

Hepatitis A

Hepatitis A

Juan Carlos Restrepo Gutiérrez¹, Ana Isabel Toro Montoya²

¹ Médico especialista en Medicina Interna y Hepatología Clínica, MSc, PhD. Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Jefe Sección Gastrohepatología, Medicina Interna, Universidad de Antioquia. Miembro del Grupo de Gastrohepatología, Universidad de Antioquia. Miembro de la Unidad de Hepatología, Cirugía Hepatobiliar y Pancreática. Hospital Pablo Tobón Uribe. Miembro del Programa de Trasplante de Hígado. Hospital Pablo Tobón Uribe-Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Hospital Pablo Tobón Uribe, Calle 78B No. 69-240. E-mail: jcrestrepo@hptu.org.co

² Bacterióloga y Laboratorista Clínica. MSc Virología. Coordinadora Científica, Editora Médica Colombiana S.A., Medellín, Colombia.

Conflicto de intereses: los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Medicina & Laboratorio 2011; 17: 11-22.

Módulo 1 (La clínica y el laboratorio), número 84. Editora Médica Colombiana S.A., 2011®.

Recibido el 28 de enero de 2011; aceptado el 10 de febrero de 2011.

Resumen: la hepatitis causada por el virus de la hepatitis A es una enfermedad aguda, frecuente a nivel mundial. Aunque permanece endémica en países en desarrollo, las tasas de seroprevalencia en los países desarrollados continúan disminuyendo. En los niños la infección aguda usualmente es asintomática; sin embargo, en los adultos se pueden presentar una variedad de manifestaciones clínicas que van desde leves hasta una falla hepática fulminante, la cual afortunadamente, es muy poco frecuente. La transmisión de virus es generalmente por la ingestión de agua y alimentos contaminados con materia fecal que está infectada con el virus. El diagnóstico de la hepatitis A se basa en las pruebas de laboratorio, apoyadas en la búsqueda de anticuerpos tipo IgM, específicos para el virus de la hepatitis A. La inmunoprofilaxis con gamma globulina anti-VHA puede prevenir y atenuar la enfermedad en personas expuestas al virus. La vacuna por su parte, induce inmunidad a largo plazo y abre la posibilidad a la erradicación de esta enfermedad en el mundo.

Palabras clave: hepatitis A, virus de la hepatitis A, VHA, clínica, diagnóstico, epidemiología, patogénesis, prevención.

Abstract: Hepatitis caused by hepatitis A virus is an acute disease, quite common at a worldwide level. Although it remains endemic in developing countries, the seroprevalence rates in developed countries continue to decline. In children, the acute infection is usually asymptomatic, but in adults it may present with a variety of clinical manifestations ranging from mild to fulminant liver failure, which fortunately is very rare. The virus is usually transmitted by ingestion of food and water contaminated with feces infected with the virus. The diagnosis of hepatitis A is based on laboratory tests, supported by the search for IgM antibodies specific for hepatitis A virus. Immunoprophylaxis with anti-HAV gamma globulin can prevent and mitigate the disease in people exposed to the virus. On the other side, the vaccine induces long-term immunity and opens the possibility to eradicate this disease from the world.

Keywords: Hepatitis A, hepatitis A virus, HAV, clinical manifestations, diagnosis, epidemiology, pathogenesis, prevention.

La hepatitis viral aguda es una enfermedad común y su principal causa es la infección por el virus de la hepatitis A (VHA). Es común que la infección por este virus en los niños pase desapercibida y no se diagnostique, pero en los adultos puede manifestarse clínicamente, a menudo con ictericia, y llegar hasta una falla hepática aguda como resultado de una hepatitis A severa. La hepatitis A no se asocia con enfermedad hepática crónica y no se presenta el estado de portador crónico, como sucede con otros virus de la hepatitis. No se dispone de tratamiento específico contra el virus [1].

En este módulo se describen los aspectos más importantes de la hepatitis A, como son el agente causal, la epidemiología, la patogénesis, la clínica y las pruebas de laboratorio que apoyan su diagnóstico.

Historia

La historia reporta epidemias de ictericia desde el siglo V AC, y luego principalmente en Europa durante los siglos XVII y XVIII [2]. Durante el siglo XIX se especulaba que la causa de la ictericia era un tapón mucoso que obstruía el conducto biliar. Las epidemias eran muy frecuentes en las tropas del ejército e hizo pensar que podía haber una causa infecciosa. En 1885 se descubrió que la hepatitis podía transmitirse a través de transfusiones sanguíneas y en 1923, Blumer [3], concluyó que las hepatitis infecciosas eran epidémicas después de analizar el patrón de la enfermedad en 63 brotes de ictericia en los Estados Unidos entre los años 1812 y 1922; la mayoría de las infecciones se presentaban en los niños y adolescentes, la incidencia aumentaba en el otoño y en el invierno, y aparentemente se transmitía persona a persona. Los estudios posteriores con voluntarios humanos durante y después de la Segunda Guerra Mundial permitieron diferenciar la hepatitis A de la hepatitis B y categorizarlas como entidades diferentes. Entre los años 1950 y 1970, los estudios conducidos por Krugman [4-6] permitieron definir que la hepatitis era causada por agentes infecciosos transmitidos por la vía fecal-oral, pero también con la inoculación de sangre obtenida durante el periodo de incubación, para luego en 1973, identificarse el virus en la materia fecal mediante microscopía electrónica [7]. A partir de entonces, se desarrollaron inmunoensayos que permitieron la identificación de anticuerpos IgG e IgM para diferenciar una hepatitis A reciente de una previa, y finalmente en 1979 se pudo cultivar el virus de la hepatitis A en cultivos celulares, contribuyendo al posterior desarrollo de la vacuna [8].

