

# *Hepatitis. De la A a la Z: ¿qué hay de nuevo?*

## *Hepatitis A y E*

*Dra Margarita Ramonet*

Vicepresidente de la Asociación Latinoamericana de Pediatría 2012-2015  
Integrante del Comité Nacional de Hepatología - SAP 2013-2015  
Integrante del Programa Nacional de Control de Hepatitis Virales. MNS  
Buenos Aires - ARGENTINA

# ***CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS DE LA HEPATITIS A***

- ◆ Virus simple, no encapsulado
- ◆ Contiene una sola cadena de ARN
- ◆ Pertenece al género Hepatovirus de la familia de los Picornavirus
- ◆ Estable, se inactiva a +70 °C, pero resiste a la desecación por un mes.
- ◆ *Sobrevive a - 20 ° C por años y en el agua, hasta 1 año*
- ◆ Ruta de transmisión: fecal-oral
- ◆ La transmisión está relacionada a los niveles de higiene y saneamiento de la población, y por lo tanto, al desarrollo socio-económico del país.
- ◆ *Casos asintomáticos: > 70% en < 6 años*

# HAV

- ◆ Importante carga de enfermedad
- ◆ Mortalidad (Hepatitis Fulminante)
- ◆ Gran demanda de recursos médicos y económicos
- ◆ No evoluciona a la cronicidad
- ◆ Presentación esporádica o brotes epidémicos, ciclos cada 10 – 15 años
- ◆ Durante un período de 9 años, en diferentes áreas del país, se demostró que: el **Genotipo IA** era el único que circulaba hasta la actualidad.
- ◆ Rol crítico de los niños en la diseminación del virus
- ◆ Es una enfermedad prevenible por vacuna
- ◆ ***Estrategia de Vacunación Universal: es costo-efectiva***

# HAV

- ◆ Vacuna de Hepatitis A monovalente inactivada con formaldehído a nivel mundial: **4** para la edad pediátrica ( $\geq 1$  año) y dosis para adultos, están licenciadas para **dos dosis** por vía IM, aplicadas con 6 meses de intervalo (18-36 meses: flexible)
- ◆ **Vacunas Hepatitis A son muy inmunogénicas (97-100%), confieren rápida protección y son seguras**
- ◆ Son Intercambiables
- ◆ La dosis “booster” confiere protección a largo plazo: 20-30 años
- ◆ Entre 1995 y 2006: fueron aplicadas  $\sim$  200 millones de dosis
- ◆ En China existen 2 vacunas HAV vivas atenuadas, se usan con un esquema de una sola dosis.
- ◆ Vacuna combinadas (Hepatitis A y B), (Hepatitis A y Fiebre Tifoidea)

