estima en aproximadamente 1.5%-2%.

Por pinchazo o transfusión: incubación entre 6 y 7 semanas.

Riesgo promedio debido a punción accidental: 5%-10%

Sólo el 25% desarrolla síntomas. Casi todos van a la cronicidad, con viremia persistente.

El anti HCV puede demorar hasta 6 meses en aparecer. Es positivo en el 90% de los casos. Conviene repetirlo cada 6 meses junto con un dosaje de GPT.

Un anti HCV positivo debe confirmarse luego con PCR-HCV. Una única determinación negativa no descarta la infección.

La PCR-HCV positiva indica infección, pero no define si es aguda o crónica. No hay carga viral indicadora de infección. Además, como ya se ha señalado, la viremia puede ser intermitente.

La prevalencia de anti HCV en trabajadores de la salud es del 0% a 1.7%.

Es imprescindible implementar precauciones universales y disponer de elementos de protección adecuados.

La inmunoglobulina no es efectiva para prevenir la Hepatitis C.

La transmisión desde el personal de la salud hacia los pacientes parece ser infrecuente. Se han descrito casos relacionados con cirugía o procedimientos invasivos.

El CDC no ha sugerido restricciones para los trabajadores de la salud que son anti HCV positivo y recomiendan fuertemente la adhesión estricta a las técnicas de asepsia al efectuar cirugía o procedimientos invasivos.

Para tener en cuenta

- Deben evitarse medicaciones hepatotóxicas.
- No existe vacuna contra este virus y, como se ha señalado, la inmunoglobulina es inefectiva.

- Los pacientes infectados con HCV deben ser inmunizados para Hepatitis A y B. Hay que recordar que la coinfección de HCV con otros virus aumenta la posibilidad de fallo hepático fulminante.
- Los niños pueden seguir concurriendo a jardines y escuelas.

El tratamiento antiviral cambia la historia natural de la infección por HCV. La respuesta al tratamiento con interferón es más sostenida en niños que en adultos.

Es fundamental la detección de anti HCV en bancos de sangre. Debe efectuarse la inactivación viral de los derivados de la sangre con calor seco a 80° por el término de 72 horas.

BIBLIOGRAFÍA

Hepatitis A

1. Libro Azul de Infectología Pediátrica. Sociedad Argentina de Pediatría. 2º Edición, 2001: 339-348.
2. Comité de Infectología de la Sociedad Argentina de Pediatría. *Arch. Arg. Ped.* 1995; 93 (2): 140-144.
3. Comité de Expertos de la Sociedad Argentina de Pediatría. *Arch. Arg. Ped.* 2002; 100 (1): 88-91.
4. Análisis sobre la necesidad de incorporar la vacuna contra Hepatitis A en Argentina. Sociedad Argentina de Pediatría. Comité Nacional de Infectología. Grupo de trabajo de Hepatología. 2004. En: <http://www.sap.org.ar>.

Bibliografía complementaria

1. Balestrieri, W., Chang, M., Ciocca, M., Schwarz, K., Porta, G., Vegnente, A. and Mieli Vergani, G. "Acute and Chronic Hepatitis: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition", *Journal of Pediatric Gastroenterol. Nutr.* 2002; 35: S62-S73.
2. Kemmer, N. and Miskovsky, E. "Hepatitis A", *Infectious Disease Clinics of North America* 2000; 14 (3): 605-615.
3. Delgado, M. y Jara, P. "Insuficiencia hepática aguda", en F. Ruza (1994) *Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos*. 2º Edición. Ediciones Norma, Madrid: 732-739.
4. Whittington. P. "Fulminant hepatic failure in children", en F. Suchy (1994) *Liver diseases in children*. 1º Edición. Ed. Mosby: 180-206.
5. Mowat, A. "Fulminant and severe acute liver failure", en A. Mowat (1994) *Liver diseases in childhood*. 3º Edición. Ed Butterworth-Heinemann: 161-166.
6. Cervio, G., Dip, M., Blanco, G., Rojas, L., Ayarzábal, V., Cuarterolo, M., Ciocca, M. y Invertarza, O. "Transplante hepático en la falla hepática fulminante por virus A en pediatría", *Rev. Medicina Infantil*. Septiembre de 2000; 7 (3): 185-188.
7. Dubray, D., Cullufi, P., Devíctor, D., Fabre, M. and Bernard, O. "Liver failure in children with hepatitis A", *Hepatology* 1997; 26 (4): 1018-1022.
8. Bhaduri, B. and Mieli Vergani, G. "Fulminant hepatic failure: Pediatric aspects", *Seminars in liver disease* 1996; 16 (4): 349-355.
9. López, E., Xifró, M., Torrado, L., De Rosa, M., Gómez, R., Dumas, R., Wood, S. and Contrini, M. "Safety and immunogenicity of pediatric formulation of inactivated hepatitis A vaccine in argentinean children", *Ped. Inf. Dis. J.* 2001; 20 (1): 48-52.
10. Malay, S., Tizer, K. and Lutwick, L. "Current update of pediatric hepatitis vaccine use", *Pediatrics Clinics of North America*. Abril de 2000: 395-406.
11. Rosenthal, P. "Hepatitis A vaccine: current indications", *Journal of Pediatric Gastroenterol. Nutr.* 1998; 27: 111-113.
12. Schwarcz, K. and Balistreri, W. "Viral Hepatitis", *Journal of Pediatric Gastroenterol. Nutr.* 2002; 35: S29-S32.
13. Hwei-Chang, M., Hadzic, Kohn I. J., Roussant, S. H., Jonas, M., Negro, F., Roberts, E. and Sibal, A. "Acute and Chronic Hepatitis: Working Group Report of the Second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition", *Journal of Pediatric Gastroenterol. Nutr.* 2004; 39: S584-S588.

