

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

PROBLEMÁTICA SANITARIA NACIONAL: OPINIÓN INSTITUCIONAL



**PROMOCIÓN Y PREVENCIÓN
DE LAS HEPATITIS INFECCIOSAS
EN EL PERÚ**

**Lima - Perú
2025**



PROMOCIÓN Y PREVENCIÓN
DE LAS HEPATITIS INFECCIOSAS
EN EL PERÚ

**PROMOCIÓN Y PREVENCIÓN
DE LAS HEPATITIS INFECCIOSAS
EN EL PERÚ**

“PROBLEMÁTICA SANITARIA NACIONAL: OPINIÓN INSTITUCIONAL”, recoge en este volumen las presentaciones realizadas por el Grupo de Trabajo: “Promoción y prevención de las hepatitis infecciosas en el Perú. El tópico es amplio y se ha decidido incluir los agentes virales clásicos: Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C, Hepatitis D, Hepatitis E. Esta publicación tiene como objetivo difundir las exposiciones, las conclusiones y recomendaciones, así como la opinión del grupo de trabajo encargado. Este material se pone al alcance de las autoridades, profesionales y la comunidad como una contribución de la ANM en cumplimiento de su rol consultor fundacional.

El contenido de esta publicación puede utilizarse citando su procedencia.

Este documento tiene fines académicos y es de distribución gratuita.

La responsabilidad del contenido de las exposiciones editadas corresponde absoluta y totalmente a los autores de los temas o a la participación de los invitados.

La impresión de este libro se ha hecho con fondos aportado por el Ministerio de Salud.

Copyright © Academia Nacional de Medicina
Av. 28 de Julio 776, 8º Piso, Miraflores, Lima 18, Perú
www.anmperu.org.pe / academianacionaldemedicina@gmail.com

Primera edición: Febrero 2025

Tiraje: 500 ejemplares.

Fecha de diagramación: Enero 2025

Fecha de publicación: Marzo 2025

Hecho el Depósito Legal en la Biblioteca Nacional del Perú Nº 2025-01786
ISBN Nº 978-612-49216-5-0

Edición

Academia Nacional de Medicina

Editores

AC Dra. María Sjögren

AN Dr. Alejandro Bussalleu Rivera

Impresión, Diseño y Diagramación

JASPRINT EIRL

RUC. 20610104101

Jr. Llumpa 1263 - Los Olivos

977266779



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

Fundada en 1888 por Ley del Congreso de la República

PROBLEMÁTICA SANITARIA NACIONAL: OPINIÓN INSTITUCIONAL

PROMOCIÓN Y PREVENCIÓN DE LAS HEPATITIS INFECCIOSAS EN EL PERÚ



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

PROMOCIÓN Y PREVENCIÓN DE LAS HEPATITIS INFECCIOSAS EN EL PERÚ

Informe del Grupo de Trabajo

EDICIÓN

Academia Nacional de Medicina

EDITORES

AC Dra. María Sjögren
AN Dr. Alejandro Bussalleu Rivera

AUTORES

AE Dr. Herman Vildósola González
Dr. Raúl Urquiza Aréstegui
AC Dr. María Sjögren
AA Dr. Martin Tagle Arróspide
AA Dr. César Cabezas Sánchez
AN Dr. Pedro Legua Leiva
AA Dr. Carlos Seas Ramos



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

JUNTA DIRECTIVA 2021 - 2023

AN Dr. Agustín Iza Stoll
Presidente

AN Dr. Gustavo Francisco Gonzales Rengifo
Vicepresidente

AN Dr. Oscar Guillermo Pamo Reyna
Secretario Permanente

AN Dr. Juan Manuel Angulo Solimano
Secretario Bienal

AN Dra. Lucy Herminia López Reyes
Secretario Bienal

AN Dr. Víctor Sandor Morales Corrales
Tesorero

AN Dr. Elmer Alejandro Llanos Cuentas
Bibliotecario

AN Dr. Edgar Rolando Vera Bejar
Vocal

AN Dr. Juan Jorge Huamán Saavedra
Vocal

CONTENIDO

	Pág.
Presentación	13
Preámbulo	15
Hepatitis A	17
Hepatitis B	35
Hepatitis C	49
Hepatitis D	63
Hepatitis E	77

PRESENTACIÓN

Las hepatitis, antes conocidas como “enfermedades ocultas” son reconocidas como un problema de salud pública, produce alteraciones de la salud, no sólo al hígado sino también al cerebro, al corazón y a los riñones y pueden también occasionar la muerte.

Las hepatitis virales, que se denominan con las letras del alfabeto, A, B, C, D y E, materia de esta publicación, se diferencian por su modo de presentación, su distribución geográfica (mayormente en los países de ingresos medios y bajos) su evolución y tratamiento; pueden tener un curso agudo, algunas uno crónico con evolución a la cirrosis o cáncer y mortalidad. De estos cinco tipos de hepatitis, la B y la C son responsables de la mayoría de la morbilidad y mortalidad.

Desafortunadamente, de acuerdo a los datos de la OMS, sólo se diagnostica al 10% de los casos de Hepatitis B crónica y de éstas no más del 2% recibe tratamiento que le puede salvar la vida y en cuanto a las Hepatitis C, que se puede curar, solo se diagnostica el 21% y apenas el 2 % recibe medicación que evita la muerte. Se disponen actualmente de herramientas para prevenir, diagnosticar y tratar estas enfermedades, y en relación a los fármacos, los costos de tratamiento han disminuido radicalmente. Según la OMS, que lidera y mantiene su interés en apoyar a los países a erradicar las hepatitis al año 2030, el tratamiento en los países de bajos ingresos, en un régimen de 12 semanas para curar la Hepatitis C cuesta actualmente 60 dólares USA, en lugar de los 90,000 dólares USA en los tiempos de su introducción al mercado, y a la Hepatitis B el tratamiento cuesta aproximadamente 30 dólares al año, cifras que ayudan a que los pacientes reciban sus tratamientos completos.

La estrategia de la OMS, con respecto a la Hepatitis B consiste en disminuir las 1,5 millones de infecciones en 2020 a 170,000 en 2030 y asimismo disminuir las muertes de 820,000 en el 2020 a 170,000 en 2030. Con respecto a la Hepatitis C se espera disminuir las defunciones de 5 por cada 100 000 personas a 2 por cada 100 000 personas en el año 2030.

Estos, y otros datos que encontrarán en el texto, permiten tener un optimismo cauto en los resultados que esperamos a nivel mundial y asimismo nos impulsaron a pedirles al AN Dr. Alejandro Bussalleu, ex presidente de nuestra academia, y a la AC Dra. María Sjögren, que ejerce en Estados Unidos, que aborden este tema con la colaboración de expertos y que prioricen los aspectos de prevención.

Finalmente quisiera resaltar que las Hepatitis A y E son importantes y ocasionan especialmente cuadros de hepatitis víricas agudas, pero las estrategias de la OMS se han centrado en las infecciones crónicas por virus de las hepatitis B y C, que pueden causar cirrosis y carcinoma hepatocelular y que representan el 96% de la mortalidad por hepatitis víricas. Asimismo, debemos estar atentos a la sobreinfección por el virus de la hepatitis D.

Quisiera terminar felicitando y agradeciendo al AN Dr. Bussalleu y a la AC Dra. Sjögren, así como también a los autores de los capítulos, por sus valiosas contribuciones.

La Academia Nacional de Medicina entrega este libro al Estado, a los médicos y profesionales de la salud, y a la ciudadanía, sumándose a los esfuerzos para erradicar este importante problema de salud pública.

AN Dr. Agustín Iza Stoll
Presidente
Academia Nacional de Medicina
Octubre 2023

PROMOCIÓN Y PREVENCIÓN DE LAS HEPATITIS INFECCIOSAS EN EL PERÚ

Un cierto número de virus pueden ser hepatotrópicos, en que la viremia está ocasionalmente asociada con elevaciones en los niveles de aminotransferasas séricas y en que la replicación viral puede ocurrir en los hepatocitos, pero sin que sobrevengan, o que lo hagan con muy pocas, manifestaciones de enfermedad hepática. Esos virus incluyen al virus de la hepatitis G y los agentes GB, al virus TT, al virus Sanban, al virus Yonban, al virus SEN, al minivirus parecido al TT, el virus parecido al agente NV-F que podría exacerbar la severidad de la infección por el virus de la hepatitis C crónica, entre otros. Otros virus no hepatotrópicos pueden causar hepatitis como parte de una infección sistémica generalizada. Por ejemplo, miembros de la familia Herpesviridae tienen una prevalencia mundial y juegan un rol especial en aquellos que reciben un trasplante de médula ósea, o pacientes que reciben quimioterapia y pacientes que han tenido un trasplante hepático. Otros agentes de tales infecciones incluyen al VIH, al virus del Epstein Barr, al citomegalovirus, varicela zoster, virus que originan SARS, incluyendo al SARS Cov 2, el parvovirus B19 y el herpes virus humano 6. La infección con cualquiera de estos virus puede, aunque raramente, llevar a una enfermedad hepática severa, algunas veces fatal. (1,2)

En esta oportunidad no se hará la revisión de ninguno de estos virus, ni de sus repercusiones clínicas y más bien nos enfocaremos en las hepatitis virales clásicas A, B, C, D y E. Se revisa aspectos históricos, epidemiología, clínica y métodos de diagnóstico, prevención y tratamiento de cada una de ellas.

Esta revisión se hace por encargo del Presidente de la ANM, AN Dr. Agustín Iza Stoll y de su Junta Directiva. Los responsables del capítulo de hepatitis A son los doctores Herman Vildósola González, Académico Emérito (AE) y Raúl Urquiza Aréstegui, neonatólogo y Decano del Colegio Médico del Perú; del capítulo de hepatitis B está encargada a la AC Dra. María Sjögren; del capítulo sobre hepatitis C, el AA Dr. Martín Tagle Arróspide; del capítulo de hepatitis D (Delta), el AA Dr. César Cabezas Sánchez; del capítulo de hepatitis E del AA Dr. Carlos Seas Ramos, y del AN Dr. Pedro Legua Leiva.

Esperamos que esta revisión sea de su agrado y pueda serles de utilidad.

Dres. AC Dra. María Sjögren, y AN Dr. Alejandro Bussalleu Rivera.
Editores.

REFERENCIAS

- 1.- Jordan J. Feld. Hepatitis caused by other viruses. En: Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Lawrence J. Brandt (Edi) Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology, Diagnosis, Management. 10th Edition, Philadelphia, Elsevier Saunders; 2016. Vol 2. Chapter 83 Pags 1366-1373.
- 2.- Marc G Ghany and Tjake Liang. Acute viral Hepatitis. En: Yamada 's Textbook of Gastroenterology. Daniel K. Podolsky, Michael Camilleri, J. Gregory Fitz, Anthony N. Kalloo, Fergus Shanahan, Timothy C. Wang (Edi) Sixth Edition, Oxford, UK, Wiley Blackwell. 2016. Vol 2 Chapter 94 Pags 1913-1915.

HEPATITIS A

Dr. Herman Vildósola González, Académico Emérito

Profesor Principal de Medicina UNMSM Doctor en Medicina

La hepatitis A es una inflamación aguda del hígado producida por el virus de la hepatitis A (VHA ó HVA)

Historia

El virus de la hepatitis A ha estado infectando a los humanos hace milenios.

La enfermedad se menciona en el Talmud de Babilonia y por los autores del corpus hipocrático, tanto en el siglo V aC como en la literatura china antigua, 200 años dC. La ictericia epidémica fue descrita por Bamberger en 1855, por Wirchof en 1665 y por Cockayne en 1912 como “ictericia catarral”. En los siglos XVII y XVIII se registraron varios episodios de ictericia epidémica en Europa.

Igualmente se presentaron epidemias en la Guerra Civil estadounidense, así como en la Primera y Segunda Guerra Mundial. La última gran epidemia se desarrolló en Shanghái, en 1988 con más de 300,000 mil casos (1). El virus fue descubierto en 1973 por Feinstone SM et al (2), La primera vacuna de la hepatitis A que se introdujo a nivel mundial fue Havrix (SmithKline Beecham, Philadelphia PA) en 1992, esta vacuna se prepara a partir de la cepa HM175 de VHA la que ha sido adaptada a células diploides humanas.

Etiología

El virus de la hepatitis A (VHA) 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 compuesto por diferentes proteínas antigenicas denominadas con las siglas VP1, VP2, VP3 y VP4. Su estructura presenta una morfología icosaédrica bajo el microscopio electrónico (2,3). Las funciones de sus proteínas no están totalmente esclarecidas, ya que las células infectadas in vitro producen muy poca cantidad de virus, lo que ha limitado su estudio (4).

El inicio de la replicación del virus de la hepatitis A comienza con la unión al receptor celular (hHAVcr-1) que se encuentra en la membrana de los hepatocitos y células del tracto gastrointestinal (5). 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, que fragmentan este precursor en proteínas más pequeñas, estructurales y no estructurales. Al final de este proceso se produce 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 las heces sin signos de necrosis hepática (4,6)

Epidemiología

La infección por el virus de hepatitis A (HVA) se observa en todo el mundo, con una mayor prevalencia en países en vías de desarrollo y de bajos ingresos económicos (7). Es hiperendémica en África subsahariana, y sur de Asia, con poco riesgo para los adultos por la exposición temprana de los niños; endemidad intermedia en América Latina, en el Medio Este, Norte de África, Europa del Este y regiones de ingresos medios de Asia (8);

La hepatitis A es transmitida de persona a persona a través de la ruta fecal-oral, primariamente por ingestión de agua o alimentos contaminados por heces infectadas y/o contacto con personas con la enfermedad activa (9,10). La infección ocurre comúnmente de niños a sus padres, una de las razones por lo que los centros de cuidado de día son frecuentemente implicados en la propagación de la HVA(11). En los últimos años se ha observado brotes epidémicos de formas severas de hepatitis A, en algunos países desarrollados de Europa y Norte América, como fue en Viena, en hombres jóvenes, coincidiendo con un brote multinacional entre hombres que tienen sexo con hombres (12). La pobre higiene y las deficientes condiciones sanitarias son factores de gran riesgo para contraer la infección con el virus de hepatitis A, especialmente en países de ingresos económicos medios y bajos(13).

En general los factores de riesgo tanto para países desarrollados como en vías de desarrollo se incluyen en la tabla 1

Tabla 1.- Según la OMS los grupos de riesgo para infección con VHA son los siguientes (14):

- Personas que convivan o tengan contacto sexual con individuos infectados
- Personal médico y de laboratorio
- Viajeros internacionales de países desarrollados que viajen 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*

La enfermedad tiene un periodo de incubación que va de 15 a 50 días, a mayor inoculo de virus, menor tiempo de incubación. Se ha demostrado que el virus de la hepatitis A se excreta en las heces, de dos a tres semanas antes de aparecer la ictericia (15) Este prolongado periodo de excreción del virus por las heces, favorece la diseminación de la infección, a través de la contaminación del agua, y los alimentos.

La infección con el VHA produce una respuesta inmune que se evalúa por la medición de anticuerpos específicos: anticuerpo anti-HVA inmunoglobulinas de clase M (IgM) y anticuerpo anti-HVA de clase G (IgG)(16). Los anticuerpos de tipo IgM son detectables 3 a 4 semanas después de la exposición, alcanzando el pico alrededor de un mes, el título de anticuerpos usualmente declina hasta desaparecer del suero entre 3 y 6 meses (17,18). Resultados falsos negativos pueden verse en etapas muy tempranas de la infección, mientras el paciente está viremico, en este caso se considerará realizar un nuevo test (19,20) por otra parte también se han reportado falsos positivos en una variedad de situaciones clínicas, incluyendo pacientes con factor reumatoideo, u otra enfermedad autoinmune (21)

Patogénesis

La lesión hepática es resultado de la respuesta inmunitaria del huésped al VHA. El ciclo comienza con la entrada del VHA al tracto gastrointestinal y por su tropismo llega al hígado y penetra a los hepatocitos, donde empieza la replicación viral, esta es la fase no citopática; de aquí el virus se libera a la bilis; esto coincide con el periodo de incubación, fase en que la viremia es elevada, las transaminasas todavía no están aumentadas, pero el paciente es muy contagioso por la abundante eliminación del virus por las heces (22); continua el proceso con una fase citopática con infiltración de la zona portal y necrosis de hepatocitos y elevación de las transaminasas. La destrucción hepatocelular, no es por efecto citopático directo del VHA, sino por un proceso mediado por linfocitos CD8 específicos del VHA, restringidos por el antígeno leucocitario humano (HLA) y células asesinas naturales (23). El interferón gamma parece tener un rol central en la eliminación de los hepatocitos infectados (24). Una respuesta excesiva del huésped, expresada por una marcada reducción del RNA del VHA en la circulación durante el cuadro agudo, se asocia con hepatitis grave (25)

Manifestaciones clínicas

La infección aguda por el VHA, en adultos, suele expresarse después de un periodo de incubación entre 15 y 50 días promedio 28. (26). Tanto en el niño como en el adulto es autolimitada. La enfermedad es sintomática en más del 70% de los adultos y en el 30% de los niños menores de 6 años. (27) Durante el periodo de incubación el paciente está asintomático, pasa al periodo prodrómico, caracterizada por ser anictérica, y dura entre 5 y 7 días, suele presentar dolor epigástrico y astenia progresiva, es rara la aparición de fiebre, frecuentemente presenta náuseas, a veces acompañada de vómitos, anorexia, malestar general y mialgias (28). Durante este periodo las transaminasas suelen estar elevadas, luego aparece orina oscura y a veces heces pálidas, se continua con ictericia y prurito (40 a 70 % de los casos); cuando aparece la ictericia los síntomas generales suelen disminuir incluida la fiebre en caso lo hubiera, la ictericia suele alcanzar su punto máximo en dos semanas.

En el examen físico se puede encontrar ictericia de piel y mucosas, sensibilidad a la palpación en el hipocondrio derecho, hepatomegalia leve, menos frecuentemente esplenomegalia (29), los síntomas pueden durar hasta 12 semanas. En los niños menores de 6 años, algunos presentan ictericia y suele durar menos de dos

semanas, mientras las aminotransferasas y la bilirrubina conjugada vuelven a la normalidad en 2 a 3 meses (8) en algunos pacientes adultos la ictericia puede durar 18 semanas, el que suele ir acompañado de prurito.