Agente viral

Los virus en general se clasifican de acuerdo a sus propiedades, como son estructura de la cápside, las propiedades fisicoquímicas del genoma (DNA o RNA; de cadena sencilla o doble), su tipo y sitio de replicación en la célula, sus propiedades antigénicas, sus propiedades biológicas, tales como si son partículas virales envueltas (envoltura proveniente de la membrana lipídica del hospedero) o desnudas. Los principales cinco virus causantes de hepatitis viral pertenecen a familias diferentes, como se observa en la **tabla 1** [9].

Tabla 1. Principales virus causantes de hepatitis

Virus	Familia	Genoma	Envoltura	Transmisión
Virus de la hepatitis A (VHA)	<i>Picornaviridae</i>	RNA	No	Fecal-oral
Virus de la hepatitis B (VHB)	<i>Hepadnaviridae</i>	DNA	Sí	Parenteral
Virus de la hepatitis C (VHC)	<i>Flaviviridae</i>	RNA	Sí	Parenteral
Virus de la hepatitis D o Delta (VHD)	<i>No clasificado</i>	RNA	Sí (proveniente del VHB)	Parenteral
Virus de la hepatitis E (VHE)	<i>Hepeviridae</i>	RNA	No	Fecal-oral

El virus de la hepatitis A pertenece a la familia *Picornaviridae*, es un virus RNA de cadena sencilla positiva de 7,5 kilobases (kb) de longitud, desnudo y su cápside está compuesta por diferentes proteínas antigénicas denominadas con las siglas VP1, VP2, VP3 y VP4. Su estructura presenta una morfología icosaédrica bajo el microscopio electrónico [7, 10], como se observa en la **figura 1**. Su genoma se divide en tres partes: 1) la región 5' que tiene unida de forma covalente la proteína viral de 2,5 kb, VPg; 2) el segmento genómico que codifica para todas las proteínas virales, con regiones denominadas P1, P2 y P3; y 3) una cola corta de poly(A) de 40 a 80 nucleótidos en el extremo 3' [11, 12], como se observa en la **figura 2**.

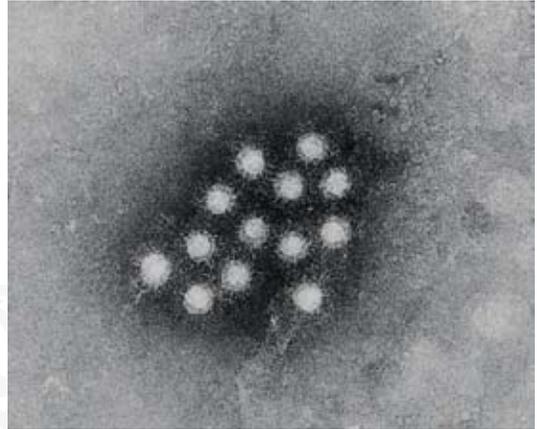


Figura 1. Morfología icosaédrica del virus de la hepatitis A (VHA) bajo el microscopio electrónico. Centers for Disease Control and Prevention.

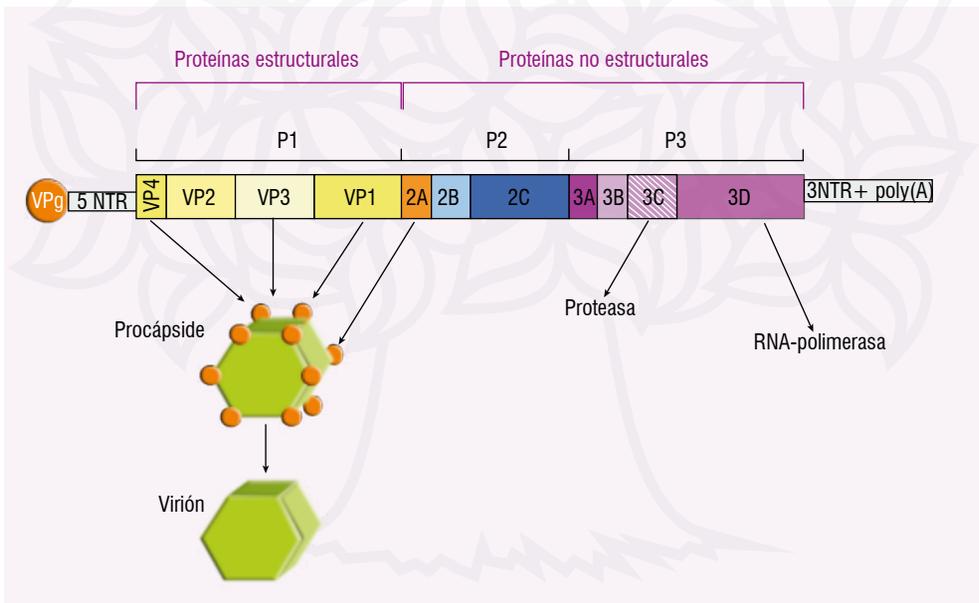


Figura 2. Diagrama del genoma del virus de la hepatitis A (VHA).

Replicación viral y expresión de proteínas

A pesar de que el virus de la hepatitis A se logró reproducir en cultivos celulares hace más de 20 años, las funciones de sus proteínas no están bien esclarecidas, ya que las células infectadas *in vitro* producen muy poca cantidad de virus, lo que ha limitado su estudio [9].