**Anictérica  
Inaparente**

**Ictérica**

**Colestática**

**Prolongada  
Recaída**

# Hepatitis Aguda A

## Complicaciones

### Extrahepáticas

- ▣ Piel
- ▣ Hematológicas
- ▣ Renales
- ▣ Pancreáticas
- ▣ Neurológicas

### Autoinmunidad

Hepatitis  
Autoinmune

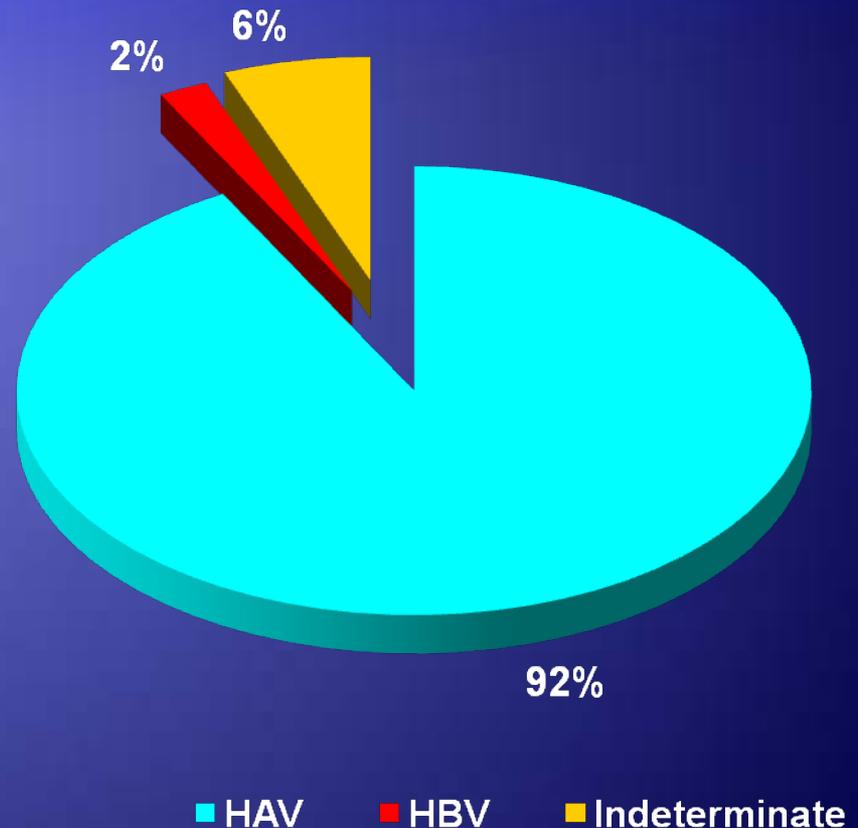
### Insuficiencia Hepática Aguda

Hepatitis  
Fulminante



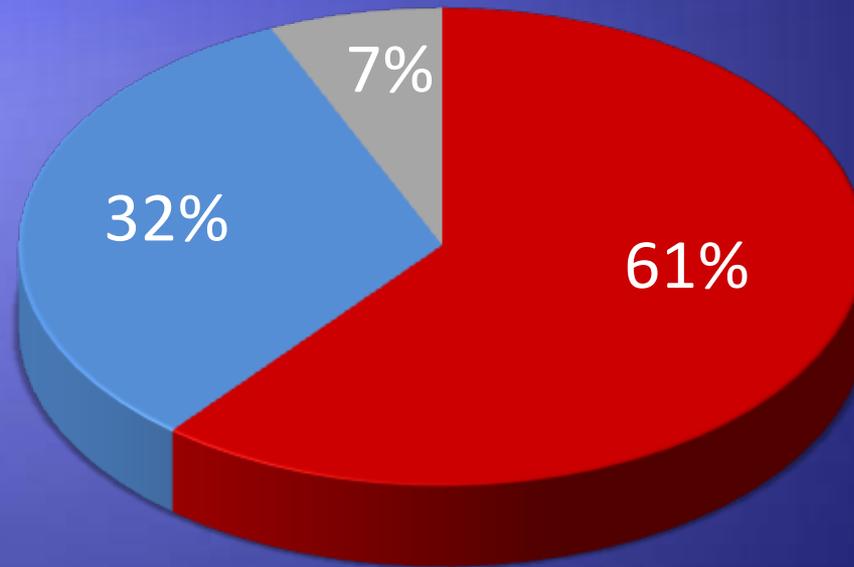
# Acute Viral Hepatitis Diagnosis and follow-up

1981-1999  
4.226 children  
mean age, ys: 7.3 (1-18 ys)  
male/ female: 43/57  
77% < 10 ys