En la mujer embarazada, la infección aguda por VHA se ha asociado a un mayor riesgo de parto prematuro y complicaciones gestacionales (30)

Los hallazgos de laboratorio incluyen la elevación de las aminotransferasas séricas, generalmente más de 1,000 unidades internacionales /dL, siendo mayor la ALT que la AST en una proporción de 1,4; la bilirrubina generalmente es inferior a 10 mg/dl y la fosfatasa alcalina hasta 400 U/L. la albumina y la protrombina son sintetizadas en el hígado, pero en la fase aguda es muy importante el monitoreo de la protrombina porque al tener una vida media menor que la albumina , suele alterarse más tempranamente en la enfermedad y puede ser un indicador de severidad de la evolución de la enfermedad (31)

El diagnóstico serológico y al mismo tiempo etiológico se realiza mediante la determinación en el suero del anticuerpo anti-VHA de tipo IgM, que es específico para el virus de hepatitis A, indica infección aguda, y que poco tiempo después aparecerá el anticuerpo contra el VHA de tipo IgG, que perdurará por tiempo indefinido y que representa la cicatriz inmunológica de la enfermedad y representa la protección contra la infección. Así mismo se encontrará positivo en las personas vacunadas contra la HVA (16-18)

En la gran mayoría de los casos (aproximadamente 90%) la enfermedad presenta una remisión espontánea, sin embargo, un grupo entre 10 y 20% de casos sintomáticos presentan una evolución clínica atípica (32)

Tratamiento

No existe tratamiento específico para la hepatitis A no complicada, considerando además que es una enfermedad autolimitada. Se recomienda medidas de soporte como reposo relativo, sobre todo en la fase con síntomas más intensos (fase prodrómica), una dieta balanceada, evitar bebidas alcohólicas y medicamentos conocidos como hepatotóxicos. En las personas mayores de 45 años puede estar indicada la hospitalización, sobre todo si los síntomas como vómitos incoercibles, ictericia severa, signos de compromiso mental o incremento constante del tiempo de protrombina

Manifestaciones clínicas atípicas

Entre el 10 y 20% de los casos sintomáticos presentan un curso atípico que se manifiestan como falla hepática fulminante, hepatitis recurrente, colestasis persistente y desarrollo de hepatitis autoinmune

Falla Hepática Fulminante (FHF)

Actualmente la infección aguda por VHA es la etiología más frecuente de FHF secundaria a una infección por VHA, en poblaciones en desarrollo, con reportes de 3.1 a 2.6% (33-35). La FHF es infrecuente en los casos de hepatitis aguda A, produciéndose en menos de 1-3% de los casos de infección aguda por VHA (35)

Esta complicación es más frecuente en adultos Mayores de 50 años de edad, sobre todo si tiene una hepatopatía crónica subyacente (34). Estos casos se piensan que se deben a una respuesta inmune exagerada del huésped y deben ser trasladados a una unidad de cuidados intensivos y opcionalmente someterse a un trasplante hepático ortotópico (36)

Hepatitis colestásica

Se define la colestasis persistente secundaria a la infección por el VHA, aquella que se caracteriza por presentar una bilirrubina total (BT) mayor a 10 mg/dl, la fracción directa mayor al 50% de la BT y que persiste por más de 12 semanas, posteriores a la infección inicial; ocurre en menos del 5% de los pacientes con HVA aguda(37) Clínicamente se caracteriza por ictericia marcada, prurito, fiebre, pérdida de peso, diarrea y malestar general: los exámenes de laboratorio indican además de la hiperbilirrubinemia marcada, fosfatasa alcalina elevada, transaminasas moderadamente aumentadas y colesterol sérico también elevado. (32)

Durante la colestasis se elimina el virus por las heces y el anticuerpo anti-VHA de tipo IgM es positivo (37)

Habitualmente se resuelve espontáneamente sin secuelas, El tratamiento suele ser de apoyo. Si el prurito es muy intenso se puede usar colestiramina. No hay suficiente evidencia para el uso de corticoesteroides en el tratamiento. (37)

Hepatitis recurrente

Se denomina al cuadro típico inicial, con resolución de la sintomatología y normalización de los parámetros bioquímicos asociado a un aclaramiento sérico del VHA, lo cual ocurre usualmente en promedio en 3 a 15 semanas posterior al inicio de los síntomas con un segundo episodio con manifestaciones clínicas y bioquímicas evidenciado mediante replicación viral por PCR de VHA en suero o heces (38). Se estima que hasta el 10% de los pacientes experimentan una recaída en los 6 meses posteriores a la enfermedad aguda (37) Se desconoce la causa de la hepatitis recurrente y no se han identificado factores predisponentes para la recaída (39); las manifestaciones clínicas de la recurrencia suelen ser más leves que las del cuadro inicial, las transaminasas pueden superar las 1,000 UI/ dL y los anticuerpos anti-HVA tipo IgM y el VHA suelen persistir durante toda la enfermedad y el VHA se puede recuperar en las heces durante las recurrencias, por lo que estos pacientes son muy contagiosos, Pueden tener varios episodios de recurrencia(29) El tratamiento considera solo medidas de soporte y la recuperación es completa, sin secuelas.

Hepatitis A que desencadena una Hepatitis Autoinmune

En raras ocasiones la infección por el VHA desencadena una hepatitis autoinmune (HAI) en personas genéticamente predispuestas. (40) Se reporta hasta en un 3% de pacientes con HVA (41)Un elemento importante para sospechar la presencia de hepatitis autoinmune en un paciente con hepatitis viral A, es la presencia de hipergammaglobulinemia, que es característica de la hepatitis autoinmune y no se observa en la hepatitis A. Adicionalmente cuando hay una sospecha fundada de la presencia de hepatitis autoinmune, se aplica la escala simplificada para el diagnóstico de HAI, que con un puntaje de 6 el diagnóstico es probable y con 7 o más es definitivo (32).El tratamiento que se aplica es el de la hepatitis autoinmune.

Manifestaciones Extrahepáticas

Adicionalmente a las formas clínicas arriba descritas, en la hepatitis A se ha reportado diversas manifestaciones extrahepáticas, que ocurren con mayor frecuencia en pacientes con formas prolongadas como la hepatitis recurrente o colestásica (42) que incluye rash, inflamación renal, miocarditis, síndrome de Guillain Barre, vasculitis leucocitoclástica, artritis, glomerulonefritis, crioglobulinemia, neuritis óptica, mielitis transversa, necrosis epidérmica tóxica, trombocitopenia, anemia aplásica, aplasia de glóbulos rojos(37,43,44)

PORQUE ES IMPORTANTE LA VACUNA DE HEPATITIS A

Dr. Raul Urquiza Arrestegui Pediatra Neonatólogo

La hepatitis A es la inflamación del hígado causada por el virus de la hepatitis A (VHA). Este virus ARN es de la familia Picornaviridae, y se transmite cuando una persona no infectada y no vacunada ingiere agua o alimentos contaminados con las heces de una persona infectada. Las heces de una persona infectada es la única fuente de contaminación. Por lo general, la concentración más alta se encuentra en las heces de las personas infectadas y la mayor pérdida de la carga viral ocurre al final del período de incubación. La ruta más común de infección de la hepatitis A es fecal oral, lo que se encuentra estrechamente relacionada con el consumo de alimentos y aguas contaminadas con las heces de una persona infectada, lo que se produce generalmente por el saneamiento deficiente, higiene personal deficiente y por el sexo oral. Los factores de riesgo para infectarse con el VHA incluyen no estar vacunado o haberse infectado previamente, internamiento en instituciones colectivas, convivencia con persona infectada, relaciones sexuales con persona que tiene infección aguda por el VHA, ocupación, adicción a drogas, homosexualidad, viaje a países con endemidad de la hepatitis A sin vacunación previa. (10, 45)

La infección por VHA está muy extendida en todo el mundo. Los patrones epidemiológicos están determinados por el riesgo de infectarse con el VHA según condiciones de higiene y saneamiento, probabilidad de enfermarse y morir en los extremos de la edad, y la inducción de la inmunidad de por vida luego de vacunarse o haber tenido la infección por el VHA. (16)

La infección por VHA provee inmunidad permanente, de tal forma que, si se infectó una vez, ya no es posible volver a infectarse. (46) Las personas con mayor riesgo de enfermedad grave por infección por VHA, son aquellas que cursan con enfermedad hepática crónica o con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. (47). La infección en edades más avanzadas se asocia con un mayor riesgo de hepatitis sintomática, enfermedad grave e incluso muerte. Esto contrasta con las infecciones en la infancia temprana, donde la enfermedad suele

ser asintomática o causa síntomas leves. Por lo tanto, la edad en la que ocurre la infección juega un papel importante en la gravedad de la enfermedad (16)

El VHA puede vivir fuera del cuerpo durante meses, dependiendo de las condiciones ambientales. (48)

En los alimentos contaminados, el VHA muere cuando se expone a temperatura mayor de 85 °C durante 1 minuto. La congelación no inactiva el VHA. El agua potable clorada adecuadamente mata al VHA. (18,49)

PREVENCIÓN Y SEGURIDAD

La prevención de la infección es la acción más importante. Las intervenciones más efectivas para prevenir la infección con el VHA, incluye lo siguiente: (10,16, 50, 51)

1. Vacunación: La vacuna contra la hepatitis A es una medida efectiva para prevenir la infección. A los niños se les debe aplicar entre un año y dos años. En el Perú se incorporó en el calendario de inmunizaciones en el 2023, se aplica a los 15 meses una sola dosis. (52).
2. Higiene personal: Lavarse las manos con agua y jabón de manera regular, especialmente después de ir al baño y antes de manipular alimentos, puede ayudar a prevenir la propagación del virus.
3. Agua y alimentos seguros: Consumir agua potable y alimentos bien cocidos puede reducir el riesgo de contraer el virus de la hepatitis A.
4. Medidas de saneamiento: Mejorar las condiciones de saneamiento, como el acceso a agua limpia y sistemas adecuados de eliminación de desechos, puede ayudar a prevenir la propagación del virus.
5. Educación permanente en casa, colegios enseñar a los niños el lavado de manos correctamente en forma permanente.
6. Acudir al médico para su diagnóstico y manejo en forma oportuna.
7. Precauciones si tiene una enfermedad grave se debe posponer la vacunación.
8. Contraindicación u historial de reacción alérgica grave (anafilaxia) a la dosis previa o alguno de sus componentes.

Respecto a la prevención del VHA mediante vacunas, se considera que es la forma más eficaz de prevenir esta enfermedad. Muchos países han adoptado la vacunación universal contra el VHA en sus niños como la mejor forma de prevención. (53-55) De otro lado, la vacuna contra el VHA también es considerada como la intervención profiláctica posterior a la exposición. (55)

Están disponibles vacunas con VHA inactivadas y vacunas vivas atenuadas. Ambas son muy seguras y altamente inmunogénicas. Se puede vacunar a partir de los 12 meses de edad para evitar la interferencia con los anticuerpos maternos adquiridos pasivamente. Anteriormente se recomendaba dos dosis con un intervalo de 6 a 12 meses, alcanzándose un efecto protector hasta casi 95 %. La vacunación universal reduciría la incidencia de hepatitis A en niños, inclusive en cohortes no vacunadas por una inmunidad colectiva. (56,57)

La protección por la vacuna dura al menos 10 años, aunque algunos estudios de modelamiento muestran que puede durar más de 30 años o incluso toda la vida (58)

Se ha encontrado que una sola dosis de vacuna puede proporcionar una protección adecuada, con títulos altos de anticuerpos dentro de las 2 a 4 semanas posteriores a la primera dosis de la vacuna; asimismo se ha observado la presencia prolongada de anticuerpos entre los viajeros europeos que recibieron solo una dosis de la vacuna y la alta eficacia protectora del régimen de dosis única (59)

En Argentina, en el 2005 se inició la inmunización universal de niños de 12 meses con una dosis única de vacuna inactivada contra el VHA, alcanzando coberturas de vacunación superiores al 95%. Además, se aplica en Panamá y Uruguay. Luego se observó una inmediata y significativa reducción de la incidencia de hepatitis A sintomática, hepatitis fulminante y trasplante hepático (60). Posteriormente, un análisis más detallado mostró una reducción del 88,1% en la incidencia de hepatitis A en todos los grupos de edad y en diferentes regiones geográficas de Argentina y no se informó ninguna enfermedad fulminante o trasplante de hígado debido a la infección por VHA en los seis años posteriores a marzo de 2007 (16,61)

Finalmente, la vigilancia epidemiológica puede incluir el seguimiento de la circulación de virus entéricos en la comunidad para proporcionar una forma de estimar la prevalencia y la distribución geográfica del virus, incluidas las

personas infectadas sintomáticas y asintomáticas. La epidemiología basada en aguas residuales (WBE) debe incorporarse como una herramienta importante para completar los datos epidemiológicos en poblaciones con vigilancia clínica escasa y se sospeche que está circulando el VHA. (62)

REFERENCIAS

1. Shouval, D. The History of Hepatitis A. Clinical Liver Disease 2020; volumen16; número S1, october.
2. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. Science 1973; 182: 1026-1028.
3. Gauss-Muller V, Lottspeich F, Deinhardt F. Characterization of hepatitis A virus structural proteins. Virology 1986; 155: 732-736.
4. Cuthbert JA. Hepatitis A: old and new. Clin Microbiol Rev 2001; 14: 38-58
5. 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.
6. Lemon SM, Robertson BH. Current perspectives in the virology and molecular biology of hepatitis A virus. Semin Virol 1993; 4: 285-295. 1
7. Jacobsen KH. Globalization and the changing epidemiology of hepatitis A virus. Cold Spring Harb Perspect Med 2018;8(10). 10.1101/cshperspect.a031716
8. Jacobsen KH, Wiersma ST. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. Vaccine 2010;28(41):6653–7. [PubMed: 20723630] –
9. de Jong G. Guidelines for the Control of Hepatitis A in South Africa. South Africa: National Institiue of Communicable Disease; 2007].
10. OMS. Hepatitis A. 06, 2022. En Internet; acceso el 01/06/2023; disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a>
11. Klevens RM, Miller JT, Iqbal K, et al. The evolving epidemiology of hepatitis A in the United States: incidence and molecular epidemiology from population-based surveillance, 2005-2007. Arch Intern Med 2010;170(20):1811–8. [PubMed: 21059974]
12. Bauer D, Farthofer A, Chromy D et al Recent outbreaks of severe hepatitis A virus infections in Vienna. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04028-7>. Jacobsen KH, Wiersma ST. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. Vaccine 2010;28(41):6653–7. [PubMed: 20723630] -

13. Bizri AR, Fares J, Musharrafieh U. Infectious diseases in the era of refugees: hepatitis A outbreak in Lebanon. *Avicenna J Med* 2018;8(4):147–52. [PubMed: 30319956]
14. World Health Organization. Hepatitis A. Fact Sheet No. 328, May 2008. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/en/>; Acceso enero 11 de 2011.
15. Krugman S. Infectious hepatitis: detection of virus during the incubation period and in clinically inapparent infection. *N Engl J Med* 1959; 261: 729-734.
16. Aggarwal R, Goel A. Hepatitis A: epidemiology in resource-poor countries. *Curr Opin Infect Dis.* 2015;28(5):488–96
17. Ott JJ, Irving G, Wiersma ST. Long-term protective effects of hepatitis A vaccines. A systematic review. *Vaccine.* 2012;31:3–11.
18. Wasley A, Fiore A, Bell BF. Hepatitis A in the Era of Vaccination. *Epidemiol Rev* 2006; 28:101-11. doi: 10.1093/epirev/mxj012. Epub 2006 Jun 14
19. Lemon SM, Walker CM. Hepatitis A virus and hepatitis E virus: emerging and reemerging enterically transmitted hepatitis viruses. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018;9(6):a031823.
20. Lee HK, Kim KA, Lee JS, et al. Window period of anti-hepatitis A virus immunoglobulin M antibodies in diagnosing acute hepatitis A. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25(6):665–8. [PubMed: 23325281]
21. Tennant E., Post JJ., Production of false-positive immunoglobulinM antibodies to hepatitis A virus in autoimmune events. *J Infect Dis* 2016;213(2):324-5(PubMed:266294798)
22. Siegl G, Weitz M. Pathogenesis of hepatitis A: persistent viral infection as basis of an acute disease? *Microp Pathog* 1993; 14: 1-8.
23. Baba M, Hasegawa H, Nakayabu M, et al. Cytolytic activity of natural killer cells and lymphokine activated killer cells against hepatitis A virus infected fibroblasts. *J Clin Lab Immunol* 1993; 40:47-60.
24. Vallbracht A, Fleischer B, Busch FW. Hepatitis A: hepatotropism and influence on myelopoiesis. *Intervirology* 1993; 35:133.-9
25. Rezende G, Roque-Afonso AM, Samuel D, et al. Viral and clinical factors associated with the fulminant course of hepatitis A infection. *Hepatology* 2003; 38:613-8 doi: 10.1053/jhep.2003.50366
26. Lemon SM. Type A viral hepatitis. New developments in an old disease. *N Engl J Med* 1985; 313:1059-67 doi: 10.1056/NEJM198510243131706
27. Brundage SC, Fitzpatrick AN. *Am Fam Physician.* 2006;73(12):2162-2168

