

## **ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO, ABORDAJE Y PREVENCIÓN DE LA HEPATITIS A**

Grande Tejada A M<sup>a</sup>, Romero García A. Grupo de Patología Infecciosa de la Asociación Española de Pediatría de Atención primaria. Hepatitis A. Junio 2017. [Disponible en <http://www.aepap.org/grupos/grupo-de-patologiainfecciosa/contenido/documentos>]

### **INTRODUCCIÓN**

La hepatitis A (HA) es una enfermedad de distribución mundial, cuya incidencia es mayor en áreas geográficas con deficientes condiciones higiénico-sanitarias.

Se presenta tanto en forma esporádica como epidémica. En las zonas de baja endemicidad (como es el caso de España), la HA se manifiesta habitualmente en forma de casos aislados en los grupos de alto riesgo o de brotes.<sup>1</sup>

### **MODO DE TRANSMISIÓN**

La transmisión es persona a persona por vía fecal oral. Los niños juegan un papel relevante en la propagación de la enfermedad, ya que en múltiples ocasiones es asintomática o presenta síntomas inespecíficos que hacen que la infección por el virus de la hepatitis A (VHA) pase inadvertida. La mayoría de los contagios ocurren en contactos estrechos, convivientes y familiares. Otras formas de transmisión son la hídrica, alimentaria, determinadas prácticas sexuales y muy raramente la hemática.<sup>2,3</sup>

### **PERIODO DE TRANSMISIBILIDAD**

El periodo de mayor infectividad es de 1 a 2 semanas antes del inicio de la ictericia o elevación de las enzimas hepáticas, cuando la concentración de virus en las heces es más alta. El riesgo de transmisión posteriormente disminuye y es mínimo una semana después del inicio de la ictericia. Sin embargo, el VHA puede detectarse en las heces durante más tiempo, especialmente en recién nacidos y niños pequeños.<sup>2</sup>

### **PERIODO DE INCUBACIÓN**

El periodo de incubación es de 15 a 50 días, con una media de 28 días, dependiendo del inóculo.<sup>2</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La HA es una enfermedad aguda y autolimitada, cuyos síntomas típicos son la ictericia y la coluria. Se acompañan habitualmente de anorexia, náuseas, vómitos, malestar general, fiebre, cefalea, dolor abdominal, heces pálidas y pérdida de peso. El riesgo de desarrollar una infección sintomática, así como la gravedad, se relacionan directamente con la edad. En los niños de menos de 6 años, la infección suele ser asintomática, produciéndose ictericia solo en el 10% de ellos. En los niños de más edad y en los adultos, la infección suele conllevar enfermedad clínica, acompañada de ictericia en más del 70% de los casos.<sup>2,3</sup>

El fracaso hepático fulminante es raro y suele ocurrir en personas de edad avanzada o con alguna hepatopatía subyacente. No produce infección crónica.<sup>2,3</sup>

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es clínico y se confirma mediante pruebas microbiológicas. Las pruebas disponibles para el diagnóstico de la infección por el VHA son: IgM-específica anti-VHA (detectables de 5 a 10 días después de la exposición al virus), detección de antígeno o detección de ácido nucleico. El cultivo celular es poco útil.<sup>2,3</sup>

Los casos se dividen en **probables** (persona que satisface los criterios clínicos y con una relación epidemiológica) y **confirmados** (persona que satisface los criterios clínicos y los de laboratorio).

- **Criterio clínico:** persona con una aparición paulatina de los síntomas (fatiga, dolor abdominal, inapetencia, náuseas y vómitos intermitentes) y al menos, fiebre o ictericia o niveles elevados de aminotransferasa sérica.
- **Criterio de laboratorio:** detección del ácido nucleico del virus de la hepatitis A en suero o heces, o respuesta de anticuerpos específicos del virus de la hepatitis A o detección del antígeno del virus de la hepatitis A en heces.
- **Criterio epidemiológico:** transmisión de persona a persona o exposición a una fuente común o exposición a alimentos o agua de beber contaminados o exposición medioambiental.<sup>3</sup>

## HEPATITIS A, ENFERMEDAD DE DECLARACIÓN OBLIGATORIA

La HA puede suponer un problema para la salud pública, por lo que es una enfermedad de declaración obligatoria individual, es decir, todos los sanitarios tenemos la **obligación** de comunicar a las autoridades sanitarias todos los casos que cumplan los criterios de **caso "probable"** o **"confirmado"**.<sup>3</sup>

