

Hepatitis de transmisión entérica (A y E)

AN Dr. Herman Vildózola Gonzales

Es sorprendente lo que hemos aprendido en los últimos años sobre la hepatitis E, yo recuerdo mucho cuando hicimos el primer estudio epidemiológico aquí en Lima en una población de riesgo que eran trabajadores de Sedapal, que trabajaban arreglando las cañerías del desagüe, la hepatitis E era “otra hepatitis A” más o menos que recién la estábamos conociendo. Pero ahora sabemos muchas cosas más y hay verdaderamente sorpresas cuando uno revisa la información que está apareciendo. Como siempre sucede en estos casos, cuando empezamos a conocer una enfermedad los tratamientos son todos tentativos. Es impresionante todo lo que se ha aprendido y todo lo que sabemos ahora sobre las hepatitis.

En el Perú se ha identificado, ya sea por métodos directos o indirectos, 7 de los 5 virus causantes de la hepatitis viral. Nosotros hemos comprobado que hay en el Perú A, B, C, D, E. En los últimos 20 años se han producido variaciones importantes en la epidemiología de la hepatitis A y B, no solo por la vacunación en la A sino, sobre todo por las mejoras sanitarias (y voy a mostrar algunos datos epidemiológicos en relación a esto) y obviamente por la vacunación en hepatitis B que se inició en 1995 en las zonas hiperendémicas y finalmente a partir del año 2003 el Gobierno determinó que la vacuna para la hepatitis B sea universal. Todos los niños que nacen en el Perú son vacunados contra la hepatitis B. En los últimos 15 años se ha incrementado la detección de pacientes con hepatitis C. No sabemos si realmente es porque hay más hepatitis C, parecería que sí, bien porque ahora tenemos más medios para identificarla, y hacemos más screening de los pacientes. La hepatitis Delta continúa focalizada en la selva y en algunos valles interandinos. En 1999 se identifica un grupo de personas con antecedentes epidemiológicos de hepatitis E. En el 2010 se publican

2 casos de hepatitis en Lima, y en el 2013 se publica un nuevo estudio epidemiológico de la hepatitis E en personal que manipula cerdos, porque el reservorio más importante del virus E son estos animales.

Los factores de riesgo de hepatitis A son el bajo estándar sanitario, y éste probablemente sea el más importante. También la ingestión de mariscos crudos o parcialmente cocidos. La epidemia más grande de hepatitis A en el mundo ocurrió en el año 1988 y fue en Shanghai. Hubo 300 casos y todo empezó por comer unos mariscos crudos. La transmisión es fecal-oral. Los medios son el agua, los alimentos, los objetos del hogar, y el pico de la infección suele ser en primavera y en verano.

Desde el punto de vista epidemiológico, es un virus muy resistente, mantiene su actividad física y su actividad biológica a 56 grados centígrados por 30 minutos. Pero más importante todavía es que el virus puede estar 3 meses en agua fresca, aguas servidas y en suelo. Recuerden que a los niños pequeños que a veces se arrastran por los pisos de la casa, a veces hacen su deposición y se manchan, se ensucia el piso y no se limpia adecuadamente y los virus pueden sobrevivir 3 meses. Tres meses en agua de mar a 25 grados, un mes en superficies de poliestirene que es donde están las cocinas, un día en crema de tortas y más de 5 días en ostras vivas mantenidas en agua de mar a temperaturas de 12 a 24 grados. Pero además de esto las infecciones secundarias en el virus A es mucho más fuerte que en el virus E, por eso es que las epidemias a veces son bruscas, de miles, de cientos de casos. Porque este virus aun cuando no es estable, esta supervivencia que tiene en tantos ambientes le permite ser un elemento de contagio muy fuerte, y eso también es importante.

Epidemiológicamente, cuando hay anticuerpos anti hepatitis A positivos en el 90% a los 10 años de edad, se dice que es una endemidad alta. Allí la exposición es temprana y casi toda la población está infectada. En este escenario predomina la infección asintomática. Generalmente son en los niños pequeños. Las tasas de notificación son bajas y los brotes son poco frecuentes, porque la gran mayoría de la población en la adolescencia ya tiene el anticuerpo protector, porque es una prevalencia de inmunidad muy alta.