28. Lednar WM, Lemon SM, Kirkpatrick JW, et al. Frequency of illness associated with epidemic hepatitis A virus infections in adults. Am J Epidemiol 1985; 122:226-33 doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114093.
29. Cuthbert JA. Hepatitis A: old and new. Clin Microbiol Rev 2001; 14:38-58.
30. Elinav E, Ben-Dov IZ, Shapira Y, et al. Acute hepatitis A infection in pregnancy is associated with high rates of gestational complications and preterm labor. Gastroenterology 2006; 130:1129-34. doi: 10.1053/j.gastro.2006.01.007
31. 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
32. Muñoz-Martinez S.G., Diaz-Hernandez H.A., Suarez Flores D. et al Manifestaciones atípicas de la infección por el virus de la Hepatitis A. Revista de Gastroenterología de Mexico, 2018. Doi <https://doi.org/10.1016/j.tgmx.2017.10.004>
33. Taylor RM, Davern T, Munoz ^ S, et al. Fulminant Hepatitis A Virus INfection in the United States: Incidence, prognosis, and outcome. Hepatology 2006;44(6):1589-97 doi: 10.1002/hep.21439.
34. Ciocca M, Moreira-Silva SF, Alegría S, et al. Hepatitis as an etiologic agent of acute liver failure in Latin America. Pediatr Infect Dis J . 2007;26:711-5
35. Chi H, Haagsma EB, Riezebos-Brilman A, et al. Hepatitis A related acute liver failure by consumption of contaminated food. J Clin Virol. 2014;61:456--8
36. Ajmera V, Xia G, Vaughan G, et al. What factors determine the severity of hepatitis A related acute liver failure? Hepat. 2011;18:e167-74 Schiff E.R., Atypical clinical manifestations of Hepatitis A. Vaccine 1992;10: S18-S20 [https://doi.org/10.1016/0264-410X\(92\)90534-Q](https://doi.org/10.1016/0264-410X(92)90534-Q)
37. Rachima C.M., Cohn E, Garty M. Acute Hepatitis A: Combination of the Relapsing and the Cholestatic Forms, Two Rare Variants. Am J Med Sci 2000;319:417-419 . [https://doi.org/10.1016/s 0002-9629\(15\)40785](https://doi.org/10.1016/s 0002-9629(15)40785)
38. Glikson M, Galun E, Oren R, et al. Hepatitis A recidivante. Revisión de 14 casos y revisión de la literatura. Medicina (Baltimore) 1992; 71:14-23.
39. Skoog SM, Rivard RE, Batts KP, Smith CI. Hepatitis autoinmune precedida de infección aguda por hepatitis A. Am J Gastroenterol 2002; 97:1568-9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05751
40. Tong MJ, el-Farra NS, Grew MI. Clinical manifestations of hepatitis A: recent experience in a community teaching hospital. J Infect Dis. 1995;171:S15—

41. Dan M, Yaniv R. Cholestatic hepatitis, cutaneous vasculitis, and vascular deposits of immunoglobulin M and complement associated with hepatitis A virus infection. Am J Med 1990; 89:103-4 doi: 10.1016/0002-9343(90)90107-o
42. Allen O, Edhi A, Hafeez A, et al. A very rare complication of hepatitis A infection: acute myocarditis—a case report with literature review. Case Rep Med 2018: 3625139. [PubMed: 30302093] doi: 10.1155/2018/3625139
43. Ilan Y, Hillman M, Oren R, et al. Vasculitis and cryoglobulinemia associated with persisting cholestatic hepatitis A virus infection A. Am J Gastroenterol 1990; 85:586-7.
44. Iorio N, John S. Hepatitis A. (Actualizado el 4 de julio de 2022). En: StatPearls. Treasure Island (FL): Publicación de StatPearls; 2023 ene. En Internet; acceso el 10/06/2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459290/>
45. Koff RS. Clinical manifestations and diagnosis of hepatitis A virus infection. Vaccine. 1992;10 Suppl 1:S15-7. doi: 10.1016/0264-410x(92)90533-p. En Internet; acceso el 02/06/2023; disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0264410X9290533P?via%3Di+hub>
46. Center for Disease Control and Prevention. Hepatitis Viral. Información sobre hepatitis A. En Internet; acceso el 10/06/2023; disponible en <https://www.cdc.gov/hepatitis/hav/havfaq.htm#A4>
47. Abad FX, Pintó RM, Bosch A. Survival of enteric viruses on environmental fomites. Appl Environ Microbiol. 1994 Oct;60(10):3704-10. doi: 10.1128/aem.60.10.3704-3710.1994. En Internet; acceso el 02/06/2023; disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC201876/pdf/aem00027-0234.pdfw>
49. Griffin DW, Donaldson KA, Paul JH, Rose JB. Pathogenic human viruses in coastal waters. Clin Microbiol Rev. 2003 Jan;16(1):129-43. doi: 10.1128/CMR.16.1.129-143.2003. En Internet; acceso el 03/06/2023; disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC145303/pdf/0008.pdf>
50. Abutaleb A, Kottilil S. Hepatitis A: Epidemiology, Natural History, Unusual Clinical Manifestations, and Prevention. Gastroenterol Clin North Am. 2020 Jun;49(2):191-199. doi: 10.1016/j.gtc.2020.01.002. En Internet, acceso 10/06/2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7883407/#R54>
51. Koenig KL, Shastry S, Burns MJ. Hepatitis A Virus: Essential Knowledge and a Novel Identify-Isolate-Inform Tool for Frontline Healthcare Providers. West J Emerg Med. 2017 Oct;18(6):1000-1007. doi: 10.5811/westjem.2017.10.35983. En Internet. Acceso 12/06/2023. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29085529>

- 52 .Norma Técnica Inmunizaciones del MINSA N°196 DGIESP-2022
53. Souto FJD, de Brito WI, Fontes CJF. Impact of the single-dose universal mass vaccination strategy against hepatitis A in Brazil. Vaccine. 2019 Feb 4;37(6):771- 775. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.12.054. En Internet; acceso 12/06/2023; disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0264410X19300106?via%3Dihub>
54. Anar Andani, Pierre van Damme, Eveline M. Bunge, Fernanda Salgado, Rosa C. van Hoorn, Bernard Hoet. One or two doses of hepatitis A vaccine in universal vaccination programs in children in 2020: A systematic review. Vaccine. Volume 40, Issue 2. 2022. Pages 196-205. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.01.038>. En Internet, acceso el 7/6/2023. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X21000542>.
55. Bhandari P, Brett C, Batool A, et al. Vacuna contra la hepatitis A. (Actualizado el 29 de mayo de 2023). En: StatPearls. Treasure Island (FL): Publicación de StatPearls; 2023 ene. En Internet; acceso 14/06/2023; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554604/>
56. Nelson NP, Link-Gelles R, Hofmeister MG, Romero JR, Moore KL, Ward JW, Schillie SF. Update: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Hepatitis A Vaccine for Postexposure Prophylaxis and for Preexposure Prophylaxis for International Travel. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018 Nov 2;67(43):1216-1220. doi: 10.15585/mmwr.mm6743a5. Erratum in: MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019 Mar 08;68(9):233. En Internet, acceso el 7/06/2023, disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30383742/>
57. Herzog C, Van Herck K, Van Damme P. Hepatitis A vaccination and its immunological and epidemiological long-term effects - a review of the evidence. Hum Vaccin Immunother. 2021 May 4;17(5):1496-1519. doi: 10.1080/21645515.2020.1819742. En Internet; acceso el 10/06/2023, disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2020.1819742>
58. López EL, Contrini MM, Mistchenko A, Kieffer A, Baggaley RF, Di Tanna GL, Desai K, Rasuli A, Armoni J. Modeling the long-term persistence of hepatitis A antibody after a two-dose vaccination schedule in Argentinean children. Pediatr Infect Dis J. 2015 Apr;34(4):417-25. doi: 10.1097/INF.0000000000000605. En Internet, acceso el 9/06/2023, disponible en: https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2015/04000/Modeling_the_Long_term_Persistence_of_Hepatitis_A.16.aspx
59. Mayorga Pérez O, Herzog C, Zellmeyer M, Loáisiga A, Frösner G, Egger M. Efficacy of virosome hepatitis A vaccine in young children in Nicaragua: randomized placebo-controlled trial. J Infect Dis. 2003 Sep 1;188(5):671-7. doi: 10.1086/377309. En Internet, acceso el 9/06/2023, disponible en: <https://academic.oup.com/jid/article/188/5/671/850361?login=false>

60. Vacchino MN. Incidence of Hepatitis A in Argentina after vaccination. *J Viral Hepat.* 2008 Oct;15 Suppl 2:47-50. doi: 10.1111/j.1365-2893.2008.01029.x. PMID: 18837834. En Internet; acceso el 10/06/2023; disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2893.2008.01029.x>
61. Vizzotti C, González J, Gentile A, Rearte A, Ramonet M, Cañero-Velasco MC, Pérez Carrega ME, Urueña A, Diosque M. Impact of the single-dose immunization strategy against hepatitis A in Argentina. *Pediatr Infect Dis J.* 2014 Jan;33(1):84-8. doi: 10.1097/INF.0000000000000042. En Internet; acceso 10/06/2023; disponible en:https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2014/01000/Impact_of_the_Single_dose_Immunization_Strategy.22.aspx
62. Fantilli A, Cola GD, Castro G, Sicilia P, Cachi AM, de Los Ángeles Marinzalda M, Ibarra G, López L, Valduvino C, Barbás G, Nates S, Masachessi G, Pisano MB, Ré V. Hepatitis A virus monitoring in wastewater: A complementary tool to clinical surveillance. *Water Res.* 2023 Aug 1;241:120102. doi: 10.1016/j.watres.2023.120102. En Internet, acceso el 12/06/2023; disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0043135423005389?via%3Dihub>

HEPATITIS B

Maria H Sjogren MD, MPH

Walter Reed National Military Medical Center

Miembro Correspondiente, Academia Nacional de Medicina del Perú

Introducción e Historia

Cerca de 300 millones de seres humanos están infectados con el virus de la hepatitis B (HBV). Alrededor del 75% reside en países de bajos o medianos ingresos (1). Es sin dudad una de las infecciones más prevalentes en el ser humano con consecuencias graves en la salud de una proporción significativa de individuos infectados. Aunque como se explicara posteriormente la dolencia no es linear y puede causar enfermedad mínima o injuria hepática seria. El espectro clínico varia desde ausencia de síntomas, a fibrosis hepática, cirrosis y cáncer de hígado. Una minoría puede manifestarse como hepatitis fulminante con alta mortalidad. Sin intervención, la mortalidad por infección con HBV se calcula que puede alcanzar más de un millón de personas en el año 2035 (2). A pesar de conocer sus estragos y ser causante de gran enfermedad y muerte durante los siglos, el virus no fue descubierto hasta 1967 cuando Baruch Blumberg describió el antígeno australiano, en estudios de proteínas séricas (3). Al utilizar el suero de un aborigen australiano quien sin saberlo estaba infectado con HBV, este expresó el antígeno de superficie en un test de laboratorio. Blumberg reconoció una nueva proteína y su trabajo posterior lo llevo a reconocer que el nuevo descubrimiento se asociaba a la hepatitis B. Cabe recordar, que el Dr. Blumberg en su búsqueda de correlación del antígeno australiano con enfermedad, muestreo habitantes de la selva amazónica del Perú. Siendo uno de los primeros reportes de la alta prevalencia de HBV en ciertas zonas del territorio peruano.

Investigaciones posteriores han afirmado este concepto.

El virus se transmite por contacto con sangre o fluidos infectados vía percutánea y mucosa expuestos o de manera vertical de madre a recién nacido. HBV es altamente infeccioso comparado a HIV o HCV, 100 y 10 veces más, respectivamente.

Epidemiología

La distribución geográfica no es uniforme, hay zonas hiperendémicas como el Asia y países en el África sub-Sahara, con prevalencia de 8%. Otras zonas como Norte América tienen baja prevalencia, en USA, la prevalencia de infectados es aproximadamente 0.3% de la población (4). El Perú es un país de mediana endemicidad para la infección con HBV. Tiene zonas de baja endemicidad como la Costa y zonas de más alta prevalencia en la Selva Amazónica y algunas zonas Andinas. Sin embargo, la prevalencia de HBV en países endémicos esta disminuyendo con mejoras socio-económicas, programas de vacunación universal y terapia antiviral efectiva. Igualmente, en Perú, la prevalencia de HBV ha disminuido debido a vacunaciones fomentadas por el gobierno peruano.

Incidencia por 100,00 habitantes en Perú (5)

Años	2017	2018	2019	2020	2021	2022
No. Casos	432	537	585	340	296	306
Incidencia	1.35	1.68	1.80	1.04	0.90	0.92
Mortalidad	4	4	0	2	1	0

En países no endémicos, la incidencia de HBV se observa en adultos jóvenes, correlacionándose a actividad sexual y uso de drogas endovenosas. En menor proporción se observa en poblaciones que reciben hemodiálisis, inseminación artificial o raramente después de uso de productos sanguíneos.

Virología

El virus pertenece a la familia de los Hepadnavirus, donde se observa 18 especies, estos incluyen tres virus de mamíferos y dos virus que infectan pájaros. con otros virus que infectan animales como las marmotas americanas, ciertas especies de patos y otros animales.

Afortunadamente, el virus que infecta al animal, no es transmisible al hombre. El virus es una relativamente pequeña molécula de DNA, con 3,200 pares de bases. El genoma viral tiene cuatro regiones codificantes de proteínas (ORF).:

- a) ORF pre-S/S codifica proteínas correspondientes al antígeno de superficie (HBsAg)
- b) ORF pre-C/C codifica al cápside viral o antígeno de core (HBcAg) y posteriormente al antígeno e (HBeAg)
- c) ORF P codifica la polimerasa viral y
- d) ORF X codifica una proteína reguladora de ciclos virales y celulares.

El virus muta frecuentemente y circula como diferentes especies. Si la variabilidad es mayor del 8%, se les reconocen como genotipos, son 8 enumerados de la letra A a la letra H. Si la variabilidad es menor del 8%, se denominan quasispecies.

Esta variabilidad da lugar a mutantes que pueden ser resistentes a tratamientos antivirales o dar lugar a diferentes manifestaciones de la infección en el ser humano. Los mutantes de importancia clínica son los que pertenecen a las regiones core y polimerasa.

Las mutaciones del pre-core y core pueden influenciar la producción del HBeAg y se le ha asociado a mayor enfermedad hepática, con probable incremento de riesgo de desarrollar cáncer hepático. La mutación del gen de la polimerasa da lugar a cambios en la secuencia de aminoácidos, pudiendo disminuir la acción de antivirales en sitios activos específicos.

El virus se puede encontrar en diversos órganos, como glándulas adrenales, testículos, ganglios, piel y otros, probablemente sirviendo de reservorio. Sin embargo, el virus tiene predilección por las células hepáticas. Ingresa al organismo humano por contacto con sangre o instrumentos contaminados. Ejemplos son

transfusiones de sangre, tatuajes, inyección de drogas endovenosas, conducta homosexual (hombres) y otros.

Una vez en el torrente sanguíneo, el virus ingresa al hepatocito mediante un receptor, identificado como NTCP: sodium taurocholatencotransporting polypeptide (6). Una vez que ingresa a la célula, el genoma entra al núcleo del hepatocito, formando el patrón del DNA covalente circular cerrado (ccc), transcripciones virales para HBsAg, polimerasa ADN, proteína X y RNA pre-genoma. El virus continúa utilizando los componentes de los hepatocitos para iniciar su cascada biológica y desarrollar una descendencia abundante de virus que infectaran otras células.

Manifestaciones Clínicas

HBV no es un virus citopático, la severidad de la infección es atribuida a la intensidad de la respuesta inmunológica del huésped. Al inicio de la infección, las partículas virales se distribuyen homogéneamente en el hígado. Células T específicas eliminan el virus vía citoquinas, si las células T son ineficaces, la infección se torna crónica.

Se describen cinco fases de la hepatitis crónica B (7).

Antigua nomenclatura	Inmunotolerante	Inmuno-reactiva HBeAg +	Portador crónico	Hepatitis crónica HBeAg negativo	Fase de HBsAg negativo
Nueva nomenclatura	Infección HBV crónica HBeAg-positivo	HBeAg-positivo hepatitis crónica B	Infección HBV crónica HBeAg-negativo	HBeAg-negativo hepatitis crónica B	Infección HBV resuelta

La nueva nomenclatura hace hincapié en las dos características de la ronicidad: infección sin inflamación y hepatitis con inflamación (EASL guías).

Historia natural y evaluación de pacientes con HBV infección crónica (7)



HBV Marcadores	Enfermedad Hepática
HBsAg HBeAg/anti-HBe	ALT Marcadores de fibrosis (elastografía, FIB-4) o

HBeAg positivo		HBeAg negativo		
Infección Crónica		Hepatitis Crónica	Infección Crónica	Hepatitis Crónica
HBsAg	+++	++/+++	+	+/++
HBeAg	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo
HBV DNA	>10 ⁷ IU/ml	10 ⁴ – 10 ⁷ IU/ml	< 2000 IU/ml*	> 2000 IU/ml
ALT	Normal	Elevada	Normal	Elevada**
Hepatitis	No/Mínima	Moderada/Severa	No	Moderada/Severa
Nomenclatura antigua	Inmunitolerante	HBeAg positivo Inmuno-reactiva	Portador crónico	Hepatitis crónica HBeAg negativo

* HBV DNA puede ser entre 2000 y 20,000 en algunos pacientes sin manifestar hepatitis crónica.

** ALT puede ser anormal intermitentemente

La evaluación inicial de una persona infectada con HBV debe incluir una historia completa, examen físico y determinación de la actividad y severidad de la infección utilizando la tabla anterior. Los familiares de primer grado y pareja(s) sexual(es) deben ser alertados y obtener un perfil serológico de HBV. Si son negativos, deben ser vacunados.

La determinación de la severidad del daño hepático es importante porque señala que pacientes deben recibir tratamiento y quienes deben ser monitoreados por estar a mayor riesgo de cáncer hepático. Se sospecha de fibrosis hepática extensa (cirrosis) si se observa un nivel de albumina y plaquetas por debajo de lo normal. Una ecografía del hígado es recomendable en todo paciente, así como una evaluación de fibrosis, preferiblemente por métodos no invasivos como una elastografía transitoria o utilizar pruebas serológicas para calcular el FIB-4 (8). Cabe recordar que cuando el ALT está muy elevado, la elastografía transitoria puede dar un falso positivo del grado de fibrosis del hígado, ya que no puede diferenciar la inflamación severa. La fórmula del FIB-4 es:

$$\text{Fib-4} = \frac{\text{edad en años} \times \text{nivel de AST}}{\text{Cuenta de plaquetas} \times \sqrt{\text{ALT}}}$$

En algunos pacientes, la biopsia hepática es necesaria porque los métodos no invasivos no proveen un resultado concluyente sobre el estadio de la enfermedad hepática.