### TRATAMIENTO

Es sintomático. Se recomienda evitar fármacos hepatotóxicos, evitar la asistencia a clase durante 7 días desde el inicio de la ictericia y extremar las medidas de higiene centrándose en la importancia del lavado de manos para la prevención de la transmisión.<sup>3,4</sup>

### PREVENCIÓN

Los métodos más eficaces para evitar la infección frente al VHA son las **medidas de saneamiento** (agua potable, evacuación de las aguas residuales, lavado de manos con agua potable de forma regular, etc.) y la **vacunación**.<sup>3,4</sup>

La recomendación actual de vacunación frente al VHA en España está dirigida a determinados grupos de población con mayor riesgo de contraer la enfermedad<sup>5</sup> (tabla 2) salvo en tres comunidades autónomas (Cataluña, Ceuta y Melilla), donde se sigue una estrategia de vacunación universal.<sup>1</sup>

Las vacunas frente a la hepatitis A disponibles en España actualmente son:

- Vacunas pediátricas monocomponentes: Havrix<sup>®</sup> 720, Vaqta<sup>®</sup> 25.
- Vacuna pediátrica combinada de hepatitis A y B: Twinrix<sup>®</sup> pediátrico.

La edad mínima autorizada para su administración son los 12 meses de edad.

El esquema vacunal:

- Vacuna monocomponente 2 dosis (0, 6 meses).
- Vacuna combinada de hepatitis A y B: tres dosis (0, 1 y 6 meses). También puede realizarse una pauta rápida de cuatro dosis (0, 7, 21-30 días y 12 meses), especialmente indicada si urge una protección acelerada para hepatitis B, (en la ficha técnica solo autorizada para la presentación de adultos).<sup>1,5,6</sup>

Todas las vacunas de HA son altamente inmunógenas, entre un 94-100% de las personas vacunadas desarrollan anticuerpos un mes después de la primera dosis.<sup>3</sup> Se estima que los anticuerpos persisten, al menos, de 14 a 20 años.<sup>7</sup>

En lo referente a seguridad las vacunas antihepatitis A han mostrado un perfil excelente. Las reacciones adversas observadas tras la vacunación son leves y transitorias.<sup>1,8</sup>

Paradójicamente, la disminución de la infección conlleva un incremento del número de personas susceptibles que tiene riesgo de contraerla. Existen numerosos trabajos de seroprevalencia de anticuerpos frente al VHA que evidencian una elevada susceptibilidad a la infección VHA en nuestra población.<sup>9,10</sup>

**Tabla 1.** Vacunas frente a la hepatitis A disponibles en España.

	<b>HAVRIX®</b>	<b>VAQTA®</b>	<b>TWINRIX®</b>	<b>AVAXIM®<sup>3</sup></b>
<b>Laboratorio fabricante</b>	GSK	MSD	GSK	Sanofi Pasteur
<b>Dosis de antígeno VHA</b> Formulación para adultos	<b>HAVRIX® 1440</b> ≥ 19 años 1440 Unidades de ELISA	<b>VAQTA® 50</b> ≥ 18 años: 50 Unidades <sup>1</sup>	<b>TWINRIX® adultos</b> ≥ 16 años 720 Unidades de ELISA	<b>AVAXIM®</b> ≥ 16 años 160 U <sup>4</sup>
<b>Dosis de antígeno VHA</b> Formulación para niños y adolescentes	<b>HAVRIX® 720</b> 1-18 años 720 Unidades de ELISA	<b>VAQTA® 25</b> 1-17 años: 25 Unidades <sup>1</sup>	<b>TWINRIX® pediátrica</b> 1-15 años 360 Unidades de ELISA	
<b>Dosis µg de HBsAg<sup>2</sup></b>			<b>TWINRIX® adultos</b> 20 <b>TWINRIX® pediátrica</b> 10	
<b>Pauta de vacunación</b>	0, 6-12 meses	0,6-18 meses	0, 1, 6 meses	0, 6-12 meses

<sup>1</sup> 1 Unidad: 1 µg de antígeno VHA.

<sup>2</sup> HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.

<sup>3</sup> La compañía Sanofi Pasteur Europe es titular del registro de la vacuna Avaxim (solo para mayores de 16 años), que no se ha comercializado en los últimos años.

<sup>4</sup> En ausencia de una referencia estandarizada internacional, el contenido de antígeno se expresa utilizando una referencia interna.