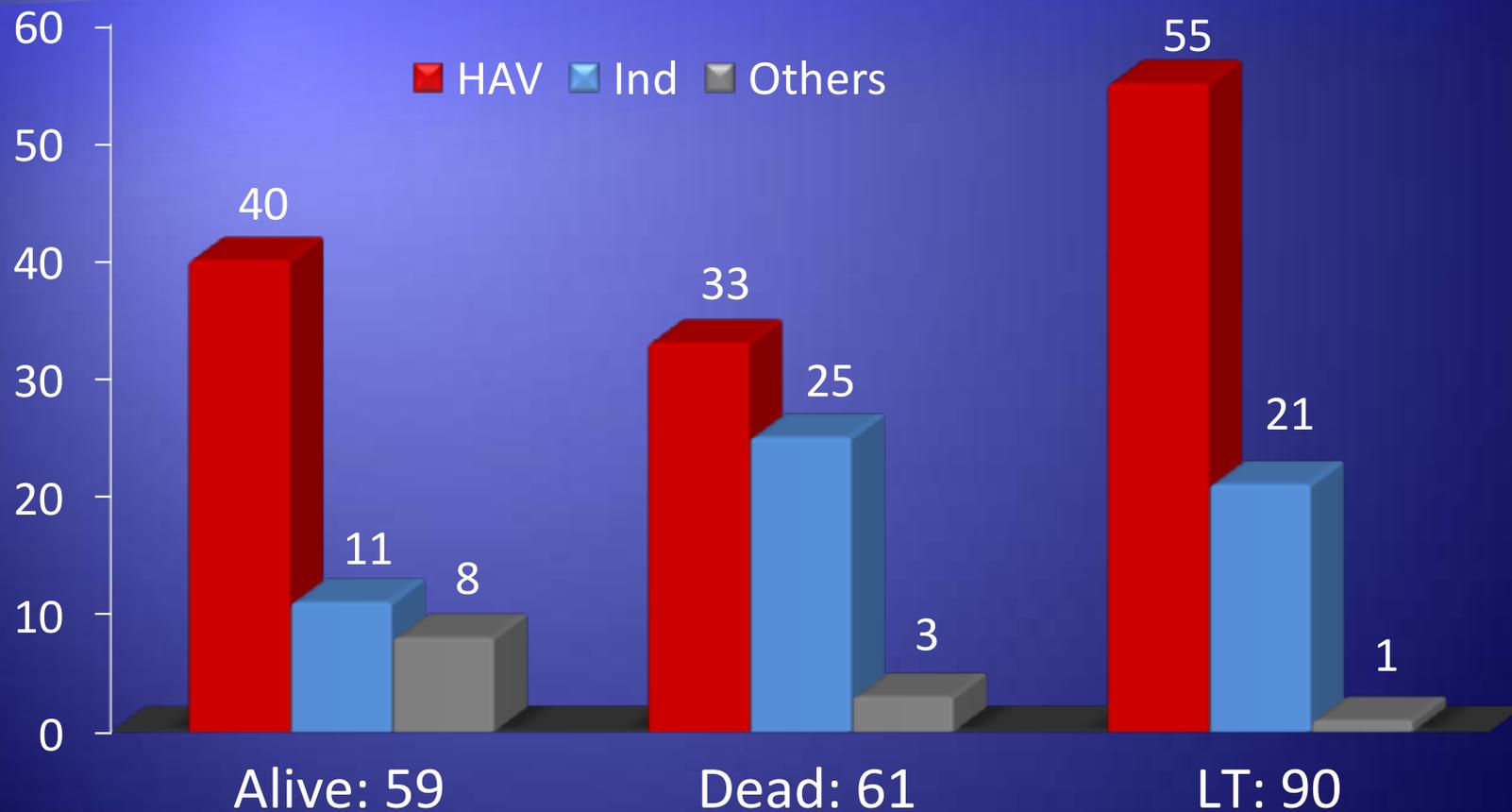
# Acute Liver Failure: Experience with 210 patients

5/1982 - 9/2002  
Age: 5.3 years  
(1.1 - 17.4 y)  
53% fem  
87% < 10 y