En la endemidad intermedia (probablemente el Perú ahora) , sobre todo Lima porque más del 90% de la población ya tiene agua y desagüe, los anticuerpos son positivos mayores al 50% a los 15 años de edad. Entonces la infección no es más alta y aquí sí hay más casos clínicos porque tenemos más brotes, ya que la mitad de la población está susceptible de ser infectada. Esto lleva a que la morbilidad alcanzada por la hepatitis A sea un problema de incremento en las poblaciones en transición de alta a intermedia endemidad, que es el caso del Perú. Nosotros hemos pasado en el año 86 en un estudio que ahora voy a mostrar hecho en los niños pobres frente al Hospital Larco Herrera, y allí vemos que hay 100% a los 8 años de edad. En cambio, ahora ha cambiado esa situación. entonces estamos pasando de una endemidad alta a una intermedia, y por lo tanto se ven más casos clínicos de hepatitis A.

Una zona de baja endemidad es cuando la población inmune es menor al 50% a la edad de 15 años.

Estos son algunos de los estudios grandes que se han hecho en el Perú. En el año 1983 fue el primer estudio que hizo nuestro recordado amigo, gran hepatólogo y gastroenterólogo Ricardo Ruiz, en la que encontró que en la Cordillera del Cóndor en el norte del Perú que el 99.3% población adulta tenía anticuerpo. O sea, prácticamente todos estaban protegidos. Kilpatrick hizo dos estudios: uno de 3251 personas en adultos también y encontró 77-99% y luego hizo 811 en Lima, que es en este sitio donde están los niños pobres, de niños de 1-9 años y hasta 16 años encontrando en los niños pequeños 43% y en los niños un poco mayores 58%

La Dra. Méndez en costa, sierra y selva encontró altas tasas en adultos. El que hicimos nosotros fue un estudio en que comparamos dos grupos en 859 personas. Un grupo de 1-14 años el grupo C, D que son los niños con menores condiciones económicas y los niños de 1-14

años del B, y hay una gran diferencia, los niños de los niveles socioeconómicos bajos entre 1-14 años tienen 74.6% de positivo, mientras que en el segmento A y B , los niños de mayores condiciones económicas, solo el 46.7% tenían anticuerpos, lo cual se traduce en que en segmentos socio económicos altos en el año 99, la mitad de niños eran susceptibles a la infección. Y luego cuando avanza la edad, a la edad de 31 años prácticamente los niños huérfanos de menores recursos económicos tienen 97% y las personas de mayores recursos tienen 90%.

Luego hicimos otro estudio en 5 colegios nacionales y 7 colegios particulares con 164 en secundaria en niños de 14-16 años y en los colegios nacionales encontramos 86.95% en el año 2006 y en los colegios particulares 70.8%.

El último estudio que he podido encontrar en la bibliografía nacional es un estudio hecho por Hernández y colaboradores con 1721 personas en 5 ciudades del Perú : Lima, Arequipa, Iquitos, Piura y Cajamarca, en niños entre 1-15 años y el promedio global de prevalencia de anticuerpos encontrado es de 50.5%. Entre los niños de 1-4 años, tanto los pobres como los de mayor nivel socioeconómico, tienen la misma tasa de positividad para el anticuerpo, pero a medida que va aumentando la edad, mientras que los niveles socioeconómicos altos van subiendo lentamente, los niveles pobres van subiendo mucho más rápidamente. Por eso es que nosotros comparamos con el estudio que Kilpatrick hizo en el año 86 y miren ustedes : dicho estudio en pacientes de promedio de edad 16 años encontró 98% de positividad. Nosotros encontramos 82.6%, en los niños de bajos recursos porque estos niños pobres, todos eran de baja condición económica y comparados con los de baja condición económica que estudiamos nosotros, prácticamente no habrá diferencia, pero si es un poco menos porque ya las condiciones sanitarias han mejorado.

Muy bien, entonces las conclusiones de este estudio fueron que, hasta los 4 años de edad, no existe prácticamente diferencia en el porcentaje de seropositividad en A-B en los estratos socioeconómicos altos y bajos. Hasta los 19 años de edad, más del 50% son susceptibles al virus de la hepatitis A y a los 39 años es prácticamente igual. Lima puede considerarse actualmente como de endemidad intermedia para hepatitis A. Son necesarios estudios económicos para determinar el costo-beneficio de la profilaxis activa de niños menores de 10 años en todos estratos. Es curioso pero los niños de estratos altos,

cuando están en el colegio no pasan del 46%, pero cuando salen del colegio y van a la universidad, bruscamente suben hasta 70% y es porque esos jóvenes comienzan a comer en la calle. Cuando estaban en el colegio comían la lonchera de la casa, eso es lo que nosotros interpretamos. Las mamás pues son muy cuidadosas con la lonchera, pero cuando ya salen del colegio comen en la calle, en la carretilla, en cualquier sitio, como sabemos y todos lo hemos hecho.

