La situación clínica

- Paciente de 50 años sin AP de interés. Fumador de 10 cigarrillos diarios. Bebedor moderado de fin de semana. Padre fallecido hace 2 años por cáncer de páncreas que debutó con ictericia súbita. Casado con 2 hijas de 18 y 14 años. Tiene una empleada doméstica procedente de la República Dominicana cuyo hijo acaba de volver a España
- Por motivos de su trabajo realiza frecuentes viajes dentro de España.
- Acude a la urgencia por presentar un cuadro de ictericia de reciente comienzo (4-5 días) con náuseas y artralgias. El cuadro se acompaña de astenia y descenso de apetito. No prurito.
- El hermano del paciente, que es cirujano digestivo, está muy preocupado por el antecedente reciente de la muerte del padre.

- A la exploración, el paciente presenta ictericia evidente,
- En los análisis de la urgencia se aprecia:
- ALT 5432 UI/l AST 2456 UI/l
- Bilirrubina 14 mg/dl. Fosfatasa alcalina: 287 UI/l
- INR: 1.03
- Hemograma normal incluyendo plaquetas de 235000/mm^3

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

ORGANIZA:

UAM Universidad Autónoma de Madrid

Universidad de Alcalá

Asignatura: Hepatitis virales

Epidemiología e Historia Natural de la Hepatitis A

Rafael Bañares

Servicio de Aparato Digestivo

Universitas Complutensis Matritensis

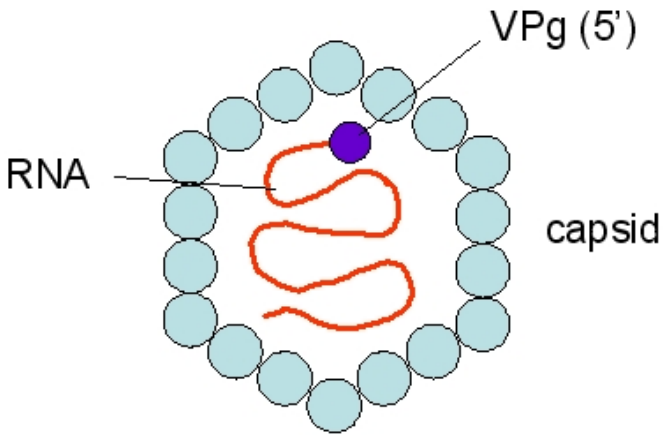
IiG-M

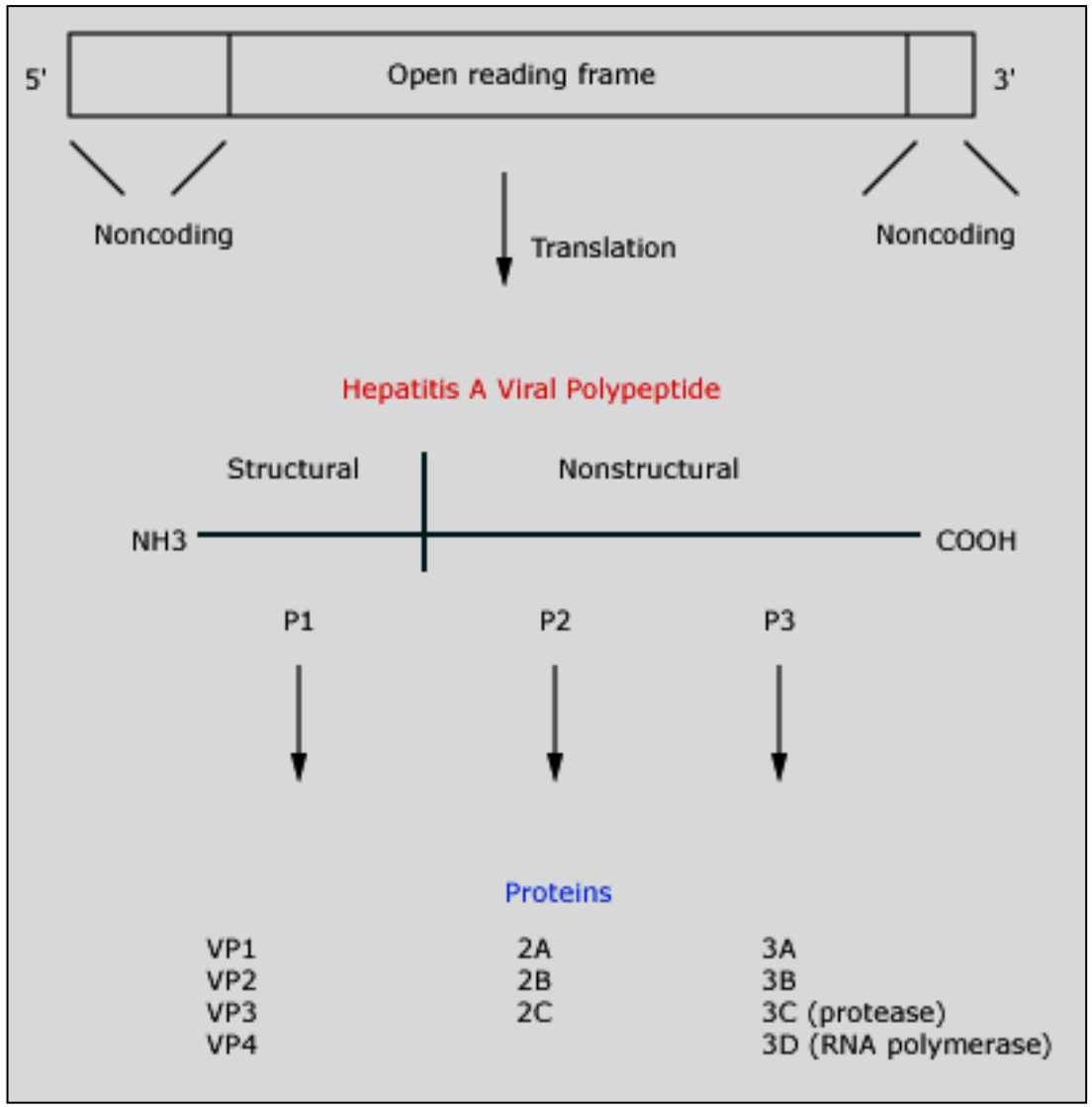
ciberehd Centro de Investigación Biomédica en Red: Enfermedades Hepáticas y Digestivas

SaludMadrid Hospital General Universitario Gregorio Marañón

VHA: Características generales

- "Epidemic jaundice, acute catarrhal jaundice, and campaign jaundice"
- RNA virus (HepaRNA virus: Picornaviridae)
  - 27 nm
  - No cubierto
  - Icosaédrico
  - 7474 nucleótidos
    - Tres regiones
  - Cuatro proteinas estructurales y 7 no estructurales
  - Proteasa y RNA polimerasa
- Cuatro genotipos sin claras diferencias biológicas entre ellos. Un único serotipo
- **Virus muy resistente a condiciones ambientales extremas**

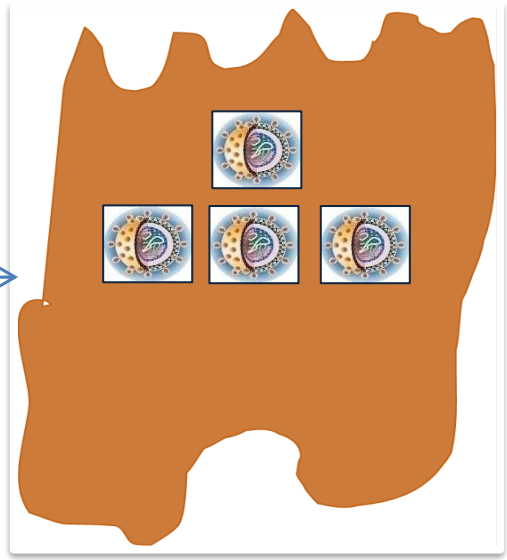

VPg (5')
RNA
capsid


5'
Open reading frame
3'
Noncoding
Translation
Noncoding
Hepatitis A Viral Polypeptide
Structural
Nonstructural
NH3
COOH
P1
P2
P3
Proteins
VP1
VP2
VP3
VP4
2A
2B
2C
3A
3B
3C (protease)
3D (RNA polymerase)

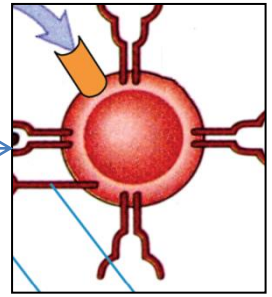
¿Es el VHA directamente citopático?