El inicio de la replicación del virus de la hepatitis A comienza con la unión del virus al receptor celular (hHAVcr-1) que se encuentra en la membrana de los hepatocitos y células gastrointestinales [13]. Mediante una RNA-polimerasa viral se inicia la replicación del genoma

RNA, produciéndose una cadena negativa intermedia. Una vez se ha sintetizado el precursor polipeptídico, suceden una cadena de eventos mediados por proteasas, principalmente la proteasa 3C codificada en la región P3 del genoma (ver **figura 2**), que fragmentan este precursor en proteínas más pequeñas estructurales y no estructurales. La región P1 codifica para las proteínas de la cápside viral (VP1, VP2, VP3 y VP4). Las proteínas no estructurales que son codificadas por las regiones P2 y P3 funcionan en la síntesis de RNA y en la formación de las partículas virales. La proteína VPg, unida al extremo 5' del genoma, se encarga por su parte de la iniciación de la síntesis de RNA. Finalmente se da el ensamblaje de las partículas virales nuevas y su liberación del hepatocito, lo cual se cree que es mediante un mecanismo que no conlleva la destrucción de la célula, ya que se encuentran altos títulos de virus en la materia fecal sin signos de necrosis hepática [9, 11] (ver **figura 3**).

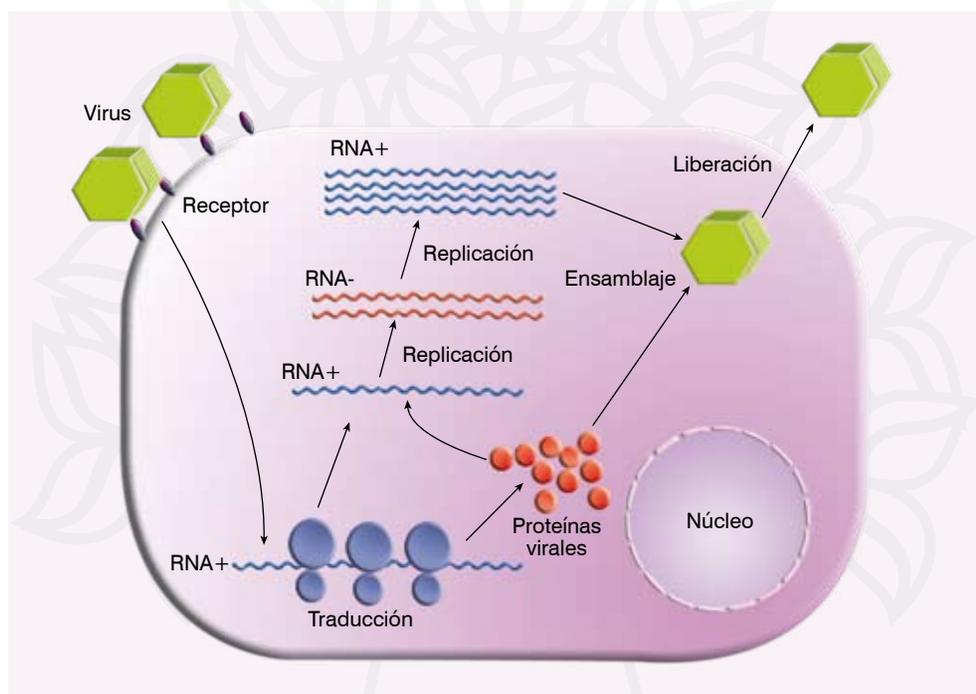


Figura 3. Ciclo de replicación del virus de la hepatitis A (VHA).

Epidemiología

La hepatitis A es una de las principales causas de ictericia en el mundo [14]. Se estiman alrededor de 1,4 millones de casos anuales de hepatitis A a nivel mundial. El virus se transmite por vía fecal-oral cuando se ingiere agua o alimentos contaminados con la materia fecal de una persona infectada; sin embargo, aunque escasos, también se han reportado casos de infección por contacto sexual y a través de sangre infectada [15]. A nivel mundial la hepatitis A se presenta como epidemias que recurren en forma cíclica. La enfermedad se asocia con bajas condiciones de higiene y tiene una estrecha relación con países en vía de desarrollo [16], como se observa en la **figura 4**. Compromete especialmente a los niños de estas regiones, a adultos susceptibles particularmente aquellos procedentes de países desarrollados que viajan a zonas endémicas, y adultos jóvenes de países en vía de desarrollo que no tengan anticuerpos contra el virus de la hepatitis A. En la **tabla 2** se describen los grupos de alto riesgo para contraer la infección por el virus de la hepatitis A. Debido a que la enfermedad presenta

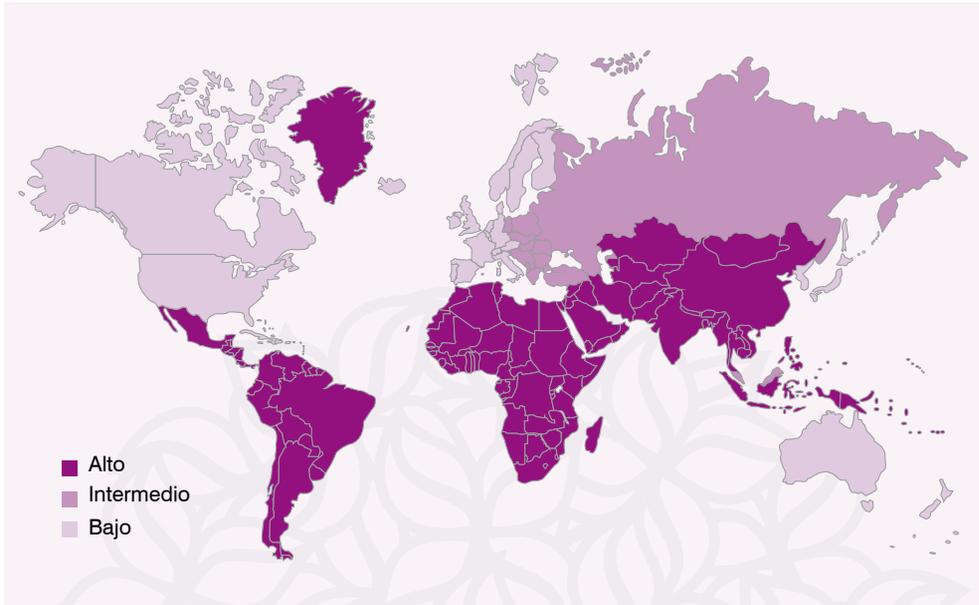


Figura 4. Países y regiones con riesgo bajo, moderado y alto de sufrir infección por el virus de la hepatitis A, con base en las tasas de prevalencia de anticuerpos contra el virus. Se debe tener presente que la prevalencia de anticuerpos puede variar en las diferentes regiones de cada país [18].

