

Hepatitis A (VHA)



Luis Sáenz Mateos
Residente 2º año Análisis Clínicos

Hepatitis

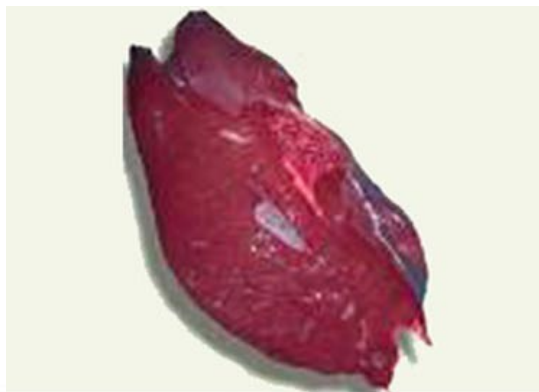
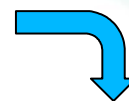
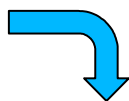
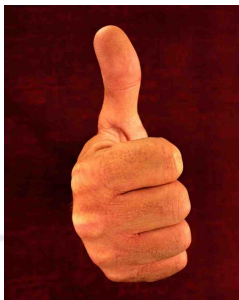
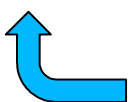
✦ La hepatitis es un síndrome caracterizado por la necrosis y destrucción del hepatocito

- Tóxicas
- Isquémica
- Alcohólica
- Autoinmunes
- Infecciosa



VIRUS HEPATITIS A (VHA)

Necrosis y destrucción?



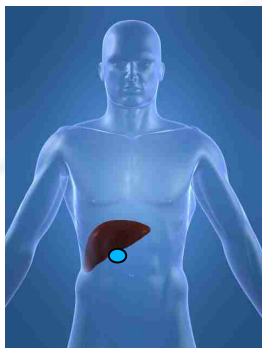
Agente Etiológico

- ✦ **Virus RNA monocatenario**
- ✦ **Género *Hepatovirus*, familia *Picornaviridae***
- ✦ **Tamaño pequeño (27nm)**
- ✦ **Carece de envoltura**
- ✦ **Cápside icosaédrica (4 proteínas VP1- 4)**
 - ✦ Resistencia agentes externos físicos y químicos.
 - ✦ Se inactiva a 85°C pero resiste 60°C durante 12 horas
 - ✦ Condiciones ambientales adversas
 - ✦ Gran capacidad de diseminación
 - ✦ Replicación en el hígado
 - ✦ Sensible a
 - Radiaciones ultravioletas
 - Cloro
 - Formalina
 - Beta-propiolactona

Agente Etiológico

✦ Cepas I-VII genotipos

- I-III y VII aislados en humanos
- IV-VI aislados en simios



✦ Escasa variabilidad antigénica → los anticuerpos inducidos por cualquier cepa confieren protección universal frente a la infección.

✦ Distribución Mundial

• Incidencia

- ✦ Relacionada con nivel socioeconómico de la población y condiciones higiénico-sanitarias.

• Reservorio/fuente de infección

- ✦ Principal reservorio→ Especie humana, ocasionalmente simios.
- ✦ VHA causa una enfermedad aguda. No se ha descrito situación de portador crónico.
- ✦ En adultos→ sintomatología
- ✦ En niños→ 70% de los casos asintomáticos, considerados principal reservorio y fuente de infección por VHA.
- ✦ Vehículos de transmisión→ agua y alimentos contaminados.

• Mecanismo de transmisión

- ✦ Se excreta en la bilis y eliminado por las heces, transmisión fecal- oral
 - Directa persona a persona
 - Indirecta a través del agua y alimentos contaminados
 - Vía parenteral, pero es rara por el breve periodo de viremia y la inexistencia de portadores crónicos

✦ Distribución Mundial

- **Periodo de incubación**

- ✦ Oscila entre 15 y 50 días, con una media de 30 días.

- **Periodo de transmisibilidad**

- ✦ Excreción del virus en heces comienza en 2ª semana tras la exposición.
 - ✦ Alcanza el máximo con la aparición de la clínica.
 - ✦ Se prolonga una semana desde el inicio de la ictericia.