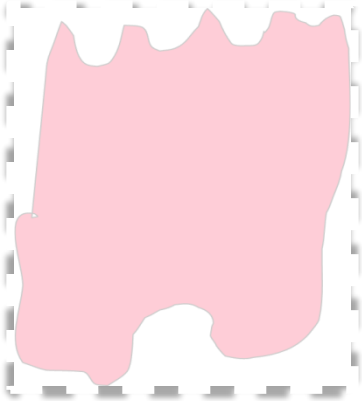
Replicación citoplasmática

Infección no citopática



Destrucción celular mediada HLA
Linfocitos CD28+ HAV específicos
Células NK





Aclaramiento de células infectadas mediado por IFN gamma

Influencia en determinadas formas clínicas de la hepatitis A

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

ORGANIZA:

UAM Universidad Autónoma de Madrid

Universidad de Alcalá

Epidemiología *e Historia Natural de la Hepatitis A*

Servicio de Aparato Digestivo

Universitas Complutensis Matritensis

IGM

ciberehd – Centro de Investigación Biomédica en Red: Enfermedades Hepáticas y Digestivas

SaludMadrid – Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Mecanismos de transmisión

- Contacto persona a persona (10 %)
- Contacto sexual (HSH) (9%)
- Contacto con agua o alimentos contaminados (7 %)
- Consumo de marisco crudo o poco cocido
- Alimentos contaminados por manipuladores de alimentos contaminados
- Personas en centros de día (4 %)
- Personas institucionalizadas
- Personal militar
- Transfusión de sangre
- Transmisión en ADVP (3 %)
- Sin factor de riesgo identificable
- ¡No se ha comunicado transmisión materno fetal!

La situación clínica

- Paciente de 50 años sin AP de interés. Fumador de 10 cigarrillos diarios. Bebedor moderado de fin de semana. Padre fallecido hace 2 años por cáncer de páncreas que debutó con ictericia súbita. Casado con 2 hijas de 18 y 14 años. Tiene una empleada doméstica procedente de la República Dominicana cuyo hijo acaba de volver a España
- Por motivos de su trabajo realiza frecuentes viajes dentro de España.
- Acude a la urgencia por presentar un cuadro de ictericia de reciente comienzo (4-5 días) con náuseas y artralgias.
- El cuadro se acompaña de astenia y descenso de apetito. No prurito.
- El hermano del paciente, que es cirujano digestivo, está muy preocupado por el antecedente reciente de la muerte del padre.

Epidemiología

- Enferma de 28 años; residente de cirugía.
- Consulta por ictericia de mucosas, astenia, coluria e hipocolia. Fiebre 38.5. Artralgias moderadas.
- AST 1358 UI/L ALT 1645 UI/L. Brb: 6 mg/dL