La determinación de HBeAg, anti-HBe y HBV DNA son esenciales para evaluar la fase de la infección y permite decidir si el tratamiento antiviral es necesario y determina la vigilancia clínica. Cuantificación del HBsAg puede ser de ayuda, pero usualmente no está disponible en laboratorios comerciales. Es importante descartar otras comorbilidades, como esteatosis hepática, hepatitis alcohólica, autoinmune o metabólica. Igualmente, todo paciente diagnosticado con HBV debe tener pruebas serológicas para otros virus que comparten la misma ruta de infección como la hepatitis C y el virus de inmunodeficiencia (HIV). Tratamiento de HCV con antivirales puede causar reactivación de HBV. En pacientes con HBsAg positivo, se puede iniciar terapia para HBV antes de empezar antivirales para la hepatitis C. Si no son candidatos para terapia de larga duración, se puede suspender el tratamiento 12 semanas después de terminar terapia para HCV. Pacientes con infección remota por HBV, se deben monitorear y tratar si reactivación de HBV ocurre.

Pacientes coinfecados con HIV deben recibir tratamiento anti-retroviral, preferiblemente con un régimen que contenga tenofovir

Diagnóstico

Marcadores serológicos establecidos para el diagnóstico de infección con HBV son: HBsAg, HBeAg, anti-HBc y HBV DNA. La presencia de HBV DNA en el suero indica replicación viral y se utiliza para identificar la fase clínica de HBV, ayuda en la evaluación de tratamiento y contribuye a valorar la eficacia del tratamiento antiviral. Marcadores de infección por HBV: aguda, crónica, remota y de vacunación.

Marcador serológico	Periodo de incubación	Hepatitis Aguda	Infección remota	Infección Crónica	Vacuna
HBsAg	+/-	+	--	+	--
HBeAg	+/-	+	--	+/-	--
Anti-HBs	--	--	+	-	+
Anti-HBc (total)	--	+	+	+	-
IgM anti-HBc	-	+	-	+	-
Anti-HBe	-	-	+/-	+/-	-
HBV DNA	+	+	-	+	-

+ es positivo; - es negativo; +/- puede ser positivo o negativo Modificado de referencia (9)

Tratamiento

Los principales objetivos del tratamiento de hepatitis crónica B son de disminuir la mortalidad provocada por la infección, mejorar la calidad de vida y prevenir progresión de la enfermedad a estadios más severos de daño hepático, incluyendo cáncer de hígado. Otros objetivos son de prevenir la transmisión de madre a recién nacido y tratar manifestaciones extra hepáticas asociadas a HBV.

Tanto el estadio de la enfermedad, la edad del paciente y el momento de inicio de la terapia, determina si estos objetivos son logrados. Regresión de fibrosis hepática se ha observado en algunos pacientes, pero no es un gol establecido de la terapia antiviral porque su impacto no está plenamente descrito.

En pacientes con HBV y cáncer hepático, el rol principal de la terapia es de suprimir replicación del virus para prevenir daño hepático progresivo y recurrencia del cáncer después de una intervención curativa, ya sea por tratamiento focal de la lesión cancerosa o trasplante hepático. En pacientes con hepatitis B aguda donde la enfermedad es de suficiente magnitud, como enfermedad severa, coagulopatía o necesidad de trasplante hepático, el rol de la terapia es de evitar falla hepática aguda y mejorar la calidad de vida. Sin embargo, debemos recordar que más del 95% de adultos con HBV aguda no requieren tratamiento porque se recuperan en su totalidad.

Lo deseable de la terapia antiviral se puede resumir en lo siguiente (modificado, referencia 7):

- a) Inducción de la permanente supresión del HBV DNA
- b) En HBeAg-positivos, inducir la perdida de este antígeno y con o sin seroconversión a anti-HBe. Esto significa un control parcial de la infección
- c) Normalización de ALT
- d) Perdida del HBsAg con o sin seroconversión a anti-HBs, este es un óptimo estadio significando una real supresión de replicación viral.

Las recomendaciones para el tratamiento se pueden resumir como sigue:

- a) Todo paciente con hepatitis crónica B, con HBV DNA >2000 IU/ml, ALT elevada y fibrosis (moderada o mayor) debe recibir tratamiento.
- b) Pacientes con cirrosis, compensada o descompensada deber recibir tratamiento con cualquier valor de HBV DNA detectable y con indiferencia al nivel de ALT.
- c) Pacientes con HBV DNA >20,000 IU/ml y ALT elevada (2x límite normal) debe recibir tratamiento sin importar el nivel de fibrosis hepática.
- d) Pacientes con HBV infección y HBeAg-positivo sin signos de hepatitis, es decir ALT normal y niveles altos de HBV DNA, pueden ser tratados si son mayores de 30 años sin prestar atención al grado de daño histológico del hígado.
- e) Pacientes con infección crónica por HBV e historia familiar de cáncer hepático o cirrosis pueden ser considerados para tratamiento antiviral.

Pacientes que no son candidatos para tratamiento antiviral deben ser monitoreados periódicamente con pruebas de ALT y HBV DNA, si son HBeAg-positivo cada 3 a 6 meses, si son anti-HBe-positivo cada 6 a 12 meses, la evaluación de fibrosis del hígado en estos pacientes debe ser cada 12 meses.

Actualmente hay dos tratamientos disponibles para hepatitis crónica B. Los nucleósidos análogos (NA) y el interferón pegilado (INF). Hay varios NA, los más comúnmente usados por tener una alta barrera a resistencia viral son entecavir (ETV), tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y el tenofovir alafenamide (TAF). Estas drogas permiten un largo periodo de HBV DNA no detectable y tienen buena aceptación por los pacientes. Son las únicas que se pueden usar en ciertas condiciones como trasplantados, cirrosis descompensada, hepatitis B aguda severa o exacerbación de hepatitis crónica B. El IFN es raramente utilizado, tiene la ventaja de un periodo de tratamiento definido, usualmente 48 semanas, mientras que NA son necesarios usualmente por años. Una desventaja del IFN es su variabilidad de respuesta y los efectos secundarios que hacen inelegibles a muchos pacientes.

TDF, TAF y ETV compiten con un sustrato endógeno del nucleótido viral para adherirse a las zonas activas de la polimerasa del HBV así terminando la cadena de elongación del DNA. Los nucleósidos análogos son eficaces y tienen pocos efectos secundarios (10) Se recomienda ETV o TAF para pacientes mayores de 60 años o que tienen disfunción renal. En algunos casos se ha observado incremento de colesterol y lipoproteínas de baja densidad (LDL) con TAF, así como aumento de peso.

Conceptos Principales y Características del Tratamiento de Hepatitis Crónica B (7)

Características	IFN pegilado	ETV, TDF, TAF
Administración	Inyectable	Oral
Duración del tratamiento	48 semanas	Indefinido. Hasta que HBsAg no sea detectable
Tolerabilidad	Pobre	Aceptable
Efectos secundarios a largo plazo	Raros	Possible decalcificación ósea y daño renal en algunos
Supresión viral	Variable	Excelente
Perdida de HBeAg	Moderada	Baja tasa en el primer año, incrementa en próximos años
Niveles de HBsAg	Efecto variable	Baja tasa en el primer año, incrementa en próximos años
Riesgo de relapso después del tratamiento	Mínimo	Moderado, si se consolida tratamiento por un año después de perder HBeAg
Riesgo de resistencia viral	No	Mínima o ninguna*

- Después de 8 años de tratamiento, se observó un 1.2% de resistencia a ETV y 0% a TDF o TAF (69). Las dosis de estos medicamentos son: ETV: 0.5mg o 1mg /día; TDF: 300mg/día y TAF: 25mg/día

- Posible Eficacia de Antivirales en HBeAg positivos, seis meses después de completar 48 o 52 semanas de Terapia con IFN pegilado o Nucleósidos análogos. Modificado de referencia (7)

IFN pegilado		NA			
	IFN Alpha 2a	INF Alpha 2b	ETV	TDF	TAF
Dosis	180ug	100ug	0.5mg	245mg	25mg
Anti-HBe seroconversión	32%	29%	21%	21%	10%
HBV DNA <60-80 IU/ml	14%	7%	67%	76%	64%
ALT normal	41%	32%	68%	68%	72%
Pérdida de HBsAg	3%	7%	2%	3%	1%

- Posible Eficacia de Antivirales en HBeAg negativos, seis meses después de completar 48 semanas de IFN pegilado o 48-52 semanas con Nucleósidos análogos. Modificado de referencia (7)

IFN pegilado		NA		
	IFN Alpha 2 ^a	ETV	TDF	TAF
Dosis	180ug	0.5mg	245mg	25mg
HBV DNA <60-80 IU/ml	19%	90%	93%	94%
ALT normal	59%	78%	76%	83%
Pérdida de HBsAg	4%	0%	0%	0%

Los NAs pueden ser discontinuados después de confirmar la perdida de HBsAg, con o sin presencia de anti-HBs. Esto debe ser precedido por un periodo de consolidación, es decir prolongando el tratamiento por un año después que el HBsAg se torna negativo.

En mujeres embarazadas, se debe hacer despistaje de antígeno de superficie en los primeros 3 meses. Si tienen hepatitis crónica se puede iniciar tratamiento con Tenofovir. Si no se tienen daño hepático pero el nivel de HBV DNA excede 200,000 IU/mL, profilaxis con Tenofovir se recomienda en la semana 24-28 de gestación.

Todos los candidatos a quimioterapia deben ser evaluados con marcadores de infección con HBV antes de iniciar la inmunosupresión. Si se observa HBsAg positivo, terapia con un nucleósido análogo debe iniciarse. Ese concepto también se aplica a pacientes con HBsAg negativo y anti-HBc detectable.

Todo paciente en diálisis o en lista de trasplante renal debe ser evaluado y si HBsAg es detectado, iniciar tratamiento.

Prevención

Las vacunas disponibles en el mercado son preparadas introduciendo el gene S que codifica al HBsAg en células de levadura. Hay 3 vacunas principales, Recombivax, Engerix-B y HEPLISAV-B. Los productos tienen un adyuvante (hidróxido de aluminio). Las vacunas son inyectables en músculo deltoides en adultos o muslo en niños.

Cuando se obtiene un título de anti-HBs de 100 mIU/ml o mayor, se espera un 100% de protección. Sin embargo, un título de 10mIU/ml es aceptable y considerado una buena respuesta. En los años subsecuentes, el titulo baja y después de 5 a 10 años, el resultado serológico es negativo para anti-HBs. Sin embargo, la vacuna evoca memoria inmunológica capaz de proteger, aunque los títulos no sean detectables. Alrededor de 5% a 8% son no- respondedores a la vacuna y están a riesgo de hepatitis aguda B si hay exposición al virus. Estas personas, así como los inmunosuprimidos pueden beneficiarse de dosis doble de vacuna. En algunos casos, como hemodializados, se recomienda una dosis extra de vacuna cuando los títulos de anti-HBs son menores de 10mIU/ml.

El esquema de inmunización es a 0, 1 y 6 meses para Recombivax y Engerix B. HEPLISAV-B solo requiere dos dosis, un mes aparte.

Toda la población debe ser inmunizada en la infancia, al momento del nacimiento si la madre es HBsAg positiva.

Si una persona tiene historia de exposición reciente al HBV virus, lo siguiente es recomendable de acuerdo con su status de inmunización (7)

Status de Vacunación	Profilaxis recomendada
No inmunizado	HBIG (0.06mL/kg) y comienzo de la vacunación
Previamente inmunizado	Observación
História de respuesta adecuada	HBIG: dos dosis un mes aparte o
História de no responder	Una dosis de HBIG e iniciar vacunación
Vacunado, pero no se sabe la respuesta a la vacuna	Muestra serológica de anti-HBs, si \geq 10mIU/ml – observar Si anti-HBs <10mIU/ml, una dosis de HBIG y una dosis de vacuna

Existe una vacuna bivalente para HAV y HBV (TWINRIX), se sabe que es efectiva para proteger contra la infección de los dos virus. En los Estados Unidos de Norte América se recomienda vacunar a todos los infantes, revacunar a los no respondedores.

En 1991, el gobierno peruano inicio un programa de vacunación contra HBV en Abancay, en niños menores de 5 años, 23 años más tarde, epidemiólogos evaluaron la intervención (11). En menores de 15 años, no se encontró evidencia de infección con HBV y de 3.165 habitantes de 0 a 94 años, el HBsAg fue detectado en 1.2% y el anti-HBc en 41%. Estos hallazgos demuestran que la prevalencia de HBV cambio notablemente después de la intervención. Datos en años anteriores mostraban prevalencias de 24% a 30%

Referencias

1. Sheena BS, Hiebert L, Han H et al. Global, regional, and national burden of hepatitis B 1990-2019. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022;7:796-829
2. Nayagam S, Thursz M, Sicuri E et al. Requirements for global elimination of hepatitis B: a modelling study. Lancet Infect Dis 2016;16:1399-1408
3. Blumberg BS, Sutnick AI, London WT. Australia Antigen and Hepatitis, JAMA 1969;207(10):1895-1896
4. Lim JK, Nguyen MH, Kim WR et al. Prevalence of chronic hepatitis B virus infection in the United States. Am J Gastroenterol 2020;115:1429-1438
5. Fuente : Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades – MINSA. (*) Hasta la SE 12 - 2022
6. W. Li, Annu Rev Cell Dev Biol 2015, 31:125-47)
7. European Association for the Study of Liver. EASL 2017. Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017;67:370-398
8. Li Y, Chen Y, Zhao Y. The diagnostic value of the FIB-4 index for staging hepatitis B- related fibrosis: a meta-analysis. PLoS One. 2014 Aug 28;9(8)
9. Krajden M, McNabb G, Petric M. The laboratory diagnosis of hepatitis B virus. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2005 Mar;16(2):65-72
10. Wong GL-H, Tse Y-K, Wong VW-S, Yip TC-F, Tsui KK-F, Chan HL-Y. Long- term safety of oral nucleos(t)ide analogs for patients with chronic hepatitis B: a cohort study of 53,500 subjects. Hepatology 2015;62:684- 693
11. Cabezas C, Trujillo O, Balbuena J, et al. Decrease in the prevalence of hepatitis B and D virus infections in an endemic area in Peru 23 years after the introduction of the first pilot vaccination program against hepatitis B. PLoS One. 2020 Aug 6;15(8):e0236993.

HEPATITIS C EN EL PERU – SITUACION ACTUAL

Dr. Martin Tagle

Académico Asociado. Academia Nacional de Medicina del Perú

Introducción

La hepatitis viral es la séptima causa de muerte a nivel mundial, y mas del 90% de las muertes ocurren debido a infecciones crónicas por los virus de hepatitis B y C¹ . Se estima que existen aproximadamente 58 millones de personas infectadas con el virus de la hepatitis C (VHC) en el mundo, siendo la meta de la Organización Mundial de la Salud (OMS) la de eliminar esta infección para el 2030, para lo cual el 90% de las personas infectadas necesitan ser diagnosticadas, y un 80% tratadas, y al mismo tiempo implementar medidas preventivas de propagación en poblaciones de riesgo, tales como personas que usan drogas endovenosas, pacientes en hemodiálisis y personas que requieren transfusiones de productos sanguíneos² . Si bien no existe una vacuna protectora contra este virus en la actualidad, el advenimiento de los antivirales de acción directa (AAD) ha revolucionado el tratamiento de la infección por VHC. Sin embargo, pese al éxito que se alcanza a nivel del paciente individual (mas del 90% de eliminación del virus en la mayoría de pacientes tratados), en países como Estados Unidos hubo 6.2 millones de infecciones nuevas por VHC y mas de medio millón de muertes asociadas a este virus en el 2019 representando un aumento del 25% y un 59% respectivamente en comparación con 1990³ . Para ilustrar mas claramente la gran limitación existente y lo lejos que nos encontramos de lograr la meta de la OMS para el 2030, en los Estados Unidos, de 3.5 millones de personas infectadas con VHC, solo el 27% ha tenido diagnóstico confirmado por carga viral, un 17% ha sido tratado y un 9% de la población ha logrado curación² . Por lo tanto, el gran problema a nivel mundial es el acceso al tamizaje y al tratamiento.

En esta revisión expondremos los aspectos mas importantes concernientes a la epidemiología, diagnóstico y tratamiento disponibles para la infección por el VHC con énfasis en nuestra realidad actual.

Epidemiología de la hepatitis C en Latinoamérica

La prevalencia del VHC varía según la población estudiada. Szabo y col⁴ estiman que solo México y Brasil tienen más de 4 millones de personas infectadas con este virus, siendo el uso de drogas endovenosas uno de los principales mecanismos de transmisión en esos países. Menos de la mitad de los países de la región tiene estudios de prevalencia de VHC. Alonso y col⁵ publicaron el primer estudio sistemático evaluando poblaciones de alto riesgo en Latinoamérica: trabajadoras sexuales, hombres que tienen sexo con hombres, transexuales, personas encarceladas y usuarios de drogas endovenosas. Los autores evaluarion estudios provenientes de 10 países, el 50% provenientes de Brasil. Sin embargo, una gran limitación de este estudio, es que utilizaron solamente serología positiva para VHC como criterio diagnóstico y dosaje de carga viral solo en algunos. La región latinoamericana está conformada por 20 países y aproximadamente 626 millones de habitantes. Es una región heterogénea con sistemas de salud muy fragmentados, disparidad socio-económica entre y dentro de los países, y escasos recursos especialmente en lo que respecta a prevención. En la publicación más reciente estudiando la prevalencia de VHC en Latinoamérica, Roblero y col⁶ encontraron que de los 10 países estudiados entre un 0.4 y 0.9% de sus poblaciones están infectados por este virus (Tabla 1). Sin embargo, menos de 1% de dichas personas han sido tratadas, lo cual, por lo cual queda claramente establecido que para el 2030 prácticamente ningun país de la región podrá alcanzar la ambiciosa meta trazada por la OMS.