■ Hep A ■ Ind ■ Others

# Acute Liver Failure: Experience with 210 patients



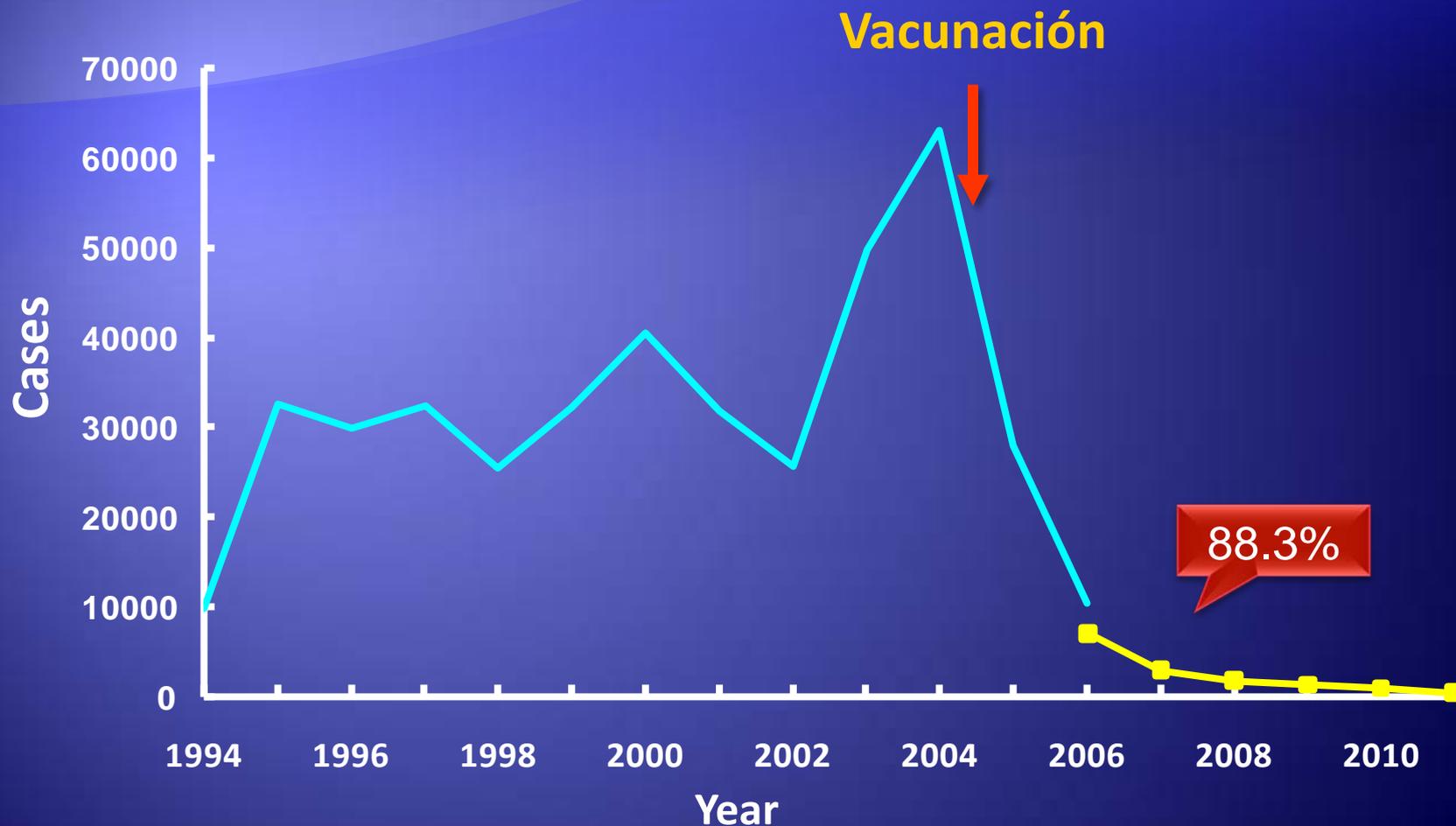
# ***¿Porqué la vacunación con Hepatitis A en Argentina?***