En un estudio que hicimos en colegios nacionales y particulares, 70,86% fueron positivos en promedio en los colegios particulares y 86,95% en los colegios nacionales.

Y ese es el estudio en las 5 ciudades. Lo pongo un poco más extenso porque me parece muy importante las diferencias que han encontrado y hace muy poco, entre el 2010 y el 2013 y el número de estudiados es 1721 en niños de 1-15 años en estas cinco ciudades. Y también hay un diferencial con grupos socioeconómicos altos y grupos socioeconómicos bajos. Y esto es más o menos lo que encontraron. En promedio global en las 5 ciudades es 50,5% de los niños entre 1-15 años tenían el anticuerpo protector. Cuando los separábamos por ciudades, Lima 37,4%, Arequipa 43,5%, Piura 50,2%, Cajamarca 55,8% e Iquitos 66,6%. O sea que, evidentemente en la selva hay pues una mayor prevalencia. Cuando vemos esto según el estrato socioeconómico, los estratos socioeconómicos A-B 33%, en C 43%, en el D 53% y en el E 64%. Eso se repite sistemáticamente, lo que quiere decir, que es un indicador de calidad sanitaria la prevalencia de la hepatitis A, porque como podemos ver, en la medida en que se mejora la condición sanitaria drásticamente se reduce el número de casos de hepatitis A.

Otra cosa importante que tiene la hepatitis A, que vale la pena recordar, son las formas clínicas colestásicas que remedan una obstrucción de la vía biliar y a veces se confunden. Hace 30 años se presentaban reportes de casos de pacientes que eran operados pensando en obstrucción de vías biliares, no había ecografía como ahora, eran pacientes con hepatitis A que tenían un cuadro colestásico, algunos tuvieron problemas, complicaciones, obviamente por la anestesia. Ahora esto ya no ocurre.

Otra forma importante es la forma recurrente, que hasta en el 10% de pacientes puede presentarse, suelen ser polifásicos, es decir varios picos remiten

que duran más o menos 14, 15 semanas y cursan con transaminasas normales, siendo esto lo que nos desorienta. Generalmente a los dos años es el máximo tiempo que se ha podido seguir a estos pacientes y cuando se les ha seguido, se han encontrado que tienen normalidad en los exámenes del hígado, o sea, que no hay formas crónicas. También es importante en Costa Rica, Villarejos demostró que el virus en las recurrencias se encontraba en las heces y también en el suelo. O sea, que evidentemente eran brotes dentro de la misma enfermedad.

La tercera forma es una forma extrahepática en donde aparecen varias enfermedades en otras áreas que no sea en el hígado como vasculitis leucocitoclástica, artritis, crioglobulinemia, erupción eritematosa maculopapular, artralgia, mono y polineuritis, anemias aplásicas.

La cuarta forma clínica, es la activación de una hepatitis autoinmune de tipo 1 por el virus A. es decir, el virus A aquí se comporta como un disparador, como un gatillo, porque dispara a una persona que esta predispuesta o está condicionada a tener una hepatitis autoinmune. Ahora no es raro que veamos pacientes que hacen hepatitis A, pero que tienen de fondo una enfermedad hepática crónica, no solamente viral, también otras etiologías. Por ejemplo, se ha estudiado que cuando hay hepatitis A sobreimpuesta por infección crónica por el virus B se socia a una enfermedad más severa y tasa de fatalidad más alta. Esto se ha podido comprobar en la epidemia que hubo el año 88 en China en Shanghái reportándose miles de casos, siendo muchos de ellos portadores del virus B. En aquellos que tenían antígenos de superficie solo, sin cirrosis, el compromiso no era tan severo. Pero cuando tenían cirrosis la super infección con el virus A aumentaba la morbilidad y la mortalidad en los pacientes con hepatitis B crónica.

La hepatitis A afortunadamente tiene una vacuna muy segura, y se aplica con un esquema muy sencillo en adultos una primera dosis y la segunda dosis en entre segundo y 12 meses, 1440 unidades elisa (1 mililitro) y en niños igual, una inicial y a los 6 o 12 meses y 720 unidades elisa. La seroconversión y la seroprotección de estos pacientes es tremendamente alta, casi más del 95%. Los efectos secundarios son irrelevantes, de manera que han permitido que se desarrolle una poderosa corriente para poder vacunar a los niños en casi todos los países del mundo.