Hepatitis B

1. Libro Azul de Infectología Pediátrica. Sociedad Argentina de Pediatría. 2º Edición, 2001: 339-348.
2. "Consenso sobre Vacunas Antihepatitis B y Antipoliomielíticas", *Arch. Arg. Ped.* 2000; 98 (2): 138-143.
3. Badía, I., Galoppo, C., Galoppo, M. y Ferro, A. "Vacuna Antihepatitis B en Pediatría. ¿Hacia la erradicación de la enfermedad?", *Rev. Hosp. Niños Buenos Aires* 2002; 44 (197): 105-111.
4. Comité de Expertos de la Sociedad Argentina de Pediatría. *Arch. Ar. Ped.* 2002; 100 (1): 88-91.

Bibliografía complementaria

1. Balestrieri, W., Chang, M., Ciocca, M., Schwarz, K., Porta, G., Vegnente, A. and Mieli Vergani, G. "Acute and Chronic Hepatitis: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition", *Journal of Pediatric Gastroenterol. Nutr.* 2002; 35: S62-S73.
2. Hwei-Chang, M., Hadzic, Kohn I. J., Roussant, S. H., Jonas, M., Negro, F., Roberts, E. and Sibal, A. "Acute and Chronic Hepatitis: Working Group Report of the Second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition", *Journal of Pediatric Gastroenterol. Nutr.* 2004; 39: S584-S588.
3. Cherry, J., Nielsen, K. and Vargas, J. "Hepatitis B and D viruses", en R. Feigin and J. Cherry (eds.) (1998) *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 4º Edición. W. B. Saunders Company: 1685-1698.
4. Schwarz, K. and Balestrieri, W. "Viral hepatitis", *Journal of Pediatric Gastroenterol. Nutr.* 2002; 35: S29-S32.
5. Shete, P. and Daum, R. "Real vs. Theoretical: assessing the risks and benefits of postponing the hepatitis B vaccine birth dose", *Pediatrics* 2002; 109 (4): 701-702.
6. Hsu, S. C., Mei-Hwei, Yen, H. N. and Chin, Y. L. "Horizontal transmission of hepatitis B virus in children", *Journal of Pediatric Gastroenterol. Nutr.* 1993; 16: 66-69.
7. Shapiro, C. and Margolis, H. "Impact of hepatitis B virus infection on women and children", *Infect. Dis. Clin. North Amer.* 1992; 6 (1): 75-96.
8. Mei-Hwei, Chang. "Hepatitis B vaccination and control of Hepatitis B-related liver disease", *Journal of Pediatric Gastroenterol. Nutr.* 2000; 31: 112-117.
9. Aach, R. "Viral hepatitis due to hepatitis viruses A-E and GB virus", en R. Feigin and J. Cherry (eds.) (1998) *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 4º Edición. W. B. Saunders: 612-636.
10. Malay, S., Tizer, K. and Lutwick, L. "Current update of pediatric hepatitis vaccine use", *Ped. Clin. North Amer.* 2000; 47 (2): 395-406.

Hepatitis C

1. Kelly, D. and Skidmore, S. "Hepatitis C-Z recent advances", *Arch. Dis. Child.* 2002; 86: 339-343.
2. Schwarz, K. and Balistreri, W. "Viral Hepatitis", *JPGN* 2002; 35: S 29- S 32.
3. Balistreri, W., Chang, M. and Ciocca, M. "Acute and Chronic Hepatitis: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition", *JPGN* 2002; 35: S 62- S 73.
4. Tajiri, H. and Miyoshi, Y. "Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus", *Ped. Inf. Dis. J.* 2001; 20 (1): 10-14.
5. "Hepatitis C". Libro Azul de Infectología Pediátrica. Sociedad Argentina de Pediatría. 2º Edición, 2001: 367-371.
6. Wederman, B. "Update on hepatitis C for the general pediatrician", *Ped. Inf. Dis. J.* Enero de 1999; 18: 67-68.
7. Mack, D. R. "Maternal transmission of hepatitis B and C to newborns", *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94 (2): 303-304.
8. Duff, P. "Hepatitis in pregnancy", *Seminars in Perinatology*. 1998; 22 (4): 277-283.
9. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. "Hepatitis C virus infection", *Pediatrics*. 1998; 101 (3): 481-485.

10. Zellos, A. and Schwarz, K. "¿What's the latest on hepatitis C?", *Contemporary Pediatrics*. 1998; 15 (4): 39-58.
11. Aach, R. "Viral hepatitis due to hepatitis viruses A-E and GB virus", en D. Feigin and J. Cherry (eds.) (1998) *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 4^o Edición. W. B. Saunders; Chap. 55: 612-636.
12. Bortolotti, F. "Hepatitis C virus infection and related liver disease in children of mothers with antibodies to the virus", *J. of Pediatrics* 1997; 130: 990-993.
13. Fujisawa, T. and Kumatsu, H. "Spontaneous remission of chronic hepatitis C in children", *Eur. J. Pediatr.* 1997; 156: 771-776.
14. Ramonet, M. "Hepatitis C en pediatría", *Acta Gastroenterol. Latino Amer.* 1996; 26 (5): 323-325.
15. Lacaille, F. "Condiute à tenir chez un enfant dont la mère a une hepatite chronique C", *Arch. Pediatr.* 1996; 3: 951-953.