- ◆ Existe una población muy susceptible que vive expuesta con la población infectada (endemicidad intermedia).
- ◆ La enfermedad se manifiesta después del año de vida.
- ◆ HAV es una importante causa FHF en niños.
- ◆ El impacto que se obtiene con la vacunación precoz es mayor cuando se aplica < 2 años
- ◆ Los niños de 1-2 años constituyen la fuente de transmisión de la infección, por lo tanto, la vacunación precoz previene la diseminación del virus
- ◆ ***¿Dosis única? Si, pero es necesario implementar una efectiva vigilancia epidemiológica.***

## **Argentina**

El esquema de vacunación que se propone es el de **una dosis de vacuna anti-Hepatitis A al año de edad** junto con la vacuna triple viral para todos los niños nacidos en el año 2004 es decir que cumplen el primer año de vida a partir del 01/01/05.

# Hepatitis A en Argentina (1994-2011)



*Fuente: Ministerio Nacional de Salud*

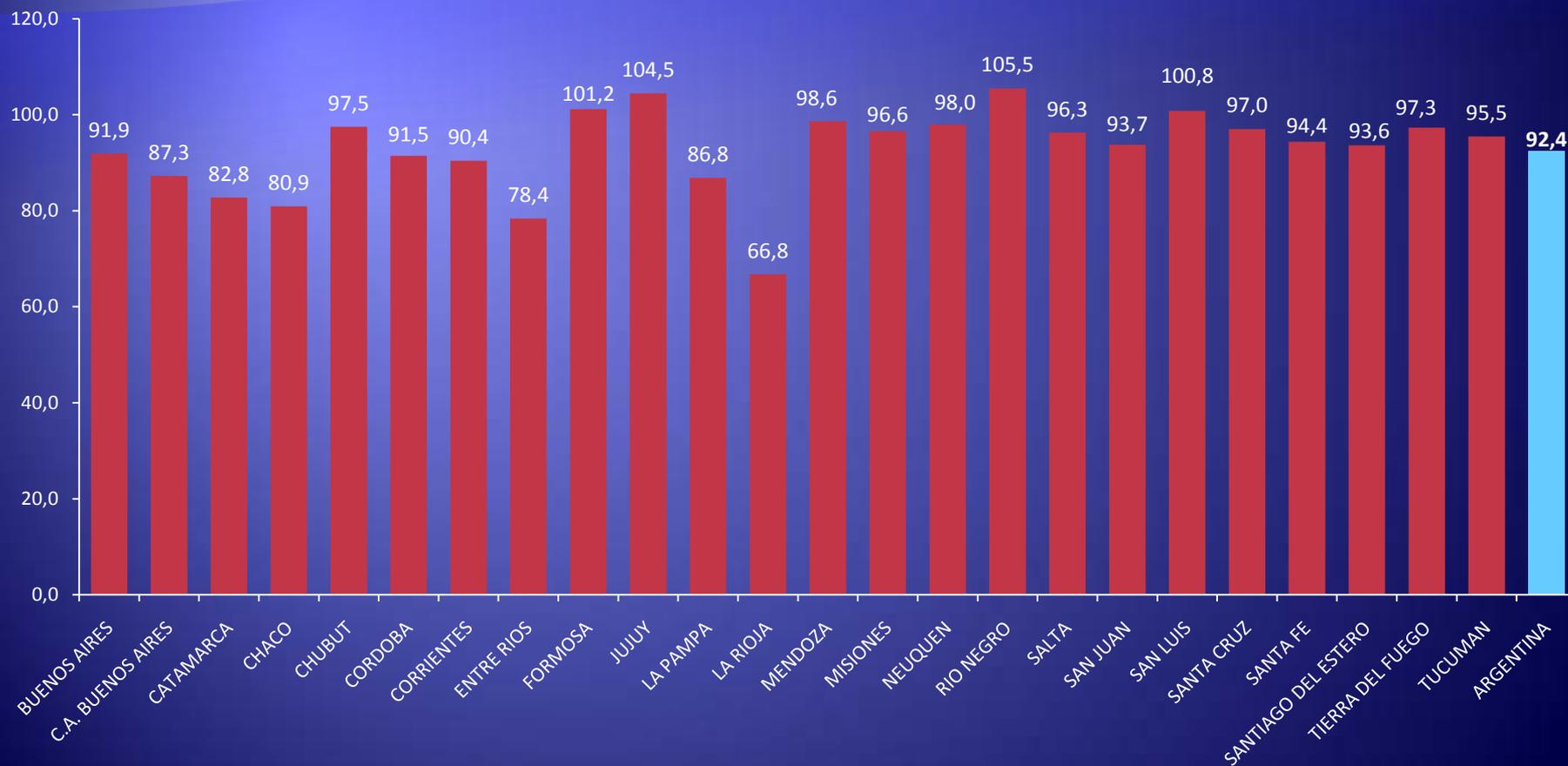
## Hepatitis A y Hepatitis sin especificar. Casos y Tasas Acumulados por 10000 hab.

	<b>2013</b>	
<b>Regiones</b>	<b>Notificados</b>	<b>Confirmados</b>
Centro	17	7
Cuyo	8	2
NEA	1	-
NOA	6	1
Sur	7	-
<b>Total PAIS ARGENTINA</b>	<b>39</b>	<b>10</b>

**Hepatitis A. Casos y Tasas Acumulados por 10000 hab. Hasta 4° semana**  
**Epidemiol. 2015**

Regiones	2014		2015	
	Notificados	Confirmados	Notificados	Confirmados
Centro	2	0	2	1
Cuyo	2	0	2	0
NEA	0	0	0	0
NOA	2	0	1	1
Sur	1	0	3	0
<b>Total PAIS ARGENTINA</b>	<b>7</b>	<b>0</b>	<b>14</b>	<b>2</b>