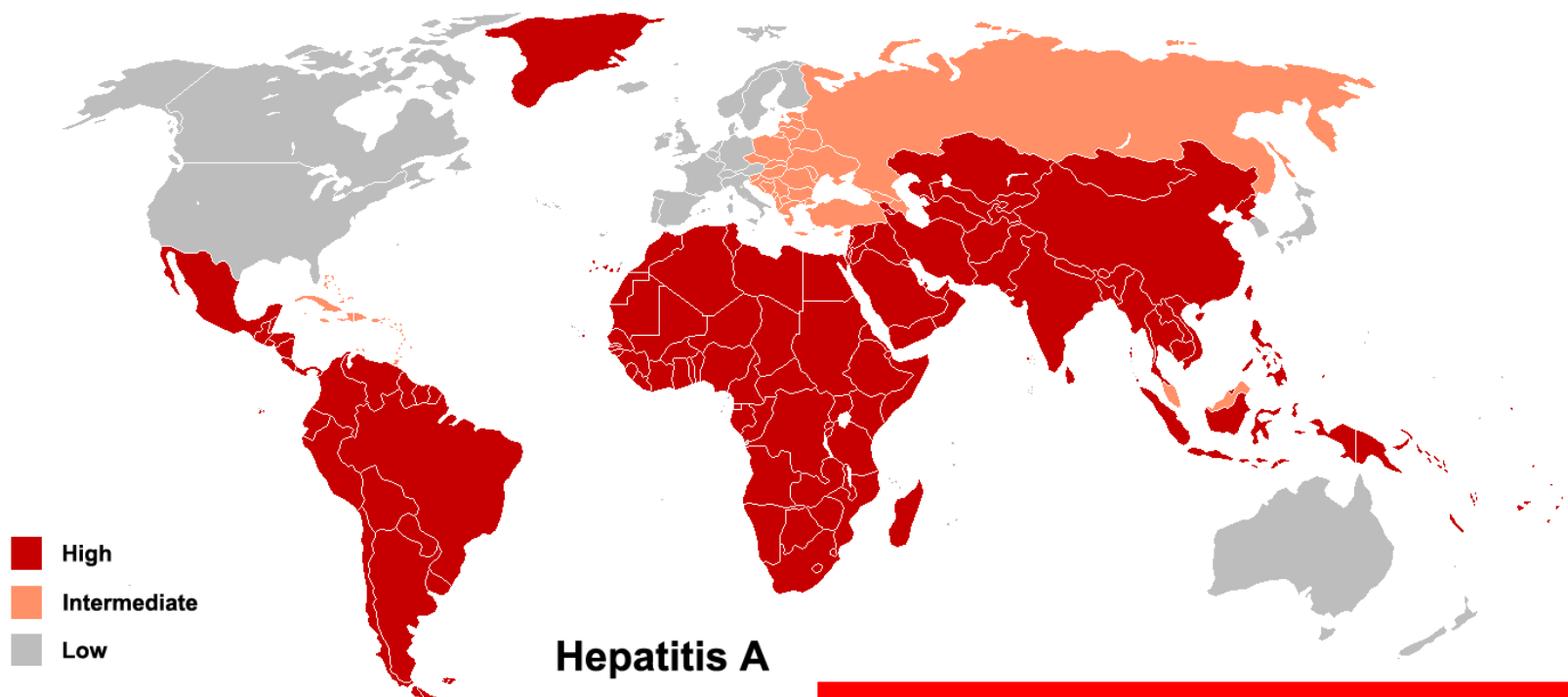
✦ Distribución Mundial

• Factores de riesgo

- ✦ Viajar a zonas de alta endemicidad o en situación de brote.
- ✦ Mantener contacto estrecho con un infectado.
- ✦ Residir en comunidades cerradas: prisiones, cuarteles, etc.
- ✦ Residir en zonas rurales sin redes de saneamiento.
- ✦ Recibir hemoderivados de forma reiterada.
- ✦ Relaciones sexuales de riesgo.
- ✦ Adicción a drogas por vía parenteral.