País	Población infectada por el VHC (%)
Argentina	326,000 (0.8%)
Brasil	1'787,000 (0.9%)
Chile	56,500 (0.3%)
Colombia	409,000 (0.8%)
Cuba	35,000 (0.3%)
Rep Dominicana	68,200 (0.3%)
El Salvador	32,300 (0.5%)
Mexico	532,000 (0.4%)
Perú	167,000 (0.5%)
Venezuela	118,000 (0.4%)

Tabla 1 : Población estimada de personas infectadas por el virus de hepatitis C en Latinoamérica (adaptado de referencia 6)

Epidemiología de la hepatitis C en el Perú

Según el *Center for Disease Analysis* se estimó que en nuestro país había aproximadamente 167,000 personas infectadas por VHC, constituyendo un 0.5% de la población⁷. Sin embargo, la gran mayoría de publicaciones al respecto de esta infección se basan en grupos poblacionales específicos y no en tamizajes a nivel global, al no existir una estrategia oficial definida. La mayor prevalencia descrita se encuentra entre los pacientes de hemodiálisis. Leon y col⁸ determinaron que si la relación entre el número de pacientes VHC positivos y VHC negativos en un centro de hemodiálisis supera el 60% el contagio aumenta significativamente. Así, De los Rios y col⁹ reportaron en el primer estudio realizado sobre hepatitis C y su relación con hemodiálisis una prevalencia del 83% en dichos pacientes, atribuible a la reutilización de materiales y a transfusiones sanguíneas frecuentes.

Sin embargo, el mismo grupo de investigadores estudió a una población de pacientes con insuficiencia renal crónica con más de 9 años en tratamiento conservador no dialítico, encontrando que de 99 pacientes solo uno tenía hepatitis C¹⁰. Por otro lado, Méndez y col¹¹ estudiaron una población de 128 pacientes sometidos a hemodiálisis en Lima metropolitana, encontrando serología positiva para VHC en 76 (59%).

Otro grupo de riesgo importante lo constituyen los trabajadores de salud. A este respecto, Colichón y col¹² analizaron una población de 2,760 trabajadores de salud (incluyendo médicos, enfermeros, personal técnico y de laboratorio de diversas áreas en contacto con sangre y derivados) provenientes de 7 hospitales públicos y 2 privados de Lima y 7 hospitales públicos en 4 ciudades (Trujillo, Chiclayo, Arequipa y Cusco). Se encontraron 32 trabajadores de salud con serología positiva para VHC confirmada por carga viral (1.16%). Siete de los 32 trabajadores de salud fueron médicos (2) y enfermeras (5) que trabajaban en unidades de hemodiálisis.

Sin duda alguna una buena manera de estimar la prevalencia de la hepatitis C en una población donde no se realiza tamizaje masivo es el análisis de la prevalencia en bancos de sangre. En nuestro medio se cuenta con algunos estudios : Pinto y col¹³ encontraron que de 15,009 donantes de sangre en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, 122 tuvieron serología positiva para VHC. Assayag y col¹⁴ en una población de 12,535 donantes de sangre en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati hallaron 50 positivos para VHC (0.4%). Farfán y Cabezas¹⁵ publicaron el primer estudio realizado en bancos de sangre a nivel nacional, obteniendo datos del Programa de Hemoterapia y Bancos de Sangre (PRONAHEBAS) del Ministerio de Salud entre los años 2000 y 2001. La prevalencia de VHC a nivel nacional en dicho estudio fue de 0.25%, mientras que se encontró una prevalencia de HBsAg de 0.95% en el año 2000, y en el año 2001 la prevalencia de anti VHC fue de 0.6% y la de HBsAg 0.9%. De manera similar, aunque tomando en cuenta una sola institución, Alvarez y col¹⁶ analizaron 13,887 donantes del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión encontrando una prevalencia de anti HCV en 1.25% y de HBsAg en 0.55%.

El estudio más recientemente publicado en el país fue basado en datos de PRONAHEBAS a nivel nacional entre los años 2016 y 2017. Bellido y col¹⁷ encontraron una prevalencia de anti HCV en mas de 1 millón de muestras de 0.428% en 2016 , 0.3% en 2017 y 0.36% para ambos años en conjunto.

Analizando la data de PRONAHEBAS para dichos años, y comparando la prevalencia de HBsAg , del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y anti HCV para cada región del país, hay una mayor frecuencia de hepatitis C en general, debido a que la costa tiene la mayor población y un claro predominio de positividad para VHC en comparación con los otros dos virus. Se postula que este fenómeno puede deberse a la exitosa campaña de vacunación contra hepatitis B emprendida hace varias décadas en nuestro país, sumado esto a que no existe una campaña de tamizaje y mucho menos acceso a tratamientos curativos contra hepatitis C.

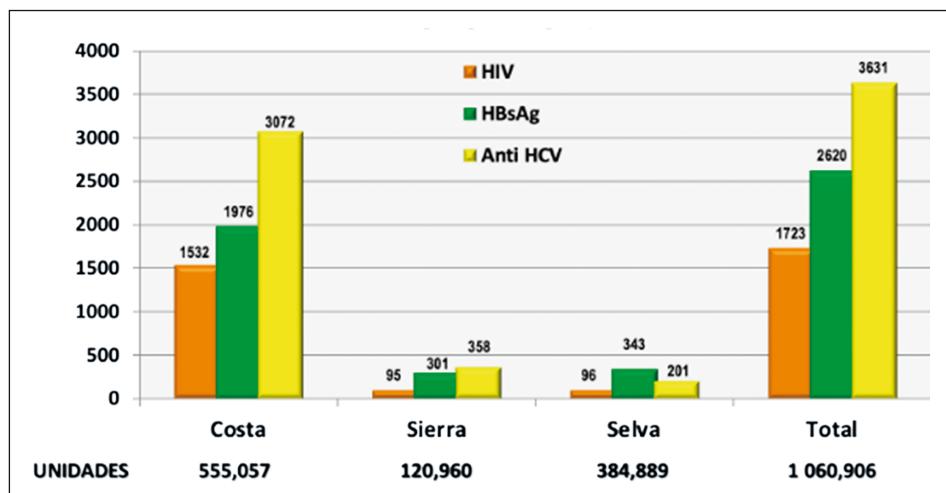


Figura 1 : Distribución de los hallazgos serológicos en bancos de sangre a nivel nacional, tomando en conjunto los años 2016 y 2017 (PRONAHEBAS, Ministerio de Salud). Los números representan las cantidades de unidades rechazadas por positividad de VIH, HBsAg, y anti VHC

Adicionalmente, Cabezas y col²⁷ realizaron un sero-epidemiológico transversal en los 25 departamentos del Perú entre 2014 y 2015 muestreando a 5183 personas entre 15 y 69 años, con una distribución de la muestra proporcional a la población de cada departamento. El objetivo del estudio fue determinar la prevalencia serológica de los virus de hepatitis A,B,C, D y E, encontrando una prevalencia de 0.4% para HBsAg y solo 6 personas fueron positivas para anti VHC (0.12%).

Aspectos Clínicos e Historia Natural

La gran mayoría de pacientes con hepatitis C son asintomáticos. La ruta principal de transmisión es percutánea, por transfusiones de productos sanguíneos o contacto con fluidos corporales. Menos del 20% de personas expuestas al VHC presentan un cuadro clínico agudo caracterizado por ictericia y elevación significativa de aminotransferasas, y menos del 1% se presentan con hepatitis de curso fulminante¹⁸. También puede ocurrir resolución espontánea en algunos casos, pero la mayoría desarrollará una hepatitis crónica que suele ser asintomática o con síntomas inespecíficos. Aproximadamente un 20-30% evolucionan progresivamente a cirrosis hepática en un lapso de 20-30 años. Se define hepatitis C crónica como la persistencia de carga viral detectable por más de 6 meses después de la infección aguda, sin embargo en la gran mayoría de casos es imposible determinar el momento del contagio.

Una vez que el paciente desarrolla cirrosis, se encuentra en riesgo de presentar descompensación que puede incluir ascitis, hemorragia por várices esófago-gástricas, encefalopatía hepática o carcinoma hepatocelular.

Planas y col¹⁹ estudiaron 200 pacientes con cirrosis por VHC luego de su primera hospitalización por descompensación. Estos pacientes fueron seguidos por un promedio de 3 años. Un 16.5% desarrolló carcinoma hepatocelular, y 42.5% fallecieron. La probabilidad de sobrevida luego de la primera descompensación fue de 82% y 51% al año y 5 años respectivamente. La menor sobrevida la presentaron los pacientes que debutaron con encefalopatía hepática o ascitis.

Durante la evolución, aproximadamente un 70% de los pacientes pueden presentar manifestaciones extrahepáticas muy variables, considerándose una infección multisistémica. Algunos ejemplos de manifestaciones extrahepáticas incluyen: crioglobulinemia esencial mixta, Linfoma no-Hodgkin, Insulino-resistencia, Diabetes tipo 2, aterosclerosis coronaria o carotídea, fibrosis pulmonar, porfiria cutánea tarda, hipotiroidismo, entre otras²⁰.

Métodos diagnósticos

El primer paso en el diagnóstico de esta infección consiste en la determinación del anticuerpo anti-hepatitis C, seguida de la confirmación de la presencia del virus mediante una prueba de ácido nucleico ARN viral, según el algoritmo mostrado:

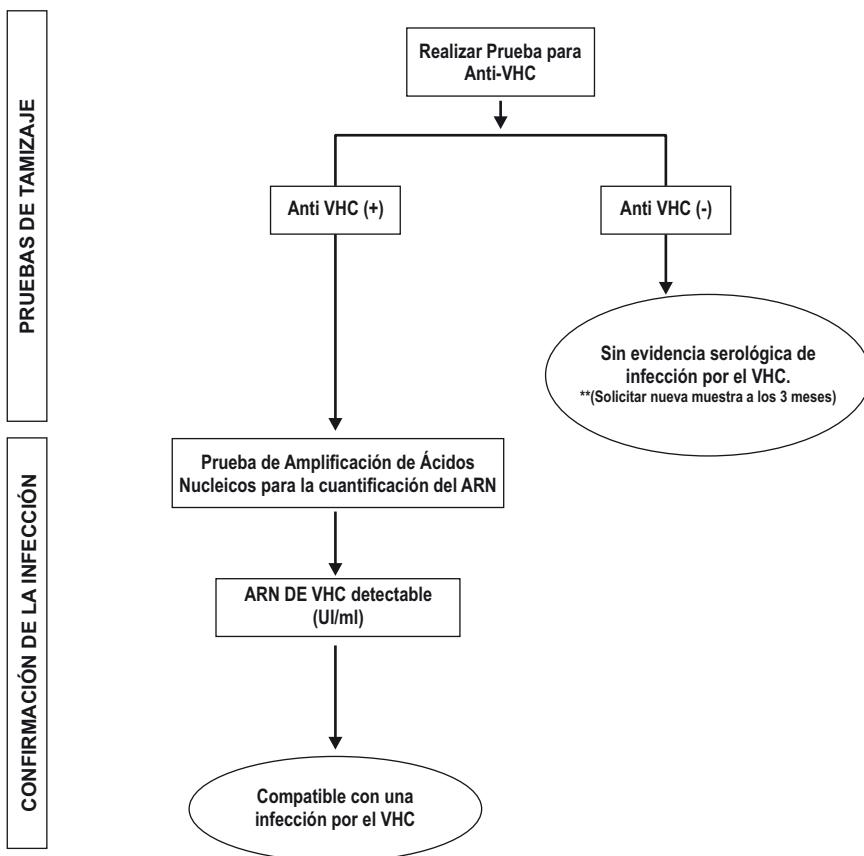


Figura 2 : Algoritmo diagnóstico tomado de la “Norma Técnica de Salud para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la hepatitis viral C en el Perú MINSA 2018”²³

Los Centers for Diseases Control (CDC) recomiendan realizar un despistaje de infección por VHC por lo menos una vez en la vida a todos los adultos (despistaje universal) mayores de 18 años, y a todas las mujeres embarazadas, excepto en países donde la prevalencia sea menor a 0.1% ²¹. Adicionalmente, recomiendan el despistaje en determinados grupos de riesgo tales como : personas que han usado drogas endovenosas, pacientes con VIH, hemodializados, receptores de trasplantes antes de 1992, receptores de productos sanguíneos antes de 1992, trabajadores de salud con sospecha de haber sido expuestos al VHC, o personas que han recibido sangre de un donante reportado como portador de VHC.

Es de suma importancia conocer no solamente el aspecto virológico del paciente, sino determinar si existe algun grado de fibrosis hepática o inclusive cirrosis. La biopsia hepática es considerada el “standard de oro” para el estadiaje de fibrosis, sin embargo el alto costo, la potencialidad de causar complicaciones como hemorragia severa, además de representar solo una fracción de 1/50,000 del parénquima hepático son limitaciones importantes. Actualmente no se recomienda realizar una biopsia hepática en un paciente con hepatitis C, y se debe utilizar los marcadores no invasivos, empleando parámetros de laboratorio simples como aminotransferasas y recuento plaquetario (FIB-4, APRI), que tienen un valor predictivo negativo muy aceptable, o métodos de medición no invasiva de la fibrosis hepática, siendo el más conocido y difundido la elastografía hepática (Fibroscan™). El lector es referido a revisiones más detalladas sobre este tema al no ser el foco principal de este artículo ²².

Tratamiento

En los últimos 20 años el tratamiento de la hepatitis C ha progresado significativamente, desde el uso de Interferon en todas sus formas, luego asociado a Ribavirina, combinación que lograba no más del 45% de erradicación del virus. La disponibilidad de tratamientos efectivos, seguros y bien tolerados ha permitido facilitar la expansión del tratamiento, intentando cumplir la meta de la OMS de eliminar la hepatitis viral para el 2030. En general, los regímenes actuales erradicán el virus en mas del 95% de los pacientes tratados. Mas aún, el desarrollo de esquemas coformulados y pangénotípicos que requieren duraciones relativamente cortas han simplificado enormemente el manejo. Antes de iniciar el tratamiento se debe tener en cuenta los siguientes puntos ²⁴:

- Determinación no invasiva del estadío de fibrosis hepática y descartar la presencia de cirrosis hepática : indicadores simples como el Fib-4 antes mencionado, elastografía hepática, otros marcadores serológicos específicos para determinar presencia o ausencia de fibrosis, evidencia clínica por estudios de imágenes y/o laboratorio (esplenomegalia, trombocitopenia, etc) o por biopsia hepática previa. No se requiere biopsia hepática. Los pacientes con cirrosis o fibrosis avanzada deben ser referidos a un profesional especializado.
- Verificación de los medicamentos consumidos por el paciente, y evaluación de posibles interacciones medicamentosas con los antivirales de acción directa (la página web mas utilizada es la de Universidad de Liverpool (<https://www.hep-druginteractions.org/checker>).
- Análisis mínimos al menos 6 meses antes de comenzar el tratamiento : hemograma completo, perfil hepático que incluye albúmina, INR, AST, ALT, Bilirrubina total y fraccionada, creatinina. Asimismo se debe solicitar HBsAg, descarte de VIH y carga viral de hepatitis C (HCV RNA). No es necesario determinar el genotipo debido a que los regímenes existentes son pangenotípicos, que son los siguientes :
 - **Glecaprevir (300 mg) / pibrentasvir (120 mg) con comidas por 8 semanas**
 - **Sofosbuvir (400 mg) / velpatasvir (100 mg) por 12 semanas**

No es necesario monitorizar niveles de VHC RNA periódicamente durante el tratamiento. A las 12 semanas luego de haber terminado el mismo, se solicita esta prueba para determinar si el paciente ha tenido una respuesta viral sostenida (RVS), que significa la erradicación completa y permanente del VHC. Los pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis, sin embargo, deben ser evaluados permanente por el especialista, para el monitoreo de las complicaciones de la cirrosis que pueden surgir pese al tratamiento exitoso, principalmente carcinoma hepatocelular.

Los pacientes sin fibrosis o fibrosis mínima que logran RVS no necesitan ser seguidos por el especialista ni hacer determinaciones de carga viral seriadas.

Estado actual del manejo general de la hepatitis C en el Perú:

Pese a haber diversos reportes y estudios de la infección por VHC en nuestro medio desde los años 90, no se le ha dado la importancia debida a nivel estatal. Hasta antes del 2018, en que se publicó la primera norma técnica del MINSA²³, las recomendaciones de dicha entidad mencionaban solamente a la hepatitis B y al VIH. Sin embargo, como lo muestra la **Figura 1**, la detección de anticuerpos contra VHC en donantes de sangre fue más frecuente que la de HBsAg y VIH en los años 2016 y 2017. En nuestro medio ha habido tres consensos principales acerca del manejo general y tratamiento de la infección por VHC: la Asociación Peruana para el Estudio del Hígado (APEH)²⁵ (2016), la Norma Técnica del MINSA (2018) antes mencionada y la guía de práctica clínica de EsSalud²⁶ (2021). La primera contó con la participación de miembros de la Sociedad Peruana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales (SPEIT), Sociedad de Gastroenterología del Perú, EsSalud, Ministerio de Salud, Hospitales de las Fuerzas Armadas y Policiales, Clínicas Privadas. La **tabla 2** compara en forma resumida los aspectos concernientes al tamizaje, estadiaje de fibrosis y tratamiento recomendado por los tres documentos mencionados :

	GUIA APEH 2016	NORMA MINSA 2018	GUIA EsSALUD 2021
Tamizaje	Adultos > 40 a, personas encarceladas, trabajadoras sexuales, personal de salud, mujeres embarazadas, donantes de sangre	Donantes de sangre, grupos de riesgo (Consultorios de enfermedades de transmisión sexual, VIH), personas con sospecha de contacto por VHC	Personas de alto riesgo (encarcelados, usuarios de drogas, hemodializados, hepatopatía crónica, personal de salud, coinfeción VIH o VHB, donantes de sangre)
Estadiaje de fibrosis hepática	APRI, FIB-4, Fibrotest, Elastografía	APRI, Elastografía	APRI, FIB-4, , Elastografía
Tratamiento	Prioriza pacientes con fibrosis > F3, coinfectados con Hep B, VIH, Manifestaciones extrahepáticas Múltiples esquemas (desactualizado)	Toda persona con infección por VHC, independiente del estadio de fibrosis hepática Solo esquemas pangenotípicos (Sof/Led, Glec/Pib)	Solo esquemas pangenotípicos (Sof/Led, Glec/Pib) En pacientes renales con TFG < 30 ml/min/1.73m ² o en diálisis : Grazoprevir/ Elbasvir (descontinuado)

Tabla 2: Aspectos destacables de las 3 guías de práctica del manejo de infección por VHC existentes en el Perú

Actualmente, solo se cuenta en el país con la combinación pangenotípica coformulada de Sofosbuvir (400 mg) / velpatasvir (100 mg), compra realizada a través de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), destinada a 73 casos detectados en el último año en las distintas Direcciones Regionales de Salud (DIRESA), de los cuales 55 (75.3%) corresponden a Lima y Callao (comunicación personal, Dr. Jorge Garavito, Presidente de la APEH). Asimismo, EsSalud administra dicha combinación a todos sus pacientes infectados por VHC. A nivel privado la situación es la misma.