# Cobertura de vacunación de HA en Argentina, 2011

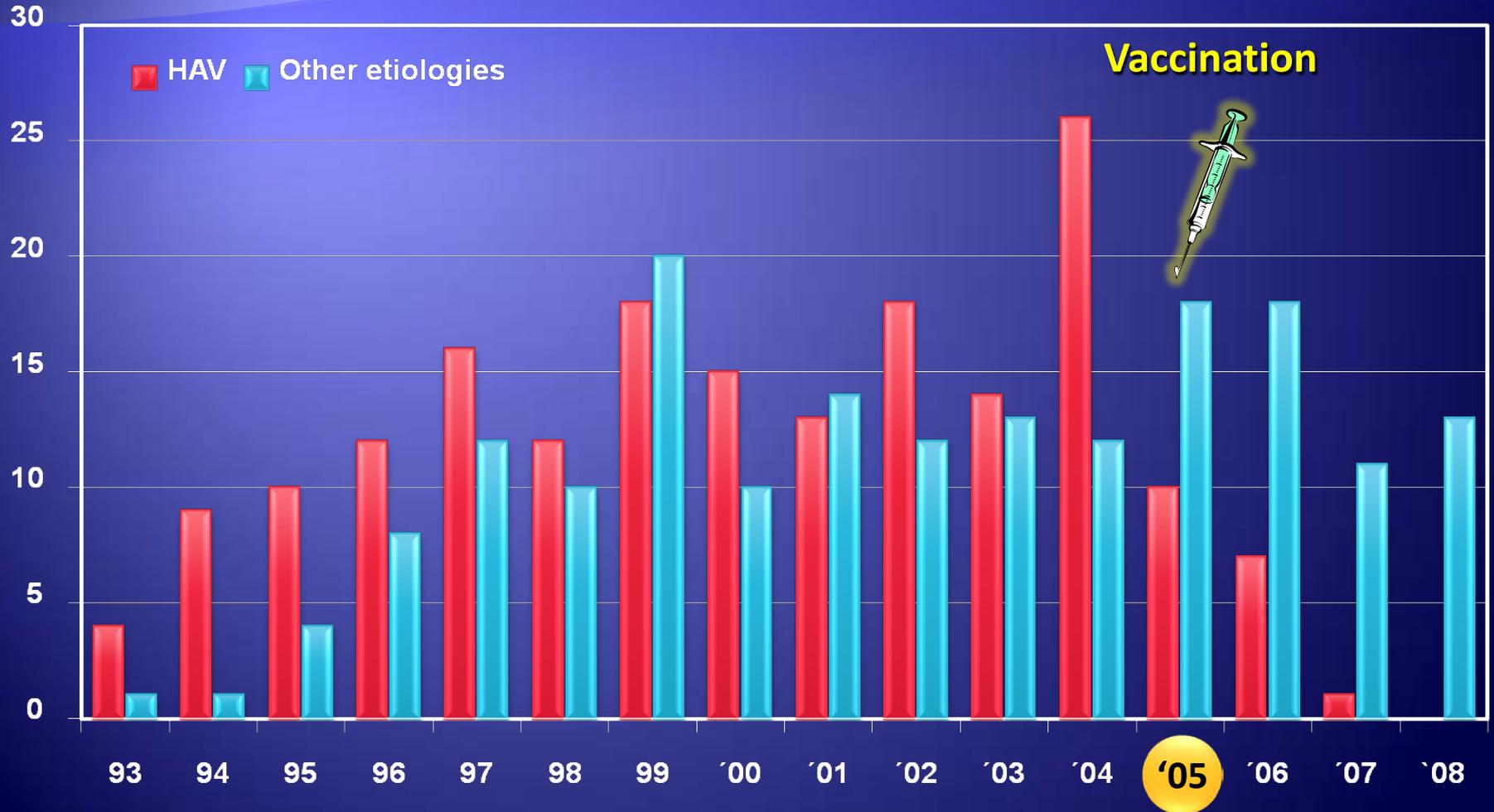


Fuente: Ministerio Nacional de Salud

# FHF by HAV

Before '05: 165 (54,6%)

From '05 - '07: 18 (27,7%)



# Centros Participantes

**Policlínica Dr. Villalonga  
y Policlínica San Rafael**



**Hospital de Niños Dr Orlando Alassia**

**Hospital de Niños Dr Ricardo Gutiérrez  
Hospital de Niños de San Justo  
Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas**

**Programa Nacional de Control de Enfermedades  
Inmunoprevenibles, Servicio Hepatitis y  
Gastroenteritis. Departamento Virología.  
Laboratorio Nacional de Referencia.  
Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas.  
ANLIS “Dr Carlos G. Malbrán”.  
Ministerio de Salud de la Nación**

*Fuente: Ministerio Nacional de Salud*

# **SINGLE-DOSE UNIVERSAL HEPATITIS A IMMUNIZATION IN ARGENTINA: HIGH PREVALENCE OF PROTECTIVE ANTIBODIES UP TO 8 YEARS FOLLOWING VACCINATION**

**A Urueña<sup>1</sup>, J González<sup>2</sup>, A Rearte<sup>1</sup>, M Pérez Carrega<sup>1</sup>, R Calli<sup>3</sup>, A Uboldi<sup>4</sup>, M Ramonet<sup>5</sup>, M Cañero-Velasco<sup>6</sup>, A Gentile<sup>7</sup>, C Vizzotti<sup>1</sup>**