Distribución Mundial

1.4 Millones de casos nuevos /año



41-150 casos/100.000 Hab/año

11-40 casos/100.000 Hab/año

0-10 casos/100.000 Hab/año

1500 casos/año

3.76 casos/100.000 Hab/año



27.60 casos/100.000 Hab

34.43 casos/100.000 Hab

- ✦ **Adultos → sintomática Niños → asintomática**
- ✦ **Clínicamente indiferenciable de otras hepatitis víricas agudas.**
- ✦ **Expresión clínica variable.**
- ✦ **Fases**
 - **Prodrómica o preictérica**
 - ✦ Dura 1 semana.
 - ✦ Anorexia, fiebre, mialgia, náuseas y vómitos.
 - ✦ Dolor en el cuadrante superior derecho (hepatomegalia).
 - ✦ Rara vez manifestaciones extrahepáticas (meningoencefalitis, síndrome Guillain-Barré, insuficiencia renal aguda, pancreatitis, urticaria, artralgias, anemia aplásica, vasculitis y crioglobulinemia)
 - **Ictérica**
 - ✦ Comienza a los 10 días de los síntomas iniciales.
 - ✦ Dura de 1 a 3 semanas.
 - ✦ Orinas oscuras y tono amarillo de piel y mucosas.
 - ✦ Desaparición del resto de síntomas.

- ✦ No evoluciona a la cronicidad.
- ✦ 8-10% de los pacientes recidivan, existiendo hepatitis prolongadas (elevación bifásica de transaminasas y persistencia de IGM-anti VHA).
- ✦ Entre la 6^a y 8^a semana excepcionalmente puede aparecer fiebre alta, dolor abdominal, vómitos e ictericia, seguidos de encefalopatía hepática asociada a temblores y coma → Forma fulminante con necrosis hepática.
- ✦ La ascitis, la diátesis hemorrágica y la rigidez por afectación cerebral determinan la muerte.

Diagnóstico

- ✦ Sospecha clínica
- ✦ Incremento de las transaminasas
- ✦ Confirmación por marcadores serológicos

Diagnóstico

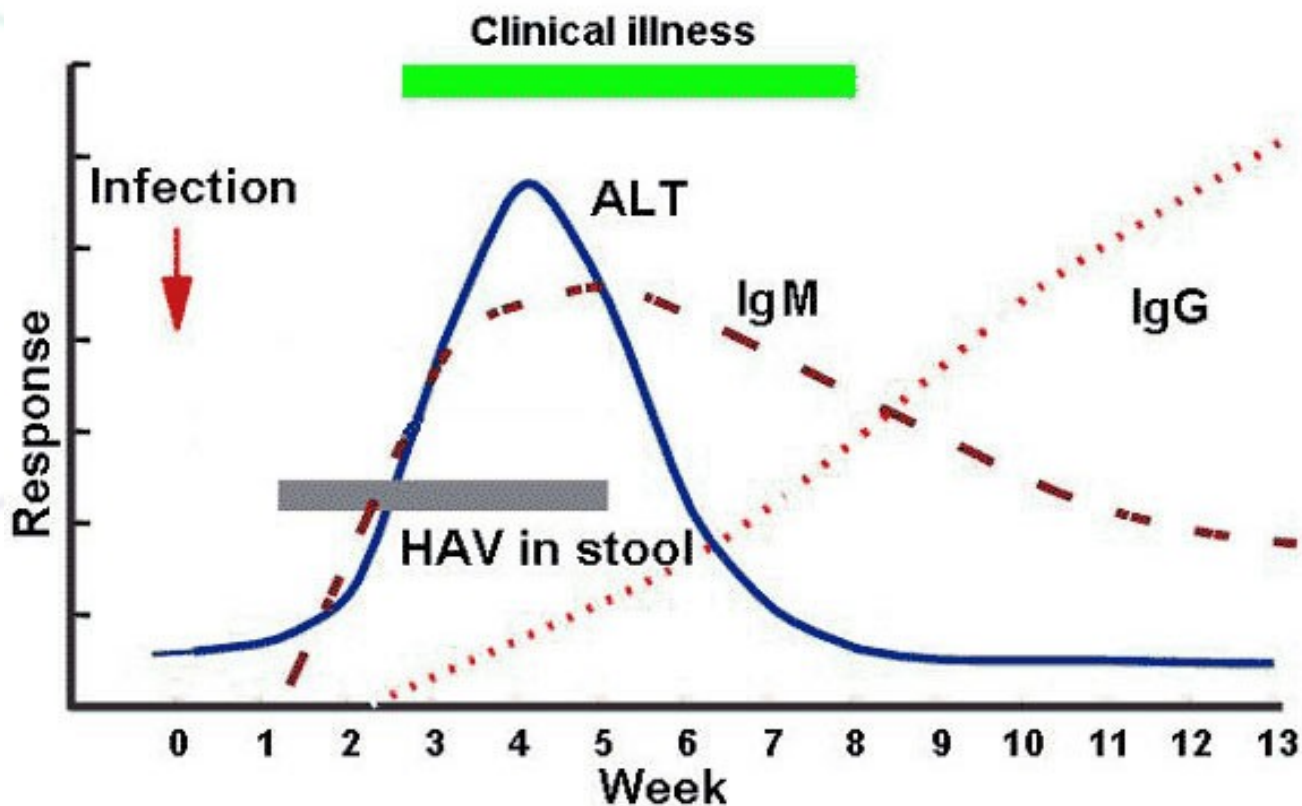
✦ **La respuesta inicial de anticuerpos está constituida principalmente por anticuerpos IgM.**