subregistro y la infección es común que no se diagnostique, la epidemiología de la hepatitis A se define en términos de presencia de anticuerpos [2]. La prevalencia de anticuerpos en países en vía de desarrollo en las personas menores de 18 años es de aproximadamente 90% a 95%, mientras en países desarrollados esta prevalencia en menores de 18 años va de menos del 5% hasta reportes de más del 75% en pacientes de la tercera década de la vida [2, 17].

La enfermedad tiene un período de incubación que va de 15 a 50 días, y a mayor dosis de virus, menor tiempo de incubación. Los estudios han mostrado que el virus de la hepatitis A se excreta en materia fecal de dos a tres semanas antes de aparecer la ictericia [4], como se observa en la **figura 5**. La prolongada excreción del virus en la materia fecal es la responsable de la diseminación del virus y de los brotes de hepatitis A, en particular en los hogares, en los viajeros internacionales, en los que practican el sexo oral-anal, en los que usan drogas parenterales, y en los niños y personal vinculado a los centros de cuidados de los niños; sin embargo, en casi el 60% de los casos de hepatitis A se desconoce la fuente de infección [19-22]. Es frecuente encontrar en la materia fecal de los pacientes infectados y en los

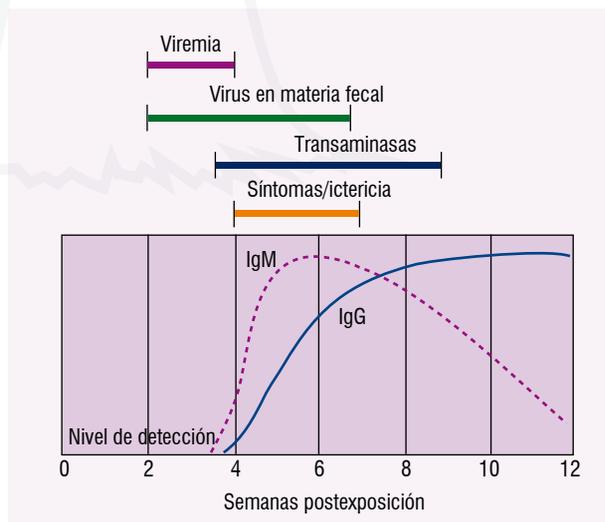


Figura 5. Eventos clínicos, virológicos y serológicos en la infección aguda por virus de la hepatitis A.

cultivos celulares, partículas sin RNA llamadas procápsides [23, 24]. Por ser un virus desnudo es muy resistente y se ha encontrado que puede sobrevivir hasta meses en agua o agua de mar, en la tierra, sedimentos marinos y ostras vivas [9, 25]. Para inactivar el virus se necesita calentar los alimentos a temperaturas mayores de 85°C por un minuto o limpiar las superficies con una solución de hipoclorito de sodio 1:100 [26].

La infección en los niños es común y usualmente de carácter leve, y conlleva a la formación de anticuerpos protectores. La mortalidad es más frecuente en mayores de 50 años; se estima que es alrededor de 0,23% en los menores de 30 años y de 1,76% en los mayores de 50 [14].

Patogénesis

La infección natural por el virus de la hepatitis A usualmente se da después de la ingestión del virus a través de agua o alimentos contaminados con materia fecal que contengan el virus. El ciclo comienza con la entrada del virus al tracto gastrointestinal y por su tropismo llega al hígado y penetra a los hepatocitos, donde comienza el ciclo de replicación viral. Durante el periodo de incubación, se presenta viremia al mismo tiempo que la excreción de virus por las heces; se cree que el virus llega al intestino a través de la bilis [27]. La viremia comienza a disminuir a medida que se desarrolla la hepatitis, pero la excreción del virus en la materia fecal puede permanecer por una o dos semanas más. Se cree que no es el virus directamente el que produce el daño hepático, sino que se produce por mecanismos inmunes por acción de células NK y linfocitos T citotóxicos, entre otros [28].

En la hepatitis A aguda se comienzan a detectar niveles de anticuerpos IgM anti-VHA unas 3 semanas después de la exposición inicial al virus, estos anticuerpos continúan aumentando durante 4 a 6 semanas, y luego comienzan los niveles a descender hasta llegar a valores no detectables antes de los 6 meses postinfección (ver **figura 5**). Los anticuerpos tipo IgG comienzan a ser evidentes casi al mismo tiempo que los IgM, pero sus niveles se mantienen por décadas y son un reflejo de la resistencia a la reinfección [29]. A pesar de que se han detectado anticuerpos contra el virus de la hepatitis A en material fecal [30], carecen de actividad neutralizante [31, 32].

La infección por el virus de la hepatitis A usualmente conduce a una enfermedad aguda sin complicaciones y es común que pase desapercibida; sin embargo, pueden presentarse complicaciones y desencadenarse una hepatitis fulminante que lleve a la muerte del paciente [29].