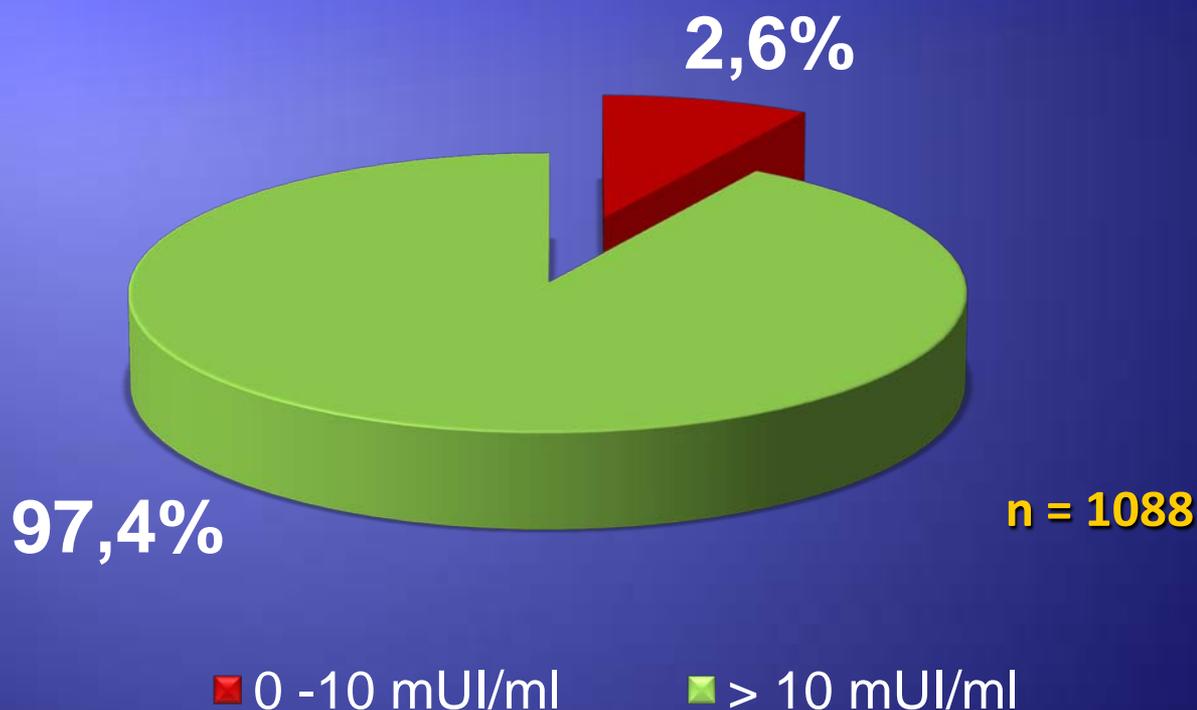
- ◆ Métodos: se incluyeron niños que habían recibido una dosis de VHA, por lo menos **6 años** antes, de 5 Centros de Argentina entre el 2013 y 2014. Se realizó IgG anti – HAV en todas las muestras. Se consideró protector un título  $\geq 10$  mIU/ml
- ◆ Resultados: se incluyeron 1088 niños, 48% sexo masculino, 95,6% vivían en zonas urbanas, 83,9% con agua potable y 52,5% con sistema cloacal.

Edad media: 8,72 años (r: 6,3 – 9,2 años post vacuna)

Del total **el 97,4% tenían anticuerpos protectores anti- HAV**

La concentración media geométrica del título de anticuerpos fue de **170.5 mIU/ml** (95% IC: 163,2 – 178,2 mIU/ml)

# Evaluación de la seroprevalencia de anticuerpos HAV luego de la Vacunación Universal ( 6 años)



# Conclusiones

- ◆ Las vacunas de Hepatitis A están licenciadas a nivel mundial y fueron introducidas en varios países; se debería adoptar como Vacunación Universal
- ◆ El éxito de los Programas de Vacunación Universal, ha resultado en una virtual eliminación de diferencias de edad, etnia, raza, y regionales en la incidencia de infección HAV en las décadas pasadas
- ◆ La tasa de Hepatitis A ha declinado sustancialmente luego de la vacunación
- ◆ La estrategia de **dosis única** en Argentina ha producido un impacto en la incidencia de HA en todas las edades, y en todo el país

# Conclusiones

- ◆ No hubo casos de Hepatitis Fulminante o de Tx H por HAV ('07 /'15).
- ◆ La estrategia de una única dosis requiere un análisis profundo y vigilancia prospectiva para determinar el beneficio relativo (más económico) vs el efecto de la ocurrencia de la enfermedad y su severidad
- ◆ **El 12 de Abril de 2012, en Ginebra** en el marco de la OMS (SAGE) se presentó la Estrategia de la Argentina y los resultados de los estudios realizados, y la OMS respaldó la iniciativa de la Argentina
- ◆ Colombia y Méjico comenzaron con la estrategia de una sola dosis