- Son detectables con inicio de los síntomas.
- IgM es detectable durante 3-6 meses después del inicio de la enfermedad.
- Su presencia en suero indica infección activa o reciente de infección por VHA.
- Es el marcador serológico más útil para el diagnóstico de la infección aguda por VHA.

Diagnóstico

- La detección IgG en ausencia de IgM Indican infección previa.
- Confieren inmunidad permanente.
- Comienzan a detectarse una semana después de la aparición de los IgM.
- Alcanzan su máximo tras la fase clínica y permanecen detectables de forma indefinida.

Diagnóstico



From CDC Slide Series 2003

Inmunoensayo quimioluminométrico de captura en dos etapas

✦ 1ª Etapa

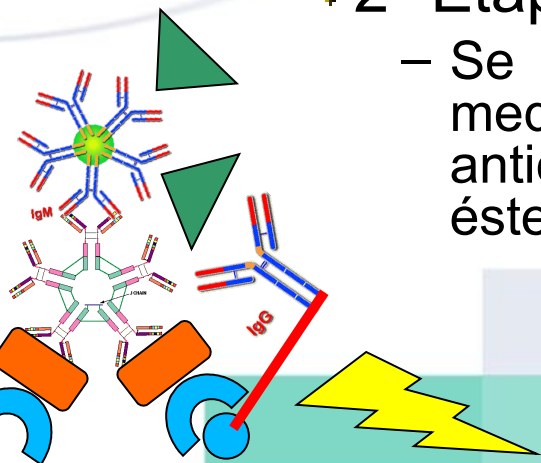
- Se diluye la muestra.
- Se añade anticuerpo monoclonal anti-IgM humana que se une a la IgM de la muestra.
- El complejo IgM es capturado mediante la adicción de partículas magnéticas de látex (PML) recubiertas de estreptavidina.
- Se lava y se resuspende el complejo IgM-PML.

✦ 2ª Etapa

- Se detecta la IgM anti-VHA capturada en fase sólida mediante la adición secuencial de antígeno del VHA y anticuerpo anti-VHA de ratón biotinilado marcado con éster de acridinio.

Existe una relación directa entre la cantidad IgM anti-VHA presente en la muestra y la cantidad de unidades relativas de luz (RLU) detectadas por el sistema.

Se establece un resultado de reactivo o no reactivo en función del valor de la relación Señal/Límite (S/L) establecido.



Método de detección-Siemens


- **Muestras con valor calculado < 0.80 S/L**
➤ NO REACTIVAS
- **Muestras con valor calculado $0.80- 1.20$ S/L**
➤ INDETERMINADO
- **Muestras con valor calculado > 1.20 S/L**
➤ REACTIVAS

Método de detección-Siemens

✦ Limitaciones

- **No se ha determinado el rendimiento en:**

- ✦ Sangre de cordón umbilical
- ✦ Muestras neonatales
- ✦ Muestras de cadáveres
- ✦ Muestras inactivadas por calor
- ✦ Líquidos biológicos como saliva, orina, pleural, etc.
- ✦ En poblaciones de pacientes con inmunodepresión o con inmunosupresión.
- ✦ No usar muestras con contaminación microbiana evidente.
- ✦ Anticuerpos heterófilos del suero humano pueden interferir en los inmunoensayos in vitro.