**Tabla 2.** Indicaciones clásicas para la **vacunación preexposición** en niños y adolescentes de grupos de riesgo:<sup>1,3,5</sup>

- Viajeros a países de endemicidad intermedia o alta.
- Niños, hijos de inmigrantes, que visitan sus países de origen con una endemicidad intermedia o alta y contactos estrechos de niños adoptados de esas áreas.
- Contactos domiciliarios y cuidadores de pacientes con infección por el virus de la hepatitis A.
- Adolescentes usuarios de drogas por vía parenteral.
- Receptores de hemoderivados, como los hemofílicos.
- Niños y adolescentes candidatos a trasplantes de órganos.
- Niños y adolescentes con infección VIH.
- Síndrome de Down y sus cuidadores.
- Niños y adolescentes con enfermedades hepáticas crónicas o en tratamiento prolongado con fármacos hepatotóxicos.
- Personas con mayor riesgo ocupacional: manipuladores de alimentos, personal que trabaja en guarderías infantiles y personal sanitario de instituciones asistenciales.
- Estilos de vida que suponen un mayor riesgo de infección: por ejemplo, hombres que practican sexo con hombres o bien, los ya citados usuarios de drogas por vía parenteral.

Para que la vacuna sea efectiva se debe administrar al menos 2 semanas antes del viaje.

En cuanto a la realización de serología (Ig G para VHA) preexposición en los grupos de riesgo el Consejo Interterritorial de Sistema Nacional de Salud (CISNS)<sup>11</sup> recomienda siempre que sea posible su determinación en las personas nacidas antes de 1977. A su vez, aclara que no debe considerarse un límite superior de fecha de nacimiento en el que no hacer serología, porque los estudios de seroprevalencia en España muestran que la mayoría de las personas nacidas antes de 1960 son inmunes, si bien, hay un pequeño porcentaje de adultos mayores susceptibles y la edad por sí sola es un factor de riesgo de padecer una HA grave.<sup>11</sup>

## **PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN**

Debe considerarse para brotes en guarderías y en contactos personales estrechos (convivientes en el hogar, contactos sexuales, personas que han compartido con el enfermo el uso de drogas por vía parenteral y otras personas con contacto estrecho como cuidadores) con un caso agudo de infección por VHA, antes de los 14

días tras la exposición. Según las recientes recomendaciones del CISNS antes de 1 semana.<sup>3,5,11</sup>

La profilaxis postexposición consiste en la administración de una dosis de vacuna para HA a partir de los 12 meses de edad o una dosis de 0,02 ml/kg de peso de inmunoglobulina (Ig) polivalente (tabla 4) que confiere protección durante un periodo menor a 3 meses o una dosis de 0,06 ml/kg de peso de Ig que confiere protección durante 5 meses.<sup>3</sup>

No se ha determinado la eficacia de la Ig ni de la vacuna cuando se administran más de dos semanas después de la exposición.<sup>3</sup>

**Tabla 3. Recomendaciones para la profilaxis postexposición:<sup>3</sup>**

1. Para las personas sanas entre 12 meses y 40 años\*, dada la equivalente eficacia de la vacuna y de la Ig, es preferible administrar la vacuna, ya que esta ofrece protección a largo plazo y es fácil de administrar.
2. Para las personas mayores de 40 años\* sin antecedentes de vacunación ni de hepatitis en la infancia se prefiere la Ig debido a la ausencia de datos acerca de la respuesta inmune de la vacuna en este grupo de edad y debido a las manifestaciones más graves de la hepatitis A en adultos mayores. Puede usarse la vacuna si no se dispone de Ig.
3. Se administrará Ig a los niños menores de 12 meses, personas inmunodeprimidas (que no responden completamente a la vacuna), con enfermedad hepática crónica o personas con alergia a algún componente de la vacuna.
4. A las personas que se les administre Ig y para las que la vacunación también esté recomendada por otras razones deben recibir una dosis de vacuna al mismo tiempo que la Ig. Si se decide administrar simultáneamente Ig y vacuna deben aplicarse en lugares anatómicos diferentes.
5. En cuanto a las embarazadas, no se ha evaluado el efecto de la vacuna sobre el desarrollo fetal ni hay ensayos clínicos controlados que establezcan la seguridad de la Ig en el embarazo. No obstante la ficha técnica tanto de la vacuna como de la Ig especifican que se deben usar cuando sea claramente necesario y extremando la precaución.