# *Hepatitis E*

*(Hepevirus, familia Hepeviridae )*

- ◆ 1/3 de la población mundial está en contacto con el HEV
- ◆ Vía de transmisión fecal-oral
- ◆ Hepatitis E aguda es autolimitada
- ◆ Mortalidad es significativamente más elevada en embarazadas (5-25%)
- ◆ RNA, heterogéneo de una sola cadena, ~7200 nt:
  - ◆ Genotipos 1 y 2: infección en humanos
  - ◆ Genotipos 3 y 4: infección en animales y humanos (G-3 representa casos esporádicos en los países occidentales)

## *Epidemiología HEV*

- ◆ En el mundo : - 18 - 20 millones de infecciones
  - 3,2 millones son asintomáticas
  - 68.000 mueren por año (Tasa 0,5-4%)
- ◆ Vías de transmisión: - **Fecal - oral**
  - Parenteral (sangre contaminada)
  - Vertical

## *En Argentina*

- ◆ La prevalencia de anti HEV evaluada en 5196 pacientes de 3 diferentes poblaciones:

\* n: 2157, edad X: 34,2 años (bancos de sangre); **1,8 %**

\* n: 1696, edad X: 46,1 años (pre quirúrgico); **3,1%**

\* n: 1304, edad X: 6,44 años; **0,15%**

- ◆ **Prevalencia total: 1,9%**

*Las Hepatitis Virales en la Argentina, MNS, 2014*

## *Genotipos HEV 3 y 4 son Zoonosis*

- ◆ HEV porcina infecta a los cerdos domésticos en todo el mundo
- ◆ Viremia es transitoria (1-2 semanas) mientras que la eliminación fecal puede durar 3-7 semanas
- ◆ Hepatitis Linfoplasmacística es leve a moderada
- ◆ Transmisión al humano puede ocurrir vía:
  - ◆ carne poco cocida (56 °C hasta 1 h = mediano a raro!)
  - ◆ Agua potable contaminada, de riego y aguas residuales
  - ◆ Mariscos (ostras) de aguas contaminadas

## *Hepatitis E: algunos datos*

- ◆ Argentina solo genotipo 3 ( subg 3i, 3a y 3b), poco G1
- ◆ Cuba, Uruguay, Venezuela: genotipo 1
- ◆ Riesgo de Hepatitis crónica en pacientes inmunosuprimidos post Tx de órgano o co- infección HIV: genotipo 3
- ◆ Hepatitis fulminante en embarazadas: genotipo 1
- ◆ Hepatitis fulminante en niños (3 casos): G3
- ◆ La prevalencia varía según los test serológicos utilizados
- ◆ En Argentina: 2011: donantes: 2%; HIV: 6%
- ◆ 2012 (28 de julio, Día Mundial de las Hepatitis Virales): 9,5%
- ◆ Está sub diagnosticada!!

## *Hepatitis Crónica por HEV*

- ◆ No hay una definición específica
- ◆ Puede ser definida definida por semejanza con otras formas de hepatitis virales:

Enzimas hepáticas elevadas y detección del HEV RNA en suero y/o heces por 6 meses luego del diagnóstico

- ◆ Encontrado en pacientes inmunocomprometidos
  - Receptores de trasplantes de órganos
  - Personas HIV +
  - Pacientes con enfermedades hemato- oncológicas
  - Tratamiento: Ribavirina por 24 semanas

## *Vacunación contra HEV*

- ◆ Segura, eficaz
- ◆ Protección cruzada - genotipo (1 vs 4, pero que pasa acerca del 2 y 3?)
- ◆ No hay datos en personas inmunocomprometidas, pacientes con enfermedad hepática crónica, niños
- ◆ Escasos datos en embarazadas (*Wu et al, Hepatology,*)
- ◆ Persistencia del anti-HEV?

## *Hepatitis E en pacientes inmunocomprometidos*

- ◆ Infección HEV puede persistir en la evolución en personas inmunocomprometidas
- ◆ La prevalencia de la hepatitis E crónica en estos entornos es baja
- ◆ La mayoría de los pacientes son asintomáticos
- ◆ La seroconversión puede retrasarse
- ◆ Hepatitis crónica E puede progresar a la cirrosis, y reaparecer después del trasplante

*Francesco Negro, 2012, Barcelona*



Congreso  
Latinoamericano  
de **Pediatría**

2° Congreso Extraordinario  
de Pediatría de la SPP

Organizado por:



11 -14 Noviembre  
**Lima** 2015  
Perú

[www.alape2015.com](http://www.alape2015.com)

*¡Te  
esperamos!*

*Muchas gracias!*



[margarita.ramonet@gmail.com](mailto:margarita.ramonet@gmail.com)