También esto es importante, ¿cuándo debemos vacunar de rutina?. En las áreas con tasas mayores de 10 pero menores de 20 por 100 mil habitantes. Los riesgos que tienen incrementado la hepatitis A también los debemos vacunar, viajeros a zonas endémicas, homosexuales, drogadictos, personal de salud, pacientes con trastornos de coagulación, brotes epidémicos y ahora todos los pacientes que por lo menos nosotros estamos diagnosticando con una enfermedad hepática crónica, sistemáticamente le solicitamos marcadores anti hepatitis A de tipo IgG, porque si son negativos los vacunamos. Porque si otros pacientes con enfermedad crónica subyacente hacen una hepatitis A el curso puede ser muy severo. Entonces, creo que debería ser una política de todos los colegas que vemos pacientes de hepatitis crónica, con enfermedad crónica del hígado, hacerles el despistaje de hepatitis A para poderles vacunar si es que no presentan positividad del anticuerpo protector.

Hay estudios sobre la efectividad de la vacuna, cuando se aplica no solamente a personas sanas sino también a personas con hepatitis crónica, con hepatitis B y con hepatitis no viral y se aprecia las tasas de seroconversiones en las primeras dosis y la segunda dosis prácticamente igual en los sanos y en los que tienen enfermedad hepática crónica. Por lo tanto, no hay ninguna justificación para no vacunar a estos pacientes cuando son susceptibles. Es importante.

Sobre la hepatitis E. La hepatitis yo diría sorpresa para muchos. Es una infección que no solamente ataca al hígado sino a muchos otros órganos. Se han relacionado muchas enfermedades, aunque no se ha podido probar todavía completamente la relación o el efecto que pueda tener el virus E: Síndrome de Guillain-Barre, miotrofia neurálgica, globulonefritis, crioglobulinemia, pancreatitis, linfoma, trombopenia, meningitis, tiroiditis y miocarditis, todas estas enfermedades, las que se han podido establecer una conexión bastante sólida, aunque la mayoría no están demostradas, sin embargo, hay dos en las que puede haber una relación muy grande: la enfermedad neuronal, la renal y la pancreatitis. Esas tres enfermedades sí tienen relación aparentemente sólida, fuerte, con la infección por el virus E, y está planteado problemas de tratamiento. Porque cuando la hepatitis E se desarrolla en una persona sana suele tener un curso benigno. Además es una enfermedad que ataca más a adultos que a niños, a diferencia que la hepatitis A que es más frecuente en los niños.

Los posibles mecanismos de la manifestación extrahepática del VHE que se está investigando ahora, postulan dos hipótesis. Un daño tisular directo por replicación viral dentro de la célula extrahepática, o, procesos inmunológicos inducidos por la hepatitis. En los dos casos son los mecanismos que llevarían a esas complicaciones que he mencionado anteriormente. Se está intentando ahora, el uso de la Ribavirina, en algunos casos esteroides, sobre todo los que tienen procesos inmunológicos en procesos inducidos por el virus E, en pequeños grupos de pacientes con manifestaciones extrahepáticas. La eficacia de este tratamiento necesita verificarse con estudios posteriores.

Epidemiológicamente tenemos, virus de transmisión fecal-oral, aparece en epidemias con múltiples picos, también es endémica y esporádica. Se ha descrito epidemias después de la estación de lluvias por ejemplo. El período de incubación es de 6 semanas, entre 2 a 8 semanas. Los ataques de contactos secundarios son bajos porque el virus es muy inestable, y baja concentración del virus E en las heces. La edad de mayor incidencia de la enfermedad clínica es 16 a 40 años. Y la mortalidad mayor 20% en mujeres gestantes especialmente en el tercer trimestre. La transmisión madre-niño es posible con más alta morbi-mortalidad.

Una de las novedades de este virus y es que tiene 4 genotipos del GT1 al GT4, que muestran una distribución geográfica específica, diferente en los países tropicales de los países del primer mundo. Los genotipos GT1 y GT2, son endémicos en muchos países tropicales y son transmitidos principalmente por el agua contaminada en regiones con bajos estándares sanitarios. Ocasionalmente la infección puede llevar a insuficiencia hepática aguda, especialmente el genotipo GT1 en mujeres gestantes, cuando son atacadas en el tercer trimestre de la gestación. Se estima que la infección por el virus E, genotipos GT1 y GT2, son responsables por más de 3 millones de casos sintomáticos de hepatitis aguda causando 70 mil muertes anuales. O sea, que es una hepatitis a la que hay que tenerle cuidado y respeto, y ya se puede afirmar que es una zoonosis que es transmitida a humanos principalmente por cerdos, roedores y algunos otros animales silvestres.