Conclusiones y Recomendaciones:

- 1) Según data oficial de PRONAHEBAS/MINSA, la frecuencia de VHC en donantes de sangre es mayor que la de HBsAg y VIH, al menos en los años 2016 y 2017. Se recomienda que dichas estadísticas se actualicen y publiquen anualmente para conocer el real estado de estas infecciones en nuestro país.
- 2) Dichas personas no tienen un seguimiento adecuado ni verificación de viremia mediante pruebas de determinación de VHC RNA, a pesar de que la norma técnica del MINSA 2018 establece que debe haber un empadronamiento, seguimiento y vinculación a una institución de salud de cada uno de los casos detectados para la respectiva consejería y tratamiento
- 3) Es de exclusiva responsabilidad del Estado a través de sus instituciones (MINSA, EsSalud, instituciones de salud de las Fuerzas Armadas y Policiales) hacer que las recomendaciones vertidas en la norma técnica del MINSA se cumplan. Sin un seguimiento adecuado de cada uno de los donantes de sangre que resulten positivos para VHC será imposible erradicar esta infección de nuestro país.

Bibliografía

- 1- WHO Hepatitis C (2021). Disponible en <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/.pdf>
- 2- Dhiman RK, Premkumar M. Hepatitis C virus elimination by 2030: Conquering Mount Improbable. Clin Liver Dis 2023; 16:254-261
- 3- Yang J, QI J-L, Wang X-X y col; The burden of Hepatitis C virus in the world, China, India and the United States from 1990 to 2019. Front Public Health 2023; 11: 1-14
- 4- Szabo SM, Bibby M, Yuan Y. The epidemiologic burden of hepatitis C virus infection in Latinamerica. Ann Hepatol 2012; 11: 623-635
- 5- Alonso M, Gutzmann A, Mazin R y col; Hepatitis C in key populations in Latinamerica and the Caribbean: Systematic review and meta analysis. Int J Public Health 2015; 60:789-798
- 6- Roblero JP, Arab JP, Mezzano G, Mendizabal M. Hepatitis C virus infection : what are we currently doing in Latin America about WHO proposals for 2030? Clin Liver Dis 2021; 18:72-75
- 7- Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017;2(3):161-76. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30181-9.
- 8- León-Rabanal C, Cieza-Zevallos J, Cieza-Cusato R. La masa crítica de pacientes infectados como factor de seroconversión de hepatitis C en hemodiálisis. Rev Med Hered. 2015;26(2):71-75
- 9- De Los Rios R, Miyahira J, Colichon A, Cieza J. Prevalencia de anticuerpos anti-hepatitis C en pacientes en hemodiálisis crónica. Rev Med Hered. 1997;8(2):67- 71
- 10- De los Rios R, Bussalleu A, Hurtado A y col; Prevalencia de anticuerpos anti hepatitis C en pacientes con insuficiencia renal crónica en terapia conservadora. Rev Gastroenterol Peru 2006; 26:265-270
- 11- Mendez P, Vidalon A, Vildósola H. Factores de riesgo de Hepatitis C en hemodiálisis y su impacto en la lista de espera para trasplante renal. Rev Gastroenterol Peru. 2005;25(1):12-18
- 12- Colichon Yerosh A, Figueroa R, Moreno A, Zumaeta E, Ferrandiz J, Busalleu A. Prevalencia serológica de anticuerpos al virus de la hepatitis C en personal de salud en el Perú. Rev Gastroenterol Peru. 2004;24(1):13-20

- 13- Pinto J, Vidal J, Bussalleu A, Huerta-Mercado J, Ramirez D, Valdivia R, et al. Infección por el virus de hepatitis C en donantes del banco de sangre en el Hospital Nacional Cayetano Heredia (1998 – 2002). Rev Gastroenterol Peru. 2003;23(1):22-28
- 14- Assayag M, Velasquez A, et Al. Prevalencia de serología positiva para hepatitis C en donantes de sangre del Hospital Edgardo Rebagliati Martins del Seguro Social de Salud (Essalud) en el periodo mayo – noviembre 1998. Rev Asmehor. 2000;3(2):9-12
- 15- Farfán G, Cabezas C. Prevalencia de Hepatitis Viral C en donantes de sangre del Perú. Rev Gastroenterol Peru. 2003;23(3):171-176
- 16- Alvarez L, Tejada-Llacsa P, Melgarejo-García G, Berto G, Montes P, Monge E. Prevalencia de hepatitis B y C en el banco de sangre de un hospital del Callao, Perú. Rev Gastroenterol Peru. 2017;37(4):346-9
- 17- Bellido A, Argumanis E, Segura P, Tagle M. Prevalencia de virus de hepatitis C en donantes de sangre en el Perú 2016-2017. Re Gastroenterol Peru 2021; 41(3):164-168
- 18- Lingala S, Ghani MG. Natural history of hepatitis C. Gastroenterol Clin North Am 2015; 44:717-734
- 19- Planas R, Balleste B, Alvarez MA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. Journal of hepatology 2004 ; 40(5):823–830
- 20- Mazzaro C, Quartuccio L, Adinolfi LE y col; A review on extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C infection and the impact of direct acting antiviral therapy. Viruses 2021; 13:2249-2270
- 21- Center for Diseases Control. Testing recommendation for hepatitis C virus infection. 2023. Ultima revisión Mayo 10, 2023. www.cdc.gov
- 22- Mendes LC, Stucchi RSB, Vigani AG. Diagnosis and staging of fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison and critical overview of current strategies. Hepat Med 2018; 10:13-22
- 23- Resolución Ministerial 1317-2018 MINSA - “Norma Técnica de Salud para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la hepatitis viral C en el Perú MINSA 2018” Www.gob.pe
- 24- Ghany M, Morgan TM. Hepatitis C guidance 2019 update : American Association for the Study of Liver Diseases – Infectious Diseases Society of America for testing, managing and treating hepatitis C virus infection. Hepatology 2020; 71(2) : 686-721

- 25- Asociación Peruana para el Estudio del Hígado (APEH) 2016. Guia de práctica clínica para la atención de casos de hepatitis C en el Perú. www.issuu.com Ultimo acceso Mayo 11 2023
- 26- Davalos M, Cabrera MC, Garcia Delgado C, y col. Guia de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la infección crónica por el virus de hepatitis C en el Seguro Social del Perú (EsSalud). Rev Gastroenterol Peru 2021; 41(4): 275-284
- 27- Cabezas C, Trujillo O, Gonzalez-Vivanco A y col. Seroepidemiology of hepatitis A, B, C, D and E virus infections in the general population of Peru : a cross-sectional study. PLoS One 2020; 15(6) e0234273

HEPATITIS VIRAL DELTA EN EL PERÚ

César Cabezas Sánchez, Médico Infectólogo Tropicalista, INS, UNMSM
Académico Asociado, Academia Nacional de Medicina

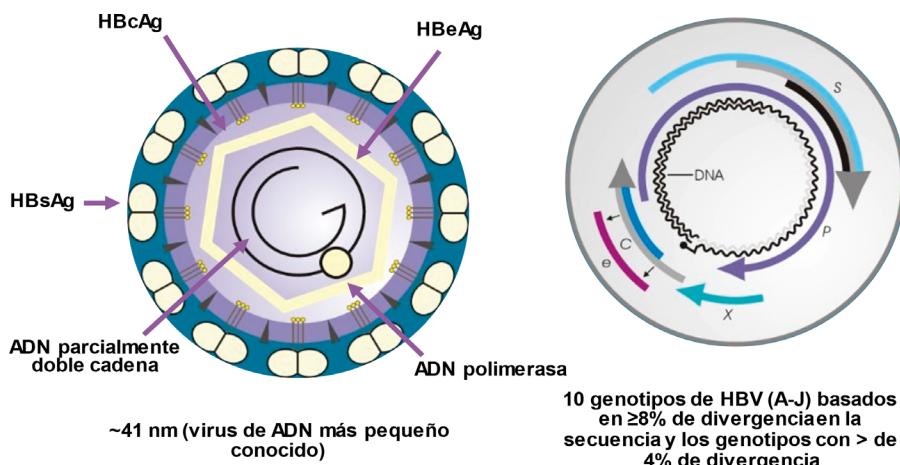
I.- INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, la infección crónica por el VHB es una causa importante de morbilidad y mortalidad relacionadas con enfermedad hepática, debido a su amplia distribución. Se estima que entre 257 y 291 millones de personas padecen enfermedades crónicas debidas a VHB y tienen riesgo de cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC).^(1,2) La proporción de cirrosis atribuible a VHB varía geográficamente según la epidemiología del VHB, que van desde el 6% en América del Norte hasta el 6-21% en América Latina, entre el 34% y el 38% en el África subsahariana y el 39% en el este de Asia.⁽³⁾ En todo el mundo, El VHB se asocia con un tercio de las muertes por CHC.⁽⁴⁾

El virus de la hepatitis Delta (VHD ó HVD) es un virus de ARN satélite que depende del VHB para su propagación. y utiliza el HBsAg como envoltura viral y comparte el mismo receptor de hepatocitos para la entrada viral. Se encuentra entre uno de los más pequeños de los virus, capaz de causar enfermedades en humanos. En la figura N° 1 se puede apreciar la estructura de los virus de hepatitis B y Delta.

Figura N°1.- Virus de las hepatitis virales B (I) y Delta (II)

I.- Virus hepatitis B

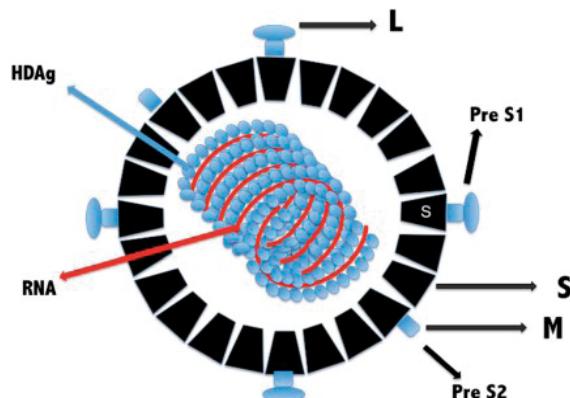


Adaptado de Ganem et al. *N Engl J Med.* 2004;350:1118 -1129.

Adaptado de Liang et al. *N Engl J Med.* 2002;347:208-210.

Fung, et al. *Hepatology.* 2004;40:790-792.

Gt F (Perú) Asociado a HCC,



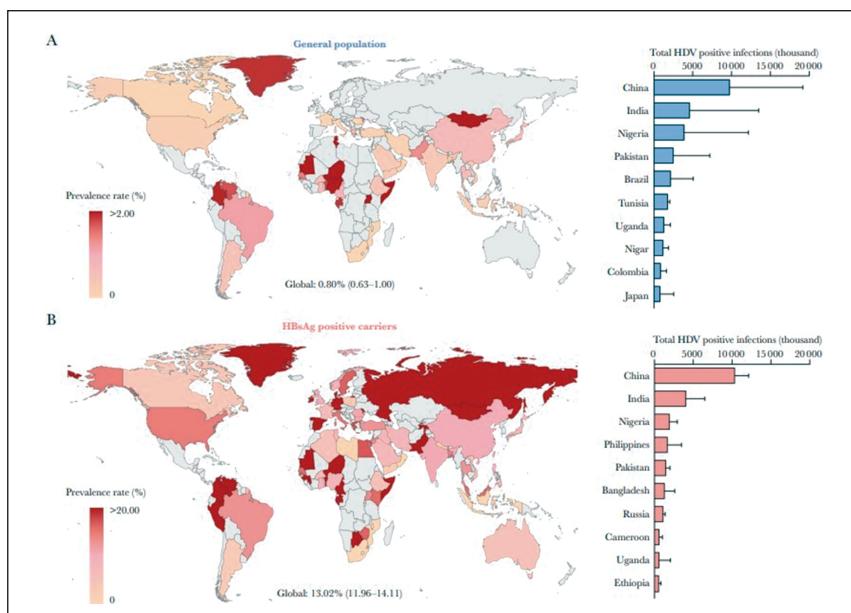
II.- El virus de la hepatitis D envuelto en el antígeno de superficie del HBV. HBsAg exterior en negro. Con L (preS1 o grande), Distribución periférica M (preS2 o media) y S (pequeña) de las tres proteínas de superficie. En la porción central, HDAg (HDAg-S y HDAg-L) es representado en azul y ARN monocatenario en rojo. Tomado de: Botelho-Souza et al. Virology Journal (2017) 14:177 (5,6).

II.- EPIDEMIOLOGIA EN LAS AMÉRICAS Y EN EL PERÚ

En Sudamérica un estudio de metanálisis encuentra una prevalencia agrupada de anti-HDV entre los portadores del virus de la hepatitis B del 22.37% (IC 95%: 13.72–32.26) estos hallazgos indicaron reducciones significativas sucesivas en la prevalencia de anti-HDV durante treinta años, sin embargo, hay una escasez de estudios epidemiológicos de HDV fuera de la Cuenca Amazónica.⁽⁷⁾

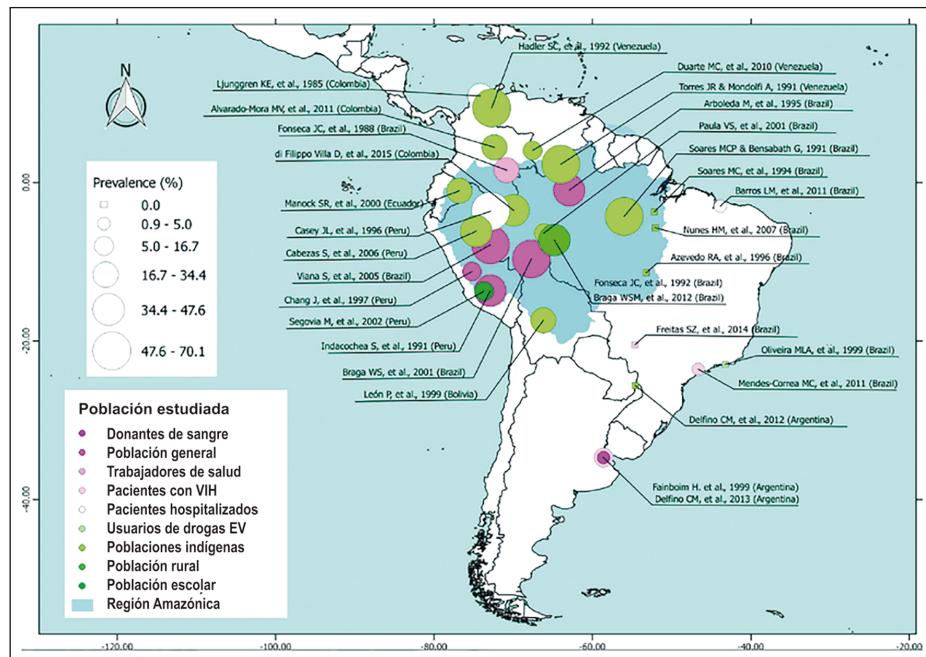
Una estimación realizada por Miao Z et al. muestra que hay entre 48 y 60 millones casos de infección por VHD en personas infectadas por VHB en todo el mundo, arrojando una prevalencia global del 0,80% en la población general y 13,02% en portadores HBsAg positivos⁽⁸⁾. En la Figura N° 2 de puede apreciar la prevalencia global de la hepatitis Delta y en la Fig 3 la presencia de la HVD en las Américas⁽⁸⁾

Fig. N° 2.- Prevalencia global de la infección por el virus de la hepatitis D (VHD).



A.- Población general; B.-Portadores de antígenos de superficie positivos del virus de la hepatitis B.

Fig N° 4.- Prevalencia de anti-HDV en países de Sudamérica.



Fuente: Scarponi C et al Hepatitis Delta Prevalence in South America: doi:10.1590/0037-8682-0289-2018d (7)

Hay al menos ocho genotipos del VHD y esta diversidad genotípica está relacionada con la ubicación geográfica. En Europa, América del Norte y Asia meridional, Asia central y septentrional, el Mediterráneo oriental y Oriente Medio, el genotipo 1 es el más prevalente. Igualmente el genotipo 1 fue el más prevalente en África (mediana 88%). El genotipo 2 se reporta principalmente en la región de Yakutia en Rusia, la provincia china de Taiwán y Japón. El genotipo 2 se asocia con mayor tasa de remisión que el genotipo 1. El genotipo 3 es común en la cuenca del Amazonas (el 90% de los infectados por el VHD personas) y se asocia con formas más graves de la enfermedad, aparición más temprana de CHC y brotes de hepatitis fulminante⁽⁹⁾

En el Perú, sobre todo en regiones hiperendémicas de HBV se ha encontrado la presencia de HVD mostrando áreas con mayor prevalencia en las comunidades nativas amazónicas y andinas como Huanta (^(10,11,12) Ayacucho), Abancay y Andahuaylas (Apurímac), valle del río Pampas (Ayacucho) .