IgM+IgG

✦ VHA Total

- Detección de todas las clases de anticuerpos frente a VHA expresadas en mUI/mL (Cuantitativo).
- Se utiliza para identificar a los sujetos susceptibles y para determinar la adquisición de inmunidad tras la vacunación.
- Es un inmunoensayo competitivo por quimioluminiscencia directa desarrollado en tres etapas.
- Limitaciones
 - ✦ Al no diferenciar distintos isotipos de Ig, no puede usarse para determinar si una muestra es reactiva por infección aguda o por infección previa.
 - ✦ Las anteriores con la IgM.

Método de detección-Abbott

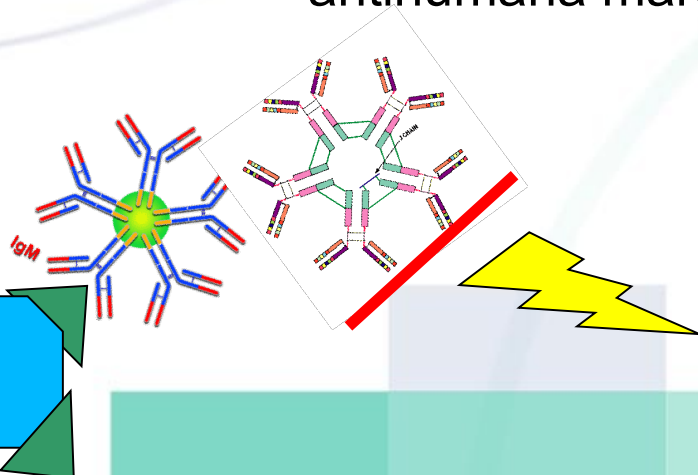
• Inmunoanálisis quimioluminiscente de 2 pasos de micropartículas (CMIA).

✦ 1^{er} Paso:

- Se combina la muestra prediluida, el diluyente de ensayo y las micropartículas paramagnéticas recubiertas con VHA.

✦ 2^o Paso:

- Tras lavado, el IgM anti-VHA se une al conjugado de IgM antihumana marcado con acridinio.



La reacción quimioluminiscente resultante se mide en unidades relativas de luz (RLU) detectadas por el sistema óptico del Architect.

Se establece un resultado de reactivo o no reactivo en función del valor de la relación Señal/Límite (S/L) establecido.

Método de detección-Abbott

- **Muestras con valor calculado < 0.80 S/L**
➔ NO REACTIVAS
- **Muestras con valor calculado $0.80- 1.20$ S/L**
➔ INDETERMINADO → ZONA GRIS
- **Muestras con valor calculado > 1.20 S/L**
➔ REACTIVAS

✦ Limitaciones

- **No se ha determinado el rendimiento en:**
 - ✦ Muestras inactivadas por calor.
 - ✦ Muestras hemolizadas.
 - ✦ No usar muestras con contaminación microbiana evidente.
 - ✦ Muestras de cadáveres o fluidos orgánicos distintos al suero o plasma.
 - ✦ Muestras con coágulos de fibrina.
 - ✦ Muestras de pacientes con IgM alta (mieloma múltiple) pueden mostrar valores disminuidos.
 - ✦ Pacientes con anticuerpos humanos anti-ratón pueden sufrir alteraciones en el resultado. Aunque los reactivos para esta técnica poseen un componente que reduce la reactividad de las muestras a los anticuerpos humanos anti-ratón.
 - ✦ Anticuerpos heterófilos del suero humano pueden interferir en los inmunoensayos in vitro.



✦ IgG

- Método idéntico al de la determinación de IgM.
- La presencia de anticuerpos IgG anti-VHA, con resultado del análisis no reactivo para los anticuerpos IgM anti-VHA, indica infección pasada o vacunación.
- $S/CO = 0 > 1$ Muestra reactiva.
- $S/CO < 1$ Muestra NO reactiva.
- Limitaciones
 - ✦ Las anteriores con la detección de la IgM.

✦ Composición

- Se preparan a partir de cepas de virus adaptados a cultivos celulares e inactivados con formaldehído.
- ✦ Vacuna Havrix: se utiliza en niños a partir del primer año de edad. Cepa viral conservada con sales de aluminio e inactivada con formaldehído.
- ✦ Vacuna Vaqta: idéntica a la anterior.
- ✦ Vacuna Epaxal: a partir de los 12 meses, sin aluminio.
- ✦ Avaxim: para mayores de 16 años.