En Europa y los Estados Unidos el genotipo más prevalente es el GT3, el cual es principalmente transmitido por la carne de cerdo, también los productos sanguíneos

parece ser un relevante origen de la infección. La mayoría de contactos con el GT3 del virus E, inducen seroconversión clínicamente silente, o sea, mayormente no hay sintomatología. Algunos pacientes especialmente los mayores desarrollan hepatitis aguda sintomática, en particular los pacientes con enfermedad hepática crónica subyacente, los que están en riesgo de desarrollar descompensación hepática.

En el año 2008 se demostró que la infección por el virus E puede evolucionar a hepatitis crónica y subsecuentemente a cirrosis en pacientes inmunosuprimidos fundamentalmente, aunque hay reportes aislados de pacientes inmunocompetentes.

Los dos estudios que se han hecho epidemiológicos hasta ahora de hepatitis E. El que hicimos nosotros en el año 99, 191 trabajadores adultos de Sedapal que trabajaban con aguas contaminadas y el que hicieron Guzman y colaboradores en manipuladores de cerdos de 5 camales en Lima y una estancia. Nosotros encontramos entre positivos, positivos bajos y borderline más o menos 15%. Guzman y col encontraron 28% de positividad en este grupo de trabajadores de los camales en Lima.

Este es el estudio que hicimos nosotros por edades desde los 39 a los 52 años, o sea, los que tenían más años trabajando en esto fueron los que tuvieron más positividad. Y este es el de los cerdos. Entonces, ellos encontraron 28.04% de positivos lo cual es bastante, habría que averiguar cuántos de ellos tuvieron cuadro clínico sintomático. Pero ellos pueden transmitir probablemente a través del fecal-oral a una mujer gestante que pueda estar conviviendo con ellos.

No existe un tratamiento farmacológico para estas hepatitis virales agudas, pero si medidas que son conocidas por todos pero que vale la pena recordarlas. En casos leves a moderados el reposo es relativo para todas las hepatitis. Solo el reposo absoluto en los severamente sintomáticos, en los que la bilirrubina sigue aumentando en el transcurso de los días, el tiempo de protrombina excede de 3 segundos, o si el paciente es mayor de 40 años. La dieta normal, con el mayor aporte calórico por la mañana. Y en cuanto a los medicamentos, lo que hay que tener cuidado es evitar narcóticos, analgésicos y tranquilizantes. Para las náuseas y los vómitos se puede usar Metoclopramida y para tranquilizar Oxazepam.

Evitar bebidas alcohólicas y también evitar la cirugía electiva.

¿Cuándo hospitalizamos a un paciente con hepatitis aguda? Habitualmente no necesita hospitalización, pero se recomienda en los siguientes casos. Cuando hay anorexia y vómitos persistentes, cambios en el estado mental, empeoramiento de las pruebas bioquímicas y desarrollo de signos de hipertensión portal como ascitis. En esos casos, es mandatorio la hospitalización. El aislamiento absoluto no se justifica. En casos de hepatitis A y E la habitación separada con baño propio, platos y cubiertos propios o descartables, hay que hervir la ropa y usar lejía para desinfectar pisos de la habitación. En hepatitis B y C solamente las medidas que tienen que ver con el contacto con sangre o fluidos corporales del paciente con los familiares.

Finalmente, en cuanto al tratamiento de la hepatitis E aguda y crónica no existe una droga probada pero hay varios reportes demostrando una buena eficacia antiviral de la Ribavirina, tanto en la forma aguda como en la forma crónica. Un elemento importante cuando se trata estos pacientes es que el aclaramiento viral se obtiene a los tres meses del tratamiento. Hay reportes de casos aislados del tratamiento de manifestaciones extrahepáticas asociadas a la infección por el virus E con Ribavirina y los resultados son bastante favorables. Pero como son casos aislados o muy pocos casos no se puede ser contundente en su recomendación. En general, luego del aclaramiento del virus mejoran las manifestaciones neurológicas. Han visto ustedes que un buen número de pacientes que coinciden con el virus E son manifestaciones neurológicas. También se utiliza o hay reportes de Ribavirina asociados a inmunoglobulina intravenosa. En el caso de manifestaciones extrahepáticas, inmunológicamente mediadas, cuando tenemos evidencia de que es así, después del aclaramiento del virus puede usarse esteroides, sobre todo si hay manifestaciones de cualquier índole algún órgano. El tratamiento temprano con Ribavirina de pacientes con virus positivo en sangre con manifestaciones extrahepáticas puede mejorar el curso natural. Las dosis de Ribavirina fluctúan entre 1000 y 1200 miligramos por día, 14 miligramos por kilo. Cuando hay compromiso renal severo y la tasa de filtración glomerular es menor a 15 mililitros por minuto la dosis es de 400 miligramos cada 72 horas.