Tabla 2. Grupos de alto riesgo para contraer infección por virus de la hepatitis A [15]

Personas que convivan o que tengan contacto sexual con individuos infectados
Personal médico y de laboratorio
Viajeros internacionales de países desarrollados que viajan a países endémicos
Personas que viven en regiones endémicas
Niños en jardines infantiles, sus padres y sus hermanos
Personal que labora en jardines infantiles
Residentes y personal en centros comunitarios
Refugiados en campos temporales
Contacto sexual oral-anal
Uso de drogas parenterales con jeringas no estériles
Personas con alteración en los factores de coagulación
Personas con enfermedad hepática crónica
Manipuladores de alimentos
Personas que trabajan con primates no humanos

Clínica

La forma más frecuente de manifestación clínica es la hepatitis aguda; sin embargo, puede ser subclínica y no presentar ningún signo ni síntoma. La hepatitis aguda se puede dividir en cuatro fases clínicas: 1) periodo de incubación, comprende el lapso de tiempo entre la exposición al virus y el primer día en que aparecen los síntomas o la ictericia; 2) fase de pródromo o fase preictérica; 3) fase ictérica; y 4) fase convaleciente [14, 15]. Durante el periodo de incubación, que puede durar entre 15 y 50 días) el paciente está asintomático a pesar de la replicación activa por parte del virus, en esta fase el paciente es fuente de transmisión del virus sin saberlo. Luego sigue la fase de pródromo o fase preictérica, la cual es corta (entre 5 y 7 días) y se caracteriza por dolor en epigastrio y astenia progresiva, es rara la aparición de fiebre, pero sí se puede observar náuseas y en ocasiones vómito, además se puede acompañar de anorexia, malestar y mialgias [29]. Otras manifestaciones menos frecuentes incluyen artralgias, tos y síntomas respiratorios, estreñimiento o diarrea, y prurito. Después de este periodo, el paciente desarrolla ictericia progresiva, que en un importante número de pacientes se acompaña de acolia y coluria [9, 33-35]. Puede haber hepatomegalia leve y aunque menos frecuente, esplenomegalia. El cuadro puede durar aproximadamente hasta 12 semanas y es autolimitada. En algunos pacientes adultos puede persistir la ictericia por un lapso de 18 semanas y cuyo síntoma principal es el prurito [33-35]. La hepatitis aguda se resuelve finalmente sin dejar secuelas y sólo en menos del 0,1% de los casos puede desarrollarse falla hepática aguda, especialmente en pacientes adultos o en los que tienen algún tipo de enfermedad hepática crónica preexistente. En algunos pacientes, especialmente en mujeres jóvenes, la hepatitis aguda por virus de la hepatitis A puede desencadenar una hepatitis autoinmune [33-35]. No se ha descrito hepatitis crónica asociada a la infección por el virus de la hepatitis A [36].

Laboratorio

El perfil bioquímico de la hepatitis aguda es común a todas las hepatitis. Las pruebas de laboratorio iniciales para confirmar la hepatitis deben incluir un perfil hepático completo; es decir, transaminasas (AST o aspartato aminotransferasa y ALT o alanino aminotransferasa), bilirrubinas, fosfatasa alcalina, albúmina y proteínas totales, además de un hemoleucograma completo, un uroanálisis y un tiempo de protrombina [15]. Se puede incluir también la determinación de lactato deshidrogenasa (LDH) y gamma glutamil transferasa (GGT). Las transaminasas son unos indicadores muy sensibles del daño hepatocelular. Usualmente en la hepatitis aguda se caracteriza por unos niveles de ALT significativamente mayores que los de AST, en una relación ALT:AST $>1,4$. Por su parte, la bilirrubina total durante la fase ictérica generalmente permanece con unos niveles <10 mg/dL, manteniendo su pico máximo por alrededor de 2 semanas (ver figura 5), antes de comenzar a disminuir sus niveles. Las proteínas como la albumina y la protrombina son sintetizadas en el hígado, por lo tanto sus niveles también serán un reflejo del compromiso hepático. En cuanto a los cambios en el hemoleucograma, la hepatitis aguda por virus de la hepatitis A puede manifestarse con un aumento en el número de linfocitos, y un recuento total de leucocitos $>12.000/\mu\text{L}$ puede ser un indicador de una complicación posterior. La hemoglobina y el hematocrito por lo general no se afectan [14, 37].

Diagnóstico serológico

Debido a que la hepatitis aguda causada por el virus de la hepatitis A es prácticamente indistinguible de la causada por cualquier otro virus hepatotropo, para el diagnóstico serológico de la hepatitis A se utilizó previamente la demostración del virus en la materia fecal de los infectados, procedimiento que no es costo-efectivo y que sólo se utiliza actualmente con fines de investigación epidemiológica o de vacunas. Hoy en día la sospecha de una hepatitis causada

por virus de la hepatitis A se confirma con la medición de los anticuerpos del tipo IgM contra el virus de la hepatitis A (IgM-VHA), el cual es un marcador de infección aguda que permite la detección, aunque no precoz, del enfermo investigado con cuadro agudo. Este anticuerpo aparece aproximadamente desde la segunda semana de la infección (ver **figura 5**), antes de que se aumenten la aminotransferasas y aparezcan los signos clínicos, y siguen siendo detectables por varios meses. Su presencia entonces es indicadora de infección actual o reciente [38]. Posterior al desarrollo de los anticuerpos del tipo IgM-VHA se desarrollan los del tipo IgG (IgG-VHA). Estos últimos aunque aparecen en algunos casos simultáneamente con los del tipo IgM-VHA, persisten en el tiempo y son marcadores de infección antigua y de inmunidad contra el virus. Estos anticuerpos también son positivos en las personas vacunadas contra el virus [38].