✦ Inmunogenicidad

- Producción de Anticuerpos a las 2-4 semanas de la primera dosis.
- No usar vía subcutánea, repuesta menor.
- Después segunda dosis concentraciones mayores a 20 mIU/mL persistirán un mínimo de 20-25 años → larga protección.
- La inmunogenicidad disminuye en:
 - ✦ Hepatopatías crónicas
 - ✦ Inmunodeprimidos
 - ✦ Receptores de trasplantes

✦ Eficacia

- Disponibles frente VHA en niños entre 2-16 años
- La eficacia alcanza entre el 94%- 100%

✦ Efectividad

- Vacunación masiva de los niños y adolescentes ha sido muy positiva.
- Hay poblaciones en la que la incidencia se ha reducido 97%.
- Reducción de la incidencia en otros grupos de edad → Inmunidad de grupo.

✦ Indicaciones

- **Niños y adolescentes con elevado riesgo de infección.**
 - ✦ Viajeros a países con alta endemicidad del virus.
 - ✦ Receptores de hemoderivados de forma reiterada.
 - ✦ Adictos a drogas
 - ✦ Brotes en guarderías, escuelas, etc.
- **Niños y adolescentes con mayor riesgo de hepatitis fulminante.**
 - ✦ Niños con serología positiva para VHC, hepatitis crónicas o en espera de trasplante.
- **Indicación de vacunación sistemática infantil**
- **Indicación en el ámbito laboral**
 - ✦ Personal de guardería

✦ Pauta de administración

- **Primovacunación**

- ✦ 2 dosis separadas por intervalo de 6-12 meses.

- **Recuerdo**

- ✦ No está indicada la administración de dosis de recuerdo.

✦ Vía de administración

- **Intramuscular**

✦ Seguridad

- **Efectos adversos leves y autolimitados**

- ✦ Cefaleas, malestar, fiebre, fatiga, síntomas gastrointestinales.

- ✦ Anafilaxia excepcional.

✦ Serología pre o postvacunal

• Prevacunal

- ✦ No está indicada en la edad pediátrica en España.
- ✦ No resulta costo-efectiva dada la baja prevalencia de anticuerpos en este grupo.

• Postvacunal

- ✦ No está indicada dado el elevado porcentaje de respuesta a la vacunación.
- ✦ Se podría considerar en pacientes inmunocomprometidos.

- ✦ La infección del VHA se transmite por vía fecal-oral, de persona a persona, a través del agua y alimentos contaminados.
- ✦ España es un país con baja incidencia por VHA (<10 casos/100.000 Hab/año), excepto Ceuta y Melilla (30 casos/100.000 Hab/año).
- ✦ Las formas de adquisición más frecuentes en España son los viajes a zonas con endemividad alta y el contacto domiciliario o escolar.
- ✦ La hepatitis A en niños cursa con frecuencia de forma asintomática y con elevada excreción de virus en las heces, siendo el principal reservorio del VHA.

Conclusiones

- ✦ La IgM indica infección activa por VHA siendo el marcador serológico más útil para el diagnóstico de infección aguda.
- ✦ IgG persiste indefinidamente indicando infección pasada o vacunación.
- ✦ Las infecciones sintomáticas por VHA pueden ser clínicamente indiferenciables de las infecciones por VHB o VHC, las pruebas serológicas son importantes para establecer un diagnóstico correcto.
- ✦ Abbott es capaz de detectar la presencia de IgM e IgG de forma independiente siendo de gran utilidad en el diagnóstico de la infección por VHA.

- ✦ Las vacunas frente al VHA contienen virus inactivados, pudiendo administrarse en niños a partir de los 12 meses.
- ✦ Indicaciones de vacunación en niños
 - Viajes a zonas con alta endemicidad
 - Profilaxis postexposición a un caso de infección aguda
 - Niños institucionalizados
 - Pacientes con infección VHC
 - Hepatopatía crónica o trasplante hepático
 - Recepción frecuente de hemoderivados
- ✦ En la edad pediátrica no está indicada la serología pre o postvacunal

Conclusiones

- ✦ **Pauta de administración es de 2 dosis por vía intramuscular (0 y 6-12 meses).**
- ✦ **No precisa dosis de recuerdo.**
- ✦ **La vacuna frente VHA en España está incluida en el calendario de vacunación de Cataluña (adolescentes), Ceuta y Melilla (2º años de vida).**

Gracias por vuestra atención



Servicio de Salud de Castilla-La Mancha