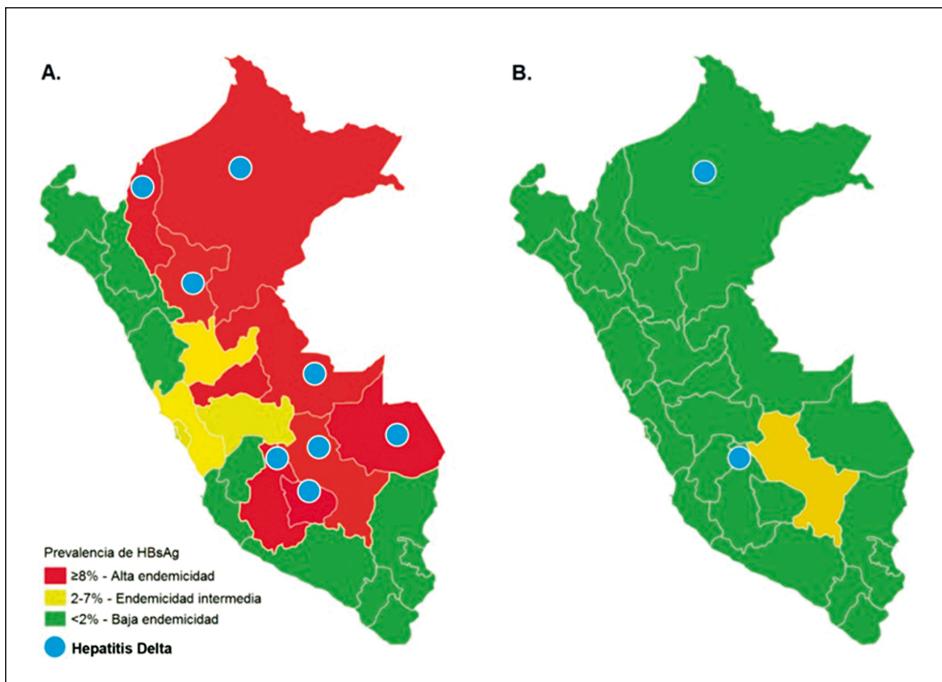
En 8 localidades del río Pampas (Ayacucho-Andahuaylas), se encontró una prevalencia de 16.7% de anticuerpos Anti HVD en escolares portadores crónicos de HBsAg; En Huanta se encontró una prevalencia de 14,7% de anti HVD en escolares aparentemente sanos con infección previa de HBV (anti HBc positivos) tuvieron infección por el VHD . y en pobladores de Abancay con infección a VHB fue del 9% . Entre 1992-1993, en un brote en soldados asentados en la selva amazónica- del Perú con diagnóstico clínico de VHB, se determinó la presencia del VHD en el 64% de ellos; asimismo, se determinó que correspondían al genotipo 3⁽¹³⁾ .

El VHD-3, reportado en Perú y que circula en la Amazonía de Latinoamérica se asocia con un mayor riesgo de insuficiencia hepática aguda y con brotes^(14,15), por ello, el conocimiento de la circulación del VHD-3 es de importancia. Estudios actuales indican que la prevalencia del VHD se ha reducido en los últimos años, pasando de una zona de alta endemidad a una zona de baja endemidad^(16,17) .

Las campañas de vacunación contra VHB realizadas por el MINSA y el tamizaje para VHB han contribuido en disminuir la prevalencia del VHD en las regiones de mayor endemidad^(18,19) . Un último estudio a mostrado que en el Perú el Genotipo 3 de HVD es el genotipo predominante tanto en la región Amazónica como en los Andes confirmando un estudio previo en una epidemia ocurrida en militares en la Amazonia Peruana⁽¹⁴⁾

En la Figura N° 4 se puede mostrar la distribución en el Perú de la hepatitis Delta acompañando a la HBV en las áreas endémicas de esta sobre todo en la Amazonia y en valles interandinos de la vertiente oriental de los Andes.

Fig N° 4.- Prevalencia de portadores de HBsAg y Anti-Delta en el Perú, antes y después de la vacunación contra HVB⁽¹⁹⁾



Fuente: Cabezas C, et al⁽¹⁹⁾

III.- ASPECTOS CLÍNICOS

La asociación del VHB y el VHD necesariamente se presenta de dos maneras (superinfección o coinfección), dependiendo del estado previo del individuo para HBsAg. La coinfección es la infección aguda simultánea de VHB y VHD en un individuo susceptible; esta infección comienza solo después de que el VHB ha infectado a los hepatocitos y es similar a la hepatitis B aguda.²⁰⁾

Debido a que el VHB es esencial para el VHD, la tasa de progresión a cronicidad es similar a la de la hepatitis B aguda, es decir, entre el 2 y el 5%⁽²¹⁾

El período de incubación de la hepatitis D depende de los títulos del inoculo de VHB que determinan el tiempo de incubación de la hepatitis B. En el 95% de los casos, se observa curación espontánea, lo que la convierte en una causa⁽²²⁾

La superinfección es una infección por VHD en un individuo crónicamente infectado con VHB. Puede causar hepatitis fulminante y las tasas de cronicidad son superiores al 80%, lo que se relaciona con un riesgo aumentado de desarrollo temprano de cirrosis y carcinoma hepatocelular⁽²³⁾

En algunos países sudamericanos ocurren brotes de hepatitis aguda causada por una coinfección o superinfección de VHB y VHD siendo la principal causa de hepatitis aguda grave en la región amazónica⁽²⁴⁾

IV. DIAGNÓSTICO

La detección de la infección por virus de hepatitis Delta se hace a través de pruebas de ELISA que determinan anticuerpos contra el antígeno HDV (anti- HD) en portadores de HBsAg son fuentes fiables de información sobre HDV, también pruebas moleculares como el RT-PCR (HDV-RNA). para confirmación de infección activa. Teniendo en cuenta todo lo anterior, así como hallazgos adicionales de Stockdale et al. que subrayan que la prevalencia de HDV era mucho más alta (16.4%) entre pacientes positivos para HBsAg en clínicas de hepatología, se considera beneficioso el cribado de todos los pacientes positivos para HBsAg. Las recomendaciones europeas apoyan el cribado de HDV en todos los pacientes infectados por

HBV . A pesar de los datos acumulados que indican una subestimación de la prevalencia de HDV, el cribado de HDV todavía se recomienda solo en pacientes crónicos de HBV de grupos de alto riesgo (migrantes de regiones con alta endemidad de HDV, historial de uso de drogas intravenosas o comportamiento sexual de alto riesgo, coinfección por VHC/VIH) o con aminotransferasas elevadas pero ADN de HBV bajo o indetectable [25].

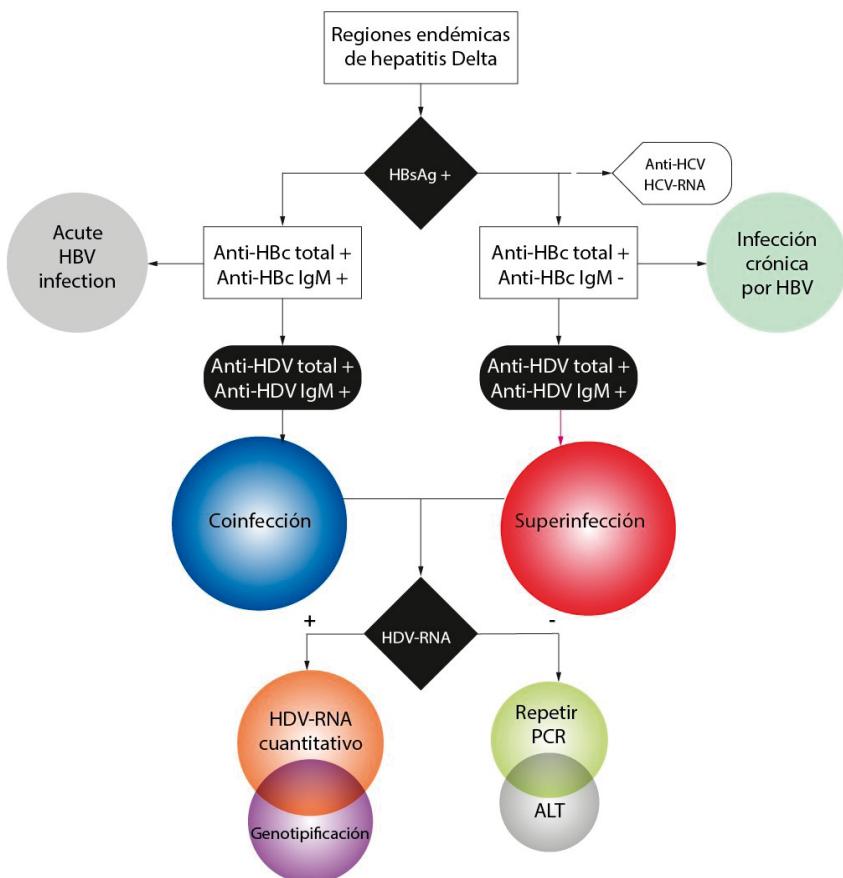
El cribado de HDV se basa en el anticuerpo total a HDV (anti-HDV), que puede detectarse mediante ensayo inmunoenzimático (ELISA) o radioinmunoanálisis (RIA). La detección de anti-HDV puede omitir casos en las primeras semanas de la infección aguda cuando los anticuerpos aún son indetectables y no diferenciar entre infección activa y resuelta. El anti-HDV IgM se desarrolla antes durante la infección aguda y se ha asociado con la actividad del CHD pero se detecta con poca frecuencia en fases crónicas y, por lo tanto, no es muy útil para la confirmación de la infección. Otro método que utiliza un ensayo de captura de anticuerpos microarray cuantitativo (QMAC) para la cuantificación de anti-HDV IgG ha sido desarrollado y validado, teniendo una excelente correlación con la detección de ARN de HDV [26], pero su uso sigue siendo experimental. También se propuso el antígeno de HDV en suero (HDAg) para el cribado, pero su utilidad es limitada, ya que solo se detecta de manera transitoria durante la fase aguda.

La confirmación de la infección por HDV se basa en la detección de ARN de HDV por reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (PCR), que permite distinguir entre infección crónica y pasada y monitorear la respuesta al tratamiento en CHD. Una limitación importante es la falta de estandarización para la PCR de ARN de HDV pero la OMS ha proporcionado recientemente algunas evidencias para permitir informes de resultados en unidades internacionales (IU) y nuevos ensayos comerciales pan-genotípicos [27]. Finalmente, en el caso de muestras histológicas disponibles, se pueden identificar el HDAg intrahepático y el ARN de HDV mediante inmunohistoquímica y hibridación in situ, respectivamente.

En general, el anti-HDV representa un marcador diagnóstico confiable, dado su fuerte asociación con el daño hepático. Por lo tanto, el anti-HDV puede considerarse suficiente para el diagnóstico de HDV en pacientes infectados por HBV con enfermedad hepática grave, especialmente en países con

recursos limitados donde las mediciones de ARN de HDV están fuera de alcance en los servicios de primer nivel e incluso en los hospitales. En la figura N° 5 podemos apreciar el fluxograma para el diagnóstico serológico y molecular de la HVD.

Fig N° 5.- Fluxograma para el diagnóstico de la infección por el virus de Hepatitis Delta



Fuente: Botelho-Souza LF, Vasconcelos MPA, Dos Santos AO, Salcedo JMV, Vieira DS. Hepatitis delta: virological and clinical aspects. *Virol J.* 2017 Sep 13;14(1):177.

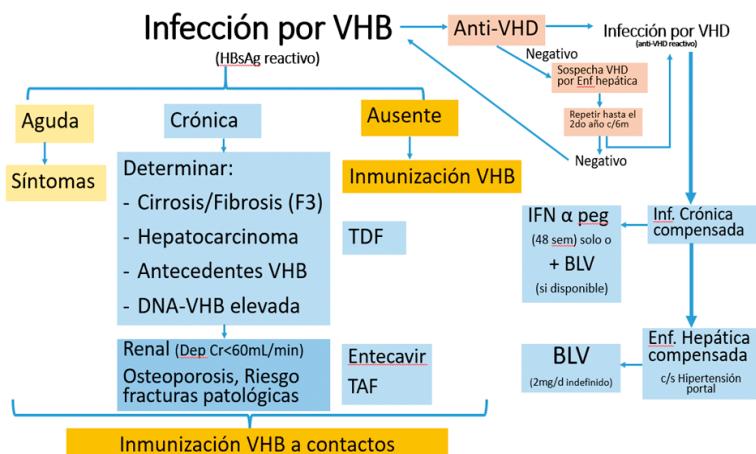
V. TRATAMIENTO

Hasta la fecha, las recomendaciones actuales para pacientes con CHD sugieren una terapia prolongada (48 semanas) con Peg Interferón Alfa (PegIFNa), así como apoyo general de acuerdo con la severidad de la enfermedad hepática y/o derivación para trasplante de hígado en casos con cirrosis descompensada (27) Sin embargo, últimamente varias moléculas dirigidas al huésped se están evaluando en ensayos clínicos [28] Los fármacos actuales son el PegIFNa durante 48 semanas como único tratamiento recomendado para CHD. Peg IFNa se administra por vía subcutánea una vez a la semana, permitiendo mejor eficacia y cumplimiento en comparación con el interferón-alfa estándar (IFNa), que tiene una vida media más corta [27]. Además, el IFNa, en comparación con PegIFNa, ofreció tasas más bajas de supresión virológica sostenida a los 6 meses de seguimiento y eventos adversos más frecuentes y graves [28].

Según las recomendaciones de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL), todos los pacientes con enfermedad crónica por Hepatitis Delta y enfermedad hepática compensada, independientemente de si tienen cirrosis o no, deben ser considerados para el tratamiento con PegIFNa durante 48 semanas. Se pueden considerar duraciones de tratamientos personalizados según sobre la cinética del ARN del VHD y el HBsAg y la tolerabilidad del tratamiento (29,30)

En general la eficacia limitada de PegIFNa en hepatitis Delta crónica es limitada y hay la necesidad de nuevos fármacos. Los análogos de nucleósidos pueden usarse en pacientes con ADN del VHB >2000 UI/mL o incluso detectable en caso de cirrosis. Sin embargo, la combinación de PegIFNa con un análogo de nucleótido no ha demostrado que pueda ser mejor. Todos los pacientes con enfermedad crónica y enfermedad hepática compensada pueden considerarse para el tratamiento con Bulevirtide(BLV)^(31,32), aunque la dosis óptima y la duración del tratamiento aún no se han determinado, mientras el tratamiento a largo plazo con BLV, 2 mgr una vez al día. La combinación de pegIFNa y BLV puede considerarse en pacientes sin intolerancia o contraindicaciones a pegIFNa. En el país aún tenemos limitaciones para implementar adecuadamente estos esquemas de tratamiento.

Flujograma 1: Manejo integral de hepatitis B y D (*Seguimiento inicial debe ser trimestral y luego semestral en enfermedad hepática*)



Marcador	Hallazgos	Exámenes a solicitar	Terapia antiviral VHB	Terapia antiviral VHD
Fibrosis indirecta	APRI >1, FIB-4	TGO, TGP, plaquetas	Elección Tenovofir disoproxil fumarato (TDF) 300 mg/día	
Fibrosis	Fibrosis	Elastografía	Alternativos Tenovofir alafenamida (TAF) 25mg/día	
imágenes/histológico	Cirrosis, Enf. hepática	Biopsia hepática (en VHD elección)	Entecavir (en cirrosis compensada) 0.5 mg/día	
Otras imágenes	Nódulos, parénquima alterado	Ecografía hepática	Entecavir (en cirrosis/hepatopatía descompensada) 1mg/día	
Enf. Hepática compensada	Child-Pugh <7pts	BT, Alb, TP/INR, clínica		
Inflamación hepática				
Función renal	Depuración de creatinina	Cr sérica		
Molecular	DNA-VHB, RNA VHD	carga viral		

Fuente: Cabezas C, Montenegro J, Epidemiología, prevención y control de la Hepatitis virales B y D. En: Martín Padilla, et al Editores. Algoritmos en Gastroenterología y Hepatología. Ira Ed.. Lima: Editorial Mega Trazo, 2024. pág 225-29

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Global Hepatitis Report. Geneva, Switzerland: WHO; 2017. [2] Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2018;3:383–403
2. Mokdad AA, Lopez AD, Shahraz S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. BMC Med 2014;12:145.

3. Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, Allen C, et al. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: results from the global burden of disease study 2015. *JAMA Oncol* 2017;3:1683–1691.
4. Botelho-Souza LF, Vasconcelos MPA, Dos Santos AO, Salcedo JMV, Vieira DS. Hepatitis delta: virological and clinical aspects. *Virol J*. 2017 Sep 13;14(1):177. doi: 10.1186/s12985-017-0845-y. PMID: 28903779; PMCID: PMC5597996.)
5. Rizzetto M, Hoyer B, Canese MG, Shih JW, Purcell RH, Gerin JL. Delta agent: association of delta antigen with hepatitis B surface antigen and RNA in serum of delta-infected chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci USA*. [Internet] 1980;77:6124–6128. doi: 10.1073/pnas.77.10.6124.
6. Scarponi CFO, Silva RDND, Souza Filho JA, Guerra MRL, Pedrosa MAF, Mol MPG. Hepatitis Delta Prevalence in South America: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019 Jan 24;52:e20180289. doi: 10.1590/0037-8682-0289-2018. Erratum in: *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019 Mar 07;52:e20190098. PMID: 30698197).
7. Miao Z, Zhang S, Ou X, Li S, Ma Z, Wang W, Peppelenbosch MP, Liu J, Pan Q. Estimating the Global Prevalence, Disease Progression, and Clinical Outcome of Hepatitis Delta Virus Infection. *J Infect Dis*. 2020 Apr 27;221(10):1677–1687. doi: 10.1093/infdis/jiz633. PMID: 31778167; PMCID: PMC7184909).
8. Hayashi T, Takeshita Y, Hutin YJ, Harmanci H, Easterbrook P, Hess S, van Holten J, Oru EO, Kaneko S, Yurdaydin C, Bulterys M. The global hepatitis delta virus (HDV) epidemic: what gaps to address in order to mount a public health response? *Arch Public Health*. 2021 Oct 19;79(1):180. doi: 10.1186/s13690-021-00693-2. PMID: 34663473; PMCID: PMC8525025.)
9. Indacochea S, Gotuzzo E, Fuente JDL, Phillips I, Whignal S. Elevada prevalencia de marcadores de Hepatitis B y Delta en el valle interandino de Abancay. *Revista Médica Herediana* [Internet]. 1991 [citado el 4 de diciembre de 2023];2(4). doi:10.20453/rmh.v2i4.347
10. Cabezas C, Gotuzzo E, Escamilla J, Phillips I. [Prevalence of serological markers of viral hepatitis A, B and delta in apparently healthy schoolchildren of Huanta, Peru]. *Rev Gastroenterol Peru*. 1994;14(2):123–34.
11. Segovia M Gualberto, Galván Ketty, García A Vanesa, Huamaní Luis, Gotuzzo H Eduardo. Prevalencia de marcadores serológicos para hepatitis B y delta e infección intrafamiliar en el valle del río Pampas, Perú¹. *Rev. perú. med. exp. salud publica* [Internet]. 2002 Abr [citado 2024 Ene 07] ; 19(2); 57-62. Disponible en:http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-

- 46342002000200002&lng=es.13.- Casey JL, Niro GA, Engle RE, Vega A, Gomez 13.-McCarthy M, et al. Hepatitis B virus (HBV)/hepatitis D virus (HDV) coinfection in outbreaks of acute hepatitis in the Peruvian Amazon basin: the roles of HDV genotype III and HBV genotype F. *J Infect Dis.* [Internet]. 1996;174:920–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8896491>. Cited 7 July 2016].
12. Balbuena-Torres J, Santos-Solís L, Navarro-Oviedo R, Cabezas-Sánchez C. Identificación del virus de hepatitis delta genotipo 3 en comunidades andinas y amazónicas del Perú. *An Fac med.* 2023; 84(3):242-248.DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v84i3.24029>
13. Smedile A, Verme G, Cargnel A, Dentico P, Opolon P, Vergani D, et al. INFLUENCE OF DELTA INFECTION ON SEVERITY OF HEPATITIS B. *Lancet.* [Internet] Elsevier. 1982;320:945–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673682901568>. Cited 7 July 2016.]
14. Caviglia GP, Ciancio A, Rizzetto M. A Review of HDV Infection. *Viruses.* 2022 Aug 10;14(8):1749. doi: 10.3390/v14081749. PMID: 36016371; PMCID: PMC9414459.
15. Rizzetto M, Durazzo M. Hepatitis delta virus (HDV) infections. Epidemiological and clinical heterogeneity. *J Hepatol.* [Internet]. 1991;13(Suppl 4):S116–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1822503>. Cited 7 July 2016].
16. Ramírez-Soto MC, Ortega-Cáceres G, Cabezas C. Trends in mortality burden of hepatocellular carcinoma, cirrhosis, and fulminant hepatitis before and after roll-out of the first pilot vaccination program against hepatitis B in Peru: An analysis of death certificate data. *Vaccine.* 2017 Jul 5;35(31):3808- 3812. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.05.086. Epub 2017 Jun 9. PMID: 28602606 (12). <https://sci-hub.ru/10.1016/j.vaccine.2017.05.086>
17. Cabezas C, Trujillo O, Gonzales-Vivanco A, Benites Villafane CM, Balbuena J, Borda-Olivas AO, et al. (2020) Seroepidemiology of hepatitis A, B, C, D and E virus infections in the general population of Peru: A cross-sectional study. *PLoS*
18. Farci P, Niro GA. Clinical features of hepatitis D. *Semin Liver Dis.* [Internet]. 2012;32:228–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22932971>. Cited 23 Set 2023
19. Rizzetto M, Durazzo M. Hepatitis delta virus (HDV) infections. Epidemiological and clinical heterogeneity. *J Hepatol.* [Internet]. 1991; 13(Suppl 4):S116–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1822503>. Cited 7 July 2016.
20. Romeo R, Del Ninno E, Rumi M, Russo A, Sangiovanni A, de Franchis R, et al. A 28-year study of the course of hepatitis Δ infection: a risk factor for cirrhosis and Hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2009;136:1629–38.

21. Grabowski J, Wedemeyer H. Hepatitis delta: immunopathogenesis and clinical challenges. *Dig Dis.* [Internet]. 2010;28:133–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20460901>. Cited 7 July 2016
22. Gomes-Gouvêa MS, Soares MCP, Bensabath G, de Carvalho-Mello IMVG, Brito EMF, Souza OSC, et al. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus genotypes in outbreaks of fulminant hepatitis (Labrea black fever) in the western Brazilian Amazon region. *J Gen Virol.* [Internet]. 2009;90: 2638–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19605587>. Cited 6 July 2016.
23. Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2020;73(3):523–532. doi:10.1016/j.jhep.2020.04.008.
24. Chen X, Oidovsambuu O, Liu P, et al. A novel quantitative microarray antibody capture assay identifies an extremely high hepatitis delta virus prevalence among hepatitis B virus-infected mongolians. *Hepatology.* 2017;66(6):1739–1749. doi:10.1002/hep.28957.
25. Yurdaydin C, Idilman R. Therapy of Delta Hepatitis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(10):a021543. Published 2015 Aug 7. doi:10.1101/cshperspect.a021543].
26. Yurdaydin C. New treatment options for delta virus: Is a cure in sight?. *J Viral Hepat.* 2019;26(6):618–626. doi:10.1111/jvh.13081
27. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. *J Hepatol.* 2023;79(2):433–460. doi:10.1016/j.jhep.2023.05.001
28. Papatheodoridi M, Papatheodoridis GV. Current status of hepatitis delta. *Curr Opin Pharmacol.* 2021;58:62–67. doi:10.1016/j.coph.2021.03.008
29. Petersen J, Dandri M, Mier W, Lütgehetmann M, Volz T, von Weizsäcker F, Haberkorn U, Fischer L, Pollok JM, Erbes B, Seitz S, Urban S. Prevention of hepatitis B virus infection in vivo by entry inhibitors derived from the large envelope protein. *Nat Biotechnol* 2008;26(3):335–341
30. Degasperi E, Anolli MP, Lampertico P. Bulevirtide-based treatment strategies for chronic hepatitis delta: A review. *J Viral Hepat.* 2023;30 Suppl 1:26–32. doi:10.1111/jvh.13811.
31. Wedemeyer H, Alemán S, Brunetto M et al; A Phase 3, randomized trial of Bulevirtide in chronic hepatitis Delta. *N Engl J Med* 2023;389;22.32

HEPATITIS E

Pedro Legua Leiva, Académico de Número. Academia Nacional de Medicina

Carlos Seas Ramos, Académico Asociado. Academia Nacional de Medicina

INTRODUCCION

El virus de la hepatitis E es una de las causas de hepatitis infecciosa viral aguda y es endémico en muchos continentes, especialmente en África y Asia. La Organización Mundial de la Salud estima que cada año cerca de 20 millones de casos ocurren mundialmente de los que sólo el 16% son sintomáticos y causa sólo el 4% de mortalidad de todas las hepatitis infecciosas (1). El virus fue sospechado como causa de hepatitis infecciosa no A-no B en 1955 en una epidemia en la India, pero el aislamiento recién se hizo en 1983, desde esa época se ha convertido en una causa relativamente común de hepatitis, aunque muchas veces pasa desapercibida al no sospecharse el diagnóstico. Aunque todos son susceptibles a la adquisición del virus, las gestantes, debido a cambios inmunológicos propios de la gestación, son proclives a desarrollar cuadros clínicos más severos.

EL VIRUS

El virus de la hepatitis E es un virus no encapsulado que contiene una cadena simple de ARN de 34 nm de diámetro, pertenece a la familia Hepeviridae y al género Orthohepevirus. Se reconocen 4 genotipos. Los genotipos 1 y 2 sólo afectan a los humanos, causan epidemias usualmente debidas a transmisión fecal-oral y son responsables de infección severa en inmunosuprimidos y en gestantes. Los genotipos 3 y 4 son zoonóticos, circulando entre cerdos, venados y crustáceos. La transmisión al humano es excepcional. La patogénesis no es bien conocida. El hecho de no encontrar cargas virales altas en pacientes con enfermedad severa sugiere que el daño inmune mediado es responsable del compromiso hepático más que la invasión por el virus. La inmunidad es genotipo específica, pero no protectora completamente, pueden ocurrir reinfecciones por el mismo genotipo.

(2). La duración de la viremia es corta, luego de una infección aguda. Suele no ocurrir un daño hepático.

EPIDEMIOLOGIA

El virus es adquirido principalmente por vía fecal-oral, aunque otras rutas como el consumo de carne cruda o mal cocida, transmisión vertical, por productos sanguíneos (plaquetas) y por trasplante de órganos (hígado) han sido descritos (3,4). Recientemente, el virus ha sido aislado de leche de ganado vacuno no pasteurizada, indicando una fuente potencial de transmisión en el mundo en desarrollo (5). Factores de riesgo para su adquisición incluyen ingesta de agua contaminada (rotura del sistema de suministro de agua potable, falla en el proceso de potabilización, aniegos); residir en capos militares, prisiones, cruceros y campos de refugiados; consumo de alimentos contaminados.

Los genotipos 1 y 2 son especialmente reportados en Asia y el norte de África, el genotipo 2 ha sido reportado en México y en el Oeste de África, el resto de genotipos se distribuyen en Asia, Norte América y en países europeos. Cifras de prevalencia en pacientes con hepatitis aguda en África varían de 2% al 70% (6). Epidemias en Asia en países como India, Pakistán, Bangladesh, Nepal, Iraq y Japón entre otros han sido reportadas (7).

La información de Perú es escasa. Un estudio realizado en Iquitos evaluando suero de 158 pacientes negativos para hepatitis A, B y C encontró 24 positivos (15%) (8). Un estudio más reciente conducido en 25 regiones entre adultos de ambos sexos entre 15-69 años que residían al menos 6 meses en la localidad reveló que el 14% de 5183 evaluados fueron positivos para IgG, no existiendo diferencias por sexo, pero si por edad. La prevalencia fue mayor en la costa, particularmente en el Callao (22,4%) pero también en Arequipa (29,5%) (9). Otro estudio en personas que trabajan en la potabilización del agua y en el manejo del desagüe encontró una prevalencia de 10,4% (10).

MANIFESTACIONES CLINICAS

El período de incubación es de aproximadamente 3-8 semanas, la duración de la ictericia es corta y varias series no se ha reportado cronicidad en huéspedes inmunocompetentes, es una causa rara de insuficiencia hepática (11). Síntomas inespecíficos como fiebre, náuseas, dolor abdominal e ictericia predominan. La forma autóctona, a diferencia de la epidémica, se presenta en adultos varones con un promedio de edad de 65 años, manifestaciones inusuales como las neurológicas son más comunes en esta presentación. Manifestaciones extrahepáticas incluyen artritis, pancreatitis, manifestaciones neurológicas. La infección aguda en gestantes está asociada con cifras de mortalidad del 15 al 25%. Infección crónica y cirrosis son raras, pero han sido reportadas en pacientes inmunosuprimidos como receptores de órganos sólidos y de progenitores hematopoyéticos, infectados con VIH, y malignidades hematológicas.

DIAGNOSTICO

Ante un cuadro clínico de hepatitis viral es importante investigar si se trata de hepatitis, A, B, C, D o E. Por lo tanto deben realizarse exámenes serológicos para estas entidades.

En el caso de la hepatitis E aguda, la detección de anticuerpos IgM anti-VHE sugiere una infección reciente. Dado que la especificidad de estos métodos no es del 100%, esta prueba debe confirmarse detectando IgM anti-VHE por otro método, o detectando una quintuplicación de los títulos de anticuerpos IgG anti-VHE en un lapso de dos semanas o detectando el ARN del virus en el suero o las heces. La IgM anti-VHE aparece en la infección aguda y se negativiza después de 4 ó 5 meses. El problema es que la prueba puede ser negativa en un porcentaje importante de pacientes. Los anticuerpos IgG anti-VHE aparecen después de la IgM y los títulos aumentan en la convalecencia. El ARN viral se puede detectar en las heces desde una semana antes hasta dos semanas después del inicio de los síntomas. En el suero, el ARN viral puede detectarse dos a seis semanas después de la infección y persiste por dos a cuatro semanas en los pacientes que se curan de la infección.

Cuando se sospeche una infección crónica por VHE, el diagnóstico se basa en la detección del ARN del virus en el suero. Se considera una infección crónica cuando el ARN viral es detectado en el suero o las heces por más de 6 meses. La presencia de anticuerpos IgG anti-VHE no es útil para este diagnóstico porque puede indicar una infección pasada o los títulos pueden disminuir con el tiempo y ser indetectables.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la mayoría de los pacientes con hepatitis E aguda es de soporte ya que el cuadro remite espontáneamente en pacientes inmunocompetentes. No está definido el tratamiento antiviral en los inmunosuprimidos, aunque se ha sugerido que en estos pacientes el tratamiento con ribavirina puede ser de ayuda. La ribavirina no debe ser utilizada en mujeres gestantes debido a su elevada teratogenicidad.

La hepatitis E crónica ocurre principalmente en pacientes inmunosuprimidos y es causada usualmente por el genotipo 3, el cual muestra una respuesta favorable a la ribavirina. El tratamiento de estos casos está dirigido a eliminar el ARN viral, lo que se considera que se ha conseguido cuando el ARN viral no es detectado, mediante la reacción en cadena de la polimerasa, 12 semanas después de suspendido el tratamiento. Para el tratamiento de estos pacientes se debe reducir la terapia inmunosupresora y/o administrar tratamiento antiviral con ribavirina. La dosis empleada de ribavirina en pacientes no gestantes es de 300 a 500mg dos veces al día por 12 semanas.

Durante el tratamiento con ribavirina se recomienda vigilar la posible toxicidad del tratamiento realizando un control del hemograma, creatinina, enzimas hepáticas y bilirrubinas a las 4 semanas de la terapia y controles posteriores según los resultados. Debe repetirse el hemograma a las 8 y 12 semanas por la posibilidad frecuente de desarrollo de anemia que puede ser severa.

En mujeres en edad fértil, cuando se emplee ribavirina debe asegurarse la anticoncepción durante toda la etapa del tratamiento y hasta por seis meses después de suspendido el mismo. Para los varones que reciben ribavirina se recomienda que empleen un método anticonceptivo cuando tengan relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, también durante toda la etapa del tratamiento y hasta por seis meses después de suspendido el mismo.

Para evaluar la respuesta al tratamiento debe investigarse la presencia del ARN viral en las heces y el suero a la semana 12 del tratamiento. Si en este momento el virus es detectado en las heces, aunque el suero sea negativo, existe un alto riesgo de recaída. En ese caso el tratamiento con ribavirina debe continuarse por 12 semanas más.

Si en la semana 12 del tratamiento no se detecta el ARN viral en las heces ni en el suero, se debe repetir esta investigación 12 semanas después de terminado el tratamiento. Si en este momento se vuelve a detectar el virus, el paciente debe recibir el tratamiento con ribavirina por 24 semanas y repetirse las pruebas.

PREVENCION

Debe evitarse el consumo de agua que no sea apta para el consumo humano, ya sea como tal o en hielo, jugos, etc. Evitar comer alimento de vendedores de la calle, vegetales crudos (ensaladas, salsas) y carne, mariscos o carne de cerdo o sus productos crudos o mal cocidos.

No se ha establecido la efectividad del empleo de inmunoglobulina como profilaxis previa o posterior a la exposición al virus. Existe una vacuna recombinante efectiva que sólo está disponible en China.

REFERENCIAS

1. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e>
2. Krain LJ, Nelson KE, Labrique AB. Host immune status and response to hepatitis E virus infection. Clin Microbiol Rev. 2014 Jan;27(1):139-65.
3. Loyrion E, Trouve-Buisson T, Pouzol P, Larrat S, Decaens T, Payen JF. Hepatitis E Virus Infection after Platelet Transfusion in an Immunocompetent Trauma Patient. Emerg Infect Dis. 2017 Jan;23(1):146-147.
4. Schlosser B, Stein A, Neuhaus R, Pahl S, Ramez B, Krüger DH, Berg T, Hofmann J. Liver transplant from a donor with occult HEV infection induced chronic hepatitis and cirrhosis in the recipient. J Hepatol. 2012 Feb;56(2):500-2.
5. Huang F, Li Y, Yu W, Jing S, Wang J, Long F, He Z, Yang C, Bi Y, Cao W, Liu C, Hua X, Pan Q. Excretion of infectious hepatitis E virus into milk in cows imposes high risks of zoonosis. Hepatology. 2016 Aug;64(2):350-9.
6. Kim JH, Nelson KE, Panzner U, Kasture Y, Labrique AB, Wierzba TF. A systematic review of the epidemiology of hepatitis E virus in Africa. BMC Infect Dis. 2014 Jun 5;14:308.
7. Hakim MS, Wang W, Brammer WM, et al. The global burden of hepatitis E outbreaks: a systematic review. Liver Int 2017 Jan;37(1):19
8. Cabezas C, Trujillo O, Gonzales-Vivanco A, Benites Villafane CM, Balbuena J, Borda- Olivas AO, et al. (2020) Seroepidemiology of hepatitis A,B, C, D and E virus infections in the general population of Peru: A cross-sectional study. PLoS ONE 15(6): e0234273.
9. Hyams KC, Yarbough PO, Gray S, Callahan J, Gotuzzo E, Gutierrez J, Vasquez PB, Hayes CG, Watts DM. Hepatitis E virus infection in Peru. Clin Infect Dis. 1996 Apr;22(4):719-20.
10. Vildosola H, Colichon A, Barreda M, Piscoya J, Palacios O. Hepatitis E IgG Antibodies seroprevalence in a peruvian risk group. Rev Gastroenterol Peru. 2000; 20 (2):111–6.
11. Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. N Engl J Med 2012;367:1237-44.
12. Hirsh D. Trivedi y Sanjiv Chopra. Virus de la hepatitis E. En Mandell, Douglas, Bennet. Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica, Novena edición, 2021. Pág. 2280-2287.



ISBN: 978-612-49216-5-0

A standard linear barcode representing the ISBN number 978-612-49216-5-0.

9 786124 921650

www.anmperu.org.pe
academianacionaldemedicina@gmail.com