Tratamiento

No se ha demostrado la eficacia de ningún tratamiento para el episodio agudo de hepatitis A, excepto del manejo sintomático de las náuseas, el vómito y la deshidratación, si se ha desarrollado [33-35]. Aquellos pacientes que desarrollan colestasis sostenida y en los cuales el prurito puede llegar a ser muy severo, la utilización de los antihistamínicos está indicada. Los pacientes que desarrollen una falla hepática aguda serán manejados según las normas establecidas para este tipo de síndrome [39].

No se ha demostrado la eficacia de ningún tratamiento para el episodio agudo de hepatitis A, excepto del manejo sintomático, de las náuseas, el vómito y la deshidratación si se ha desarrollado. La utilización de los antihistamínicos está indicada en aquellos pacientes que desarrollan colestasis sostenida y en los cuales el prurito puede llegar a ser muy severo. Los pacientes que desarrollen una falla hepática fulminante serán manejados según las normas establecidas para este tipo de síndrome [39].

Prevención

La profilaxis puede ser pasiva o activa. La inmunización pasiva con gamma globulina hiperinmune está indicada en caso de brotes de infección aguda como se observa en comunidades cerradas como batallones, guarderías y hacinamiento en sectores populares. Los diferentes tipos de vacunas para la inmunización activa, se indican en viajeros de países desarrollados que planean viajar a zonas de alto riesgo epidemiológico como serían Suramérica, Centroamérica, África y algunos países de origen asiático. También se recomienda su utilización masiva en los niños de países subdesarrollados e igualmente en estos países se indica en adultos profesionales de la salud que se expondrán potencialmente al virus por su trabajo en razón del sitio y de sus características epidemiológicas.

Para la prevención y el control de la hepatitis A se deben tener presentes las características de la enfermedad y las rutas de transmisión, de esta manera la principal prevención de la infección debe incluir unas medidas efectivas que controlen la contaminación fecal de las manos, aguas y alimentos por parte de las personas infectadas, antes de que la enfermedad se manifieste. Por lo tanto, la mejor medida de control es un lavado de manos apropiado que garantice que no se transmita el virus [14].

Gamma globulina anti-VHA

El uso de gamma globulina para prevenir las manifestaciones clínicas se conoce desde hace más de 50 años [40]. Se ha visto que tiene una efectividad entre el 80% y el 90% [41], siempre y cuando se administre antes de 2 semanas postexposición. Como sólo se conoce un serotipo del virus de la hepatitis A, cualquier gamma globulina contra el virus será de utilidad. Su uso

es cada vez menor con la aparición de la vacuna contra el virus de la hepatitis A. Sin embargo, continúa siendo utilizada como profilaxis postexposición y en menores de 1 año en quienes los anticuerpos maternos pueden interferir con la inmunogenicidad de la vacuna [29, 42].

Vacunas

A pesar de que la hepatitis causada por el virus de la hepatitis A es una enfermedad limitante que usualmente no deja secuelas serias y tiene tasas de mortalidad muy bajas, se dispone de dos tipos vacunas profilácticas contra el virus de la hepatitis A; una vacuna con virus inactivado con formalina o β -propiolactona y una vacuna viva atenuada. Los análisis de costo-beneficio han determinado que en algunas comunidades se justifica la vacunación masiva como medida profiláctica [42].

Vacuna inactiva

Se dispone comercialmente de varias vacunas inactivas, todas igualmente eficaces y con efectos secundarios similares. Las vacunas son de aplicación intramuscular, y se dan en dos dosis con 6 a 18 meses de intervalo [43-45]. También en algunos países se dispone de una vacuna combinada contra la hepatitis A y la hepatitis B (Twinrix producida por GlaxoSmithKline), la cual se usa para los niños mayores de un año, con un esquema de vacunación 0, 1, y 6 meses [46].

Las vacunas comerciales más conocidas son Avaxim producida por Sanofi Pasteur, Epaxal por Crucell, Havrix por GlaxoSmithKline y Vaqta por Merck [47-50].

Vacuna viva atenuada

En China se han producido dos vacunas vivas atenuadas, de bajo costo y con muy buenos resultados (protección mayor del 95%), utilizando las cepas H2 y LA-1 del virus, que han sido adaptadas para crecer en cultivos celulares [51, 52].

En la **tabla 3** se describen las principales características de la profilaxis con gamma globulina y con la vacuna contra la hepatitis A y en la **figura 6** las concentraciones de anticuerpos alcanzadas con las diferentes alternativas profilácticas, en comparación con la adquisición de anticuerpos en forma natural.

Tabla 3. Principales características de la profilaxis con gamma globulina y con la vacuna contra la hepatitis A [14, 29]

Característica	Gamma globulina	Vacuna hepatitis A
Biológico derivado del suero	Sí	No
Adquisición pasiva de anticuerpos anti-VHA	Sí	No
Estimulación de la producción de anticuerpos anti-HAV	No	Sí
Tiempo de espera para la aparición de anticuerpos	Aparición inmediata	1 a 2 semanas
Pico del título de los anticuerpos anti-VHA	< 100 UI/L	> 1.000 UI/L
Tasa de efectividad preexposición	90%	>95%
Tasa de efectividad postexposición	Limitada	Desconocida
Duración de la protección	4 a 6 meses	> 10 años
Efectos secundarios	Leves, dolor en el sitio de la aplicación	Leves, dolor en el sitio de la aplicación
Anafilaxis	Rara	Rara

Conclusiones

- La hepatitis A sigue siendo una hepatitis de frecuente presentación clínica en adolescentes y adultos jóvenes.
- Siempre se debe clasificar serológicamente las hepatitis agudas y tener en cuenta que en adultos jóvenes y adolescentes puede ser causa de falla hepática aguda, de ahí que no debe ser un diagnóstico por exclusión sin determinación serológica.
- En nuestro país la vacunación contra la hepatitis A debería ser incluida en el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI).
- En mujeres jóvenes se debe recordar que la hepatitis autoinmune comparte ciertas características clínicas y bioquímicas con la hepatitis A aguda.
- Se deben cuestionar las conductas sexuales en caso de cuadros clínicos en personas de riesgo epidemiológico.