\* Según el reciente documento del Ministerio se recomienda 50 años. <sup>11</sup>

**Tabla 4. Inmunoglobulina humana inespecífica autorizada y comercializada actualmente en España frente a hepatitis A.**

Nombre comercial	Composición	Indicaciones	Dosis
<b>BERIGLOBINA P</b> ® CSL BERING S.A	1 mL contiene: Proteína humana 160 mg. - Inmunoglobulina humana contenido mínimo 95%. - Anticuerpos antihepatitis A contenido mínimo 100 U.I.	- Profilaxis de la HA antes de la exposición en el caso de viajeros que se desplacen a zonas endémicas.	- Estancias inferiores a 3 meses: 0,02 mL/kg y para estancias más prolongadas 0,06 mL/kg.
		-Profilaxis postexposición durante 2 semanas después del contacto.	- Profilaxis postexposición: 0,02 mL/kg.

Fuente: Ficha técnica Beriglobina P. AEMPS.

#### **DESABASTECIMIENTO DE VACUNAS ANTIHEPATITIS A**

Actualmente nos encontramos ante una situación de desabastecimiento de vacunas frente al VHA tanto en España como a nivel mundial, generado entre otros factores por el aumento de su demanda. Esta situación ha obligado a las autoridades sanitarias a **priorizar** de forma temporal en las indicaciones de uso de las dosis disponibles de vacunas de HA.

En cuanto a la **vacunación de los viajeros susceptibles a zonas con media o alta endemidad**, se protege individualmente al viajero y a su vez a la población del país de origen con baja incidencia de infección por el VHA, donde la seroprevalencia de la comunidad es baja. Ante la carencia de vacunas actual, las autoridades sanitarias puntualizan que la vacunación frente al VHA no es OBLIGATORIA para viajar a países donde el virus tiene media-alta endemidad. En este momento, se recomienda extremar las medidas higiénicas (lavado de manos frecuente, tomar agua embotellada o evitar la ingesta de vegetales crudos), que en el caso de los niños puede ser más complicado su cumplimiento. Por ello, insistimos en la RECOMENDACIÓN de vacunación preexposición en los niños viajeros a zonas endémicas desde Atención Primaria, en cuanto exista disponibilidad de vacunas frente a HA. A su vez, son necesarias campañas de vacunación para la inmunización de los

grupos que tienen mayor riesgo en nuestro entorno, como los hombres que practican sexo con hombres<sup>11-13</sup>

Así mismo, la utilización de Ig en la situación de desabastecimiento de vacunas frente al VHA que vivimos en el momento actual, sería otra alternativa en los casos posexposición.<sup>1,3</sup>

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Comité Asesor de Vacunas. Hepatitis A. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; 2015 [Actualizado en octubre de 2014; consultado el 11/05/2017]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-28>.
2. AAP. Hepatitis A. Red Book Atlas of Pediatric Infectious Diseases. Am Acad Pediatr; 2015. p.391- 399.
3. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Madrid, 2013.
4. Codoñer Franch P, Simó Jordá R. Hepatitis virales agudas. En: Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. 4ª ed. Madrid: Ergon. 2016. P 401-414.
5. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Arístegui Fernández J, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Rauet JM, García Sánchez N et al. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP): recomendaciones 2016. An Pediatr (Barc). 2016; 84(1): 60.e1-60.e13.
6. WHO position paper on hepatitis A vaccines June 2012. Weekly Epidemiol Rec. 2012;87:261-76.
7. Gossner CM, Severi E, Danielsson N, Hutin Y, Coulombier D. Changing hepatitis A epidemiology in the European Union: New challenges and opportunities. Euro Surveill. 2015; 20, pii=21101.
8. Campins Martí M, Moraga Llop FA, editores. Vacunas 2014. Barcelona: Gráficas Campás; 2014.
9. García-Comas L, Ordobás M, Sanz JC, Ramos B, Arce A, Barranco D. Estudio poblacional de seroprevalencia de anticuerpos frente al virus de la hepatitis A en la Comunidad de Madrid, 2008-2009. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2016;34: 33–8.

10. Arnedo-Pena A, Joan Puig-Barberà J, Pardo-Serrano F. Hepatitis A: elevada susceptibilidad en nuestra población joven. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34(7): 466–468.
11. Grupo de trabajo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a hepatitis A en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional, 2017.
12. Zucman D, Farfour E, Mazaux L, Hillaire S, Dimi S, Lesprit P, Khan JE, Vasse M. How to face the outbreak of viral hepatitis A in men-who-have-sex-with-men in France without vaccines? *Clin Infect Dis*. 2017 May 16. <https://doi.org/10.1093/cid/cix458>
13. Turner DP, McGuinness SL, Cohen J, Waring LJ, Leder K. Use of pre-travel vaccine-preventable disease serology as a screening tool to identify patients in need of pre-travel vaccination: a retrospective audit. *J Travel Med*. 2017; 24(3):1-5.