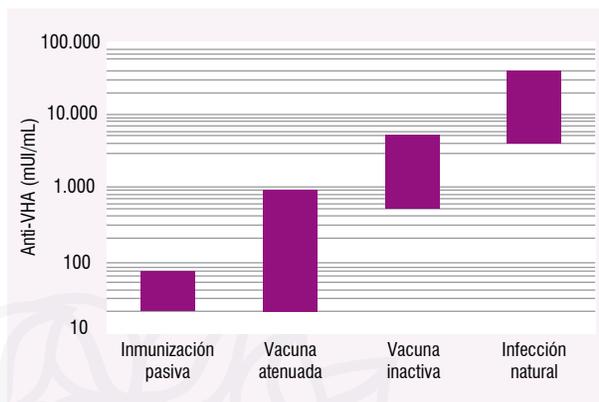


Figura 6. Concentraciones de anticuerpos totales alcanzadas con las diferentes opciones profilácticas observadas en personas inmunizadas de forma natural y pasiva [14].

Bibliografía

1. **Ross BC, Anderson DA, Gust ID.** Hepatitis A virus and hepatitis A infection. *Adv Virus Res* 1991; 39: 209-253.
2. **Melnick JL.** History and epidemiology of hepatitis A virus. *J Infect Dis* 1995; 171 Suppl 1: S2-8.
3. **Blumer G.** Infectious jaundice in the United States. *JAMA* 1923; 81: 353-358.
4. **Krugman S.** Infectious hepatitis: detection of virus during the incubation period and in clinically inapparent infection. *N Engl J Med* 1959; 261: 729-734.
5. **Krugman S.** The natural history of infectious hepatitis. *Am J Med* 1962; 32: 717-728.
6. **Krugman S.** Infectious hepatitis: evidence for two distinctive clinical epidemiological and immunological types of infection. *JAMA* 1967; 200: 365-373.
7. **Feinstone SM, Kapikian AZ, Purceli RH.** Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science* 1973; 182: 1026-1028.
8. **Provost PJ, Hilleman MR.** Propagation of human hepatitis A virus in cell culture in vitro. *Proc Soc Exp Biol Med* 1979; 160: 213-221.
9. **Cuthbert JA.** Hepatitis A: old and new. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 38-58.
10. **Gauss-Muller V, Lottspeich F, Deinhardt F.** Characterization of hepatitis A virus structural proteins. *Virology* 1986; 155: 732-736.
11. **Lemon SM, Robertson BH.** Current perspectives in the virology and molecular biology of hepatitis A virus. *Semin Virol* 1993; 4: 285-295.
12. **Weitz M, Baroudy BM, Maloy WL, Ticehurst JR, Purcell RH.** Detection of a genome-linked protein (VPg) of hepatitis A virus and its comparison with other picornaviral VPgs. *J Virol* 1986; 60: 124-130.
13. **Silberstein E, Konduru K, Kaplan GG.** The interaction of hepatitis A virus (HAV) with soluble forms of its cellular receptor 1 (HAVCR1) share the physiological requirements of infectivity in cell culture. *Virol J* 2009; 6: 175.
14. **Hollinger FB, Emerson SU.** Hepatitis A virus. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, et al. (eds). *Fields Virology*, 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; pp. 911-947, 2007.
15. **World Health Organization.** Hepatitis A. <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsredc2007/en/index.html>. Acceso enero 17 de 2011.
16. **World Health Organization.** Hepatitis A. Fact Sheet No. 328, May 2008. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/en/>; Acceso enero 11 de 2011.

17. **Hadler SC.** Global impact of hepatitis A virus infection changing patterns. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS, eds. *Viral Hepatitis and liver disease*. Baltimore: Williams & Wilkins. 1991:14-20.
18. **World Health Organization.** <http://www.cdc.gov/hepatitis/HAV/index.htm>; Accedido en enero 30 de 2010.
19. **Azimi PH, Roberto RR, Guralnik J, Livermore T, Hoag S, Hagens S, et al.** Transfusion-acquired hepatitis A in a premature infant with secondary nosocomial spread in an intensive care nursery. *Am J Dis Child* 1986; 140: 23-27.
20. **Hadler SC, Webster HM, Erben JJ, Swanson JE, Maynard JE.** Hepatitis A in day-care centers. A community-wide assessment. *N Engl J Med* 1980; 302: 1222-1227.
21. **Klein BS, Michaels JA, Rytel MW, Berg KG, Davis JP.** Nosocomial hepatitis A. A multinursery outbreak in Wisconsin. *JAMA* 1984; 252: 2716-2721.
22. **Rosenblum LS, Villarino ME, Nainan OV, Melish ME, Hadler SC, Pinsky PP, et al.** Hepatitis A outbreak in a neonatal intensive care unit: risk factors for transmission and evidence of prolonged viral excretion among preterm infants. *J Infect Dis* 1991; 164: 476-482.
23. **Bishop NE, Anderson DA.** RNA-dependent cleavage of VP0 capsid protein in provirions of hepatitis A virus. *Virology* 1993; 197: 616-623.
24. **Lemon SM, Jansen RW, Newbold JE.** Infectious hepatitis A virus particles produced in cell culture consist of three distinct types with different buoyant densities in CsCl. *J Virol* 1985; 54: 78-85.
25. **Sincero TC, Levin DB, Simoes CM, Barardi CR.** Detection of hepatitis A virus (HAV) in oysters (*Crassostrea gigas*). *Water Res* 2006; 40: 895-902.
26. **Favero MS, Bond WW.** Disinfection and sterilization. In: Zuckerman AJ, Thomas HC, eds. *Viral hepatitis scientific basis and clinical management*. New York: Churchill Livingstone; 1993: 565-575.
27. **Schulman AN, Dienstag JL, Jackson DR, Hoofnagle JH, Gerety RJ, Purcell RH, et al.** Hepatitis A antigen particles in liver, bile, and stool of chimpanzees. *J Infect Dis* 1976; 134: 80-84.
28. **Siegl G, Weitz M.** Pathogenesis of hepatitis A: persistent viral infection as basis of an acute disease? *Microb Pathog* 1993; 14: 1-8.
29. **Koff RS.** Hepatitis A. *Lancet* 1998; 351: 1643-1649.
30. **Loncarini SA, Coulepis AG, Kaldor J.** Coproantibodies in hepatitis A: detection by enzyme-linked immunosorbent assay and immune electron microscopy. *J Clin Microbiol* 1980; 11: 710.
31. **Stapleton JT, LeDuc JW, Binn LN.** Lack of neutralizing activity in fecal extracts following experimental hepatitis A virus (HAV) infection in man and owl monkeys. *J Med Virol* 1987; 21: 17A.
32. **Yoshizawa H, Itoh Y, Iwakiri S, Tsuda F, Nakano S, Miyakawa Y, et al.** Diagnosis of type A hepatitis by fecal IgA antibody against hepatitis A antigen. *Gastroenterology* 1980; 78: 114-118.
33. **Restrepo JC.** In: Vélez H, Rojas W, Borrero J, Restrepo J, editors. *Fundamentos de Medicina. Enfermedades infecciosas*. Editorial Corporación para Investigaciones Biológicas CIB. Sexta edición; 2003. p. 169-174.
34. **Restrepo JC.** Interpretación del perfil serológico en las hepatitis virales. *Memorias del XII Curso de Residentes de Medicina Interna* 2009. pág 353-364.
35. **Navas MC, Restrepo JC.** Virus de las hepatitis. *Fundamentos Básicos de Medicina. Microbiología de las infecciones humanas*. CIM 2007; 472-486.
36. **Lednar WM, Lemon SM, Kirkpatrick JW, Redfield RR, Fields ML, Kelley PW.** Frequency of illness associated with epidemic hepatitis A virus infections in adults. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 226-233.
37. **Chatzimichael A, Schoina M, Arvanitidou V, Ramatani A, Mantadakis E.** Hematologic complications of hepatitis A: another reason for implementation of anti-HAV vaccination. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30: 562.
38. **Jaramillo MC.** Serologías en las hepatitis virales. *Iatreia* 2011; 24: 76-86.
39. **Restrepo JC.** Signos de alarma en hepatitis agudas. *Memorias XII Curso de Actualización en Medicina Interna* 2008. U de A. Editorial Unirvesidad de Antioquia, Colombia.
40. **Stokes JJ, Neefe JR.** The prevention and attenuation of infectious hepatitis with gamma globulin (preliminary note). *JAMA* 1945; 127: 144-145.
41. **Pavia AT, Nielsen L, Armington L, Thurman DJ, Tierney E, Nichols CR.** A community-wide outbreak of hepatitis A in a religious community: impact of mass administration of immune globulin. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 1085-1093.
42. **World Health Organization.** Immunization, vaccines and biologicals. <http://www.who.int/vaccines/en/hepatitisa.shtml>. Accedido en febrero 2 de 2011.
43. **Fiore AE, Wasley A, Bell BP.** Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006; 55: 1-23.
44. **Innis BL, Snitbhan R, Kunsol P, Laorakpongse T, Poopatanakool W, Kozik CA, et al.** Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA* 1994; 271: 1328-1334.
45. **Loutan L, Bovier P, Althaus B, Gluck R.** Inactivated virosome hepatitis A vaccine. *Lancet* 1994; 343: 322-324.
46. **Czeschinski PA, Binding N, Witting U.** Hepatitis A and hepatitis B vaccinations: immunogenicity of combined vaccine and of simultaneously or separately applied single vaccines. *Vaccine* 2000; 18: 1074-1080.
47. **Maiwald H, Jilg W, Bock HL, Loscher T, Sonnenburg F.** Long-term persistence of anti-HAV antibodies following active immunization with hepatitis A vaccine. *Vaccine* 1997; 15: 346-348.
48. **Ambrosch F, Wiedermann G, Jonas S, Althaus B, Finkel B, Gluck R, et al.** Immunogenicity and protectivity of a new liposomal hepatitis A vaccine. *Vaccine* 1997; 15: 1209-1213.

Hepatitis A

49. **Andre FE.** Approaches to a vaccine against hepatitis A: development and manufacture of an inactivated vaccine. *J Infect Dis* 1995; 171 Suppl 1: S33-39.
50. **Poorawan Y, Theamboonlers A, Chumdermpadetsuk S, Gluck R, Cryz SJ, Jr.** Safety, immunogenicity, and kinetics of the immune response to a single dose of virosome-formulated hepatitis A vaccine in Thais. *Vaccine* 1995; 13: 891-893.
51. **Mao JS, Chai SA, Xie RY, Chen NL, Jiang Q, Zhu XZ, et al.** Further evaluation of the safety and protective efficacy of live attenuated hepatitis A vaccine (H2-strain) in humans. *Vaccine* 1997; 15: 944-947.
52. **Mao JS, Dong DX, Zhang HY, Chen NL, Zhang XY, Huang HY, et al.** Primary study of attenuated live hepatitis A vaccine (H2 strain) in humans. *J Infect Dis* 1989; 159: 621-624.



Tiger Kingdom
Chiang Mai, Tailandia
Carlos Lozano M.