Viaje reciente a Méjico

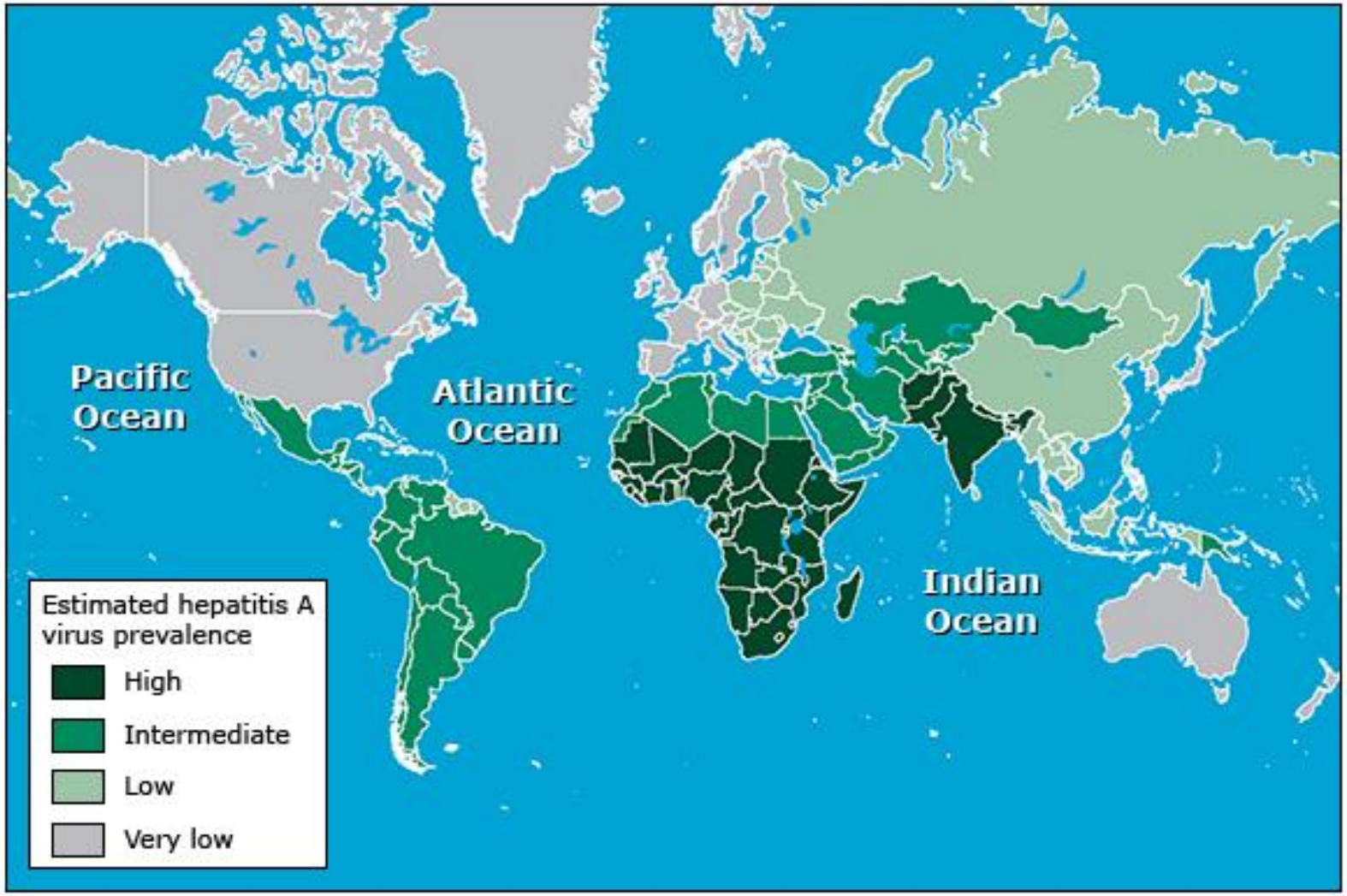
- Paciente de 12 años.
- Nacido en España, hijo de emigrantes marroquíes
- En septiembre, consulta por ictericia, y coluria
- Brb: 4 mg/dL; AST 2395 UI/L ALT 3298 UI/L

Viaje reciente a Marruecos

Cambios epidemiológicos relevantes

- Impacto de la mejoría de las condiciones sociosanitarias
  - Incremento del riesgo en viajes a zonas endémicas (50 % de los casos comunicados)
- Impacto de la vacunación
  - Claro descenso de nuevos casos en niños
  - Mayor riesgo en adultos

Prevalence of antibodies against hepatitis A



¡¡ Pero seguro que esto ya no pasa !!

Sí pasa

- Incidencia de hepatitis A en viajeros no tratados:
  - 3/1000 viajeros/por mes de estancia
  - 20/1000 viajeros/por mes si no se cuida el origen de comidas y bebidas
- Pero todo el mundo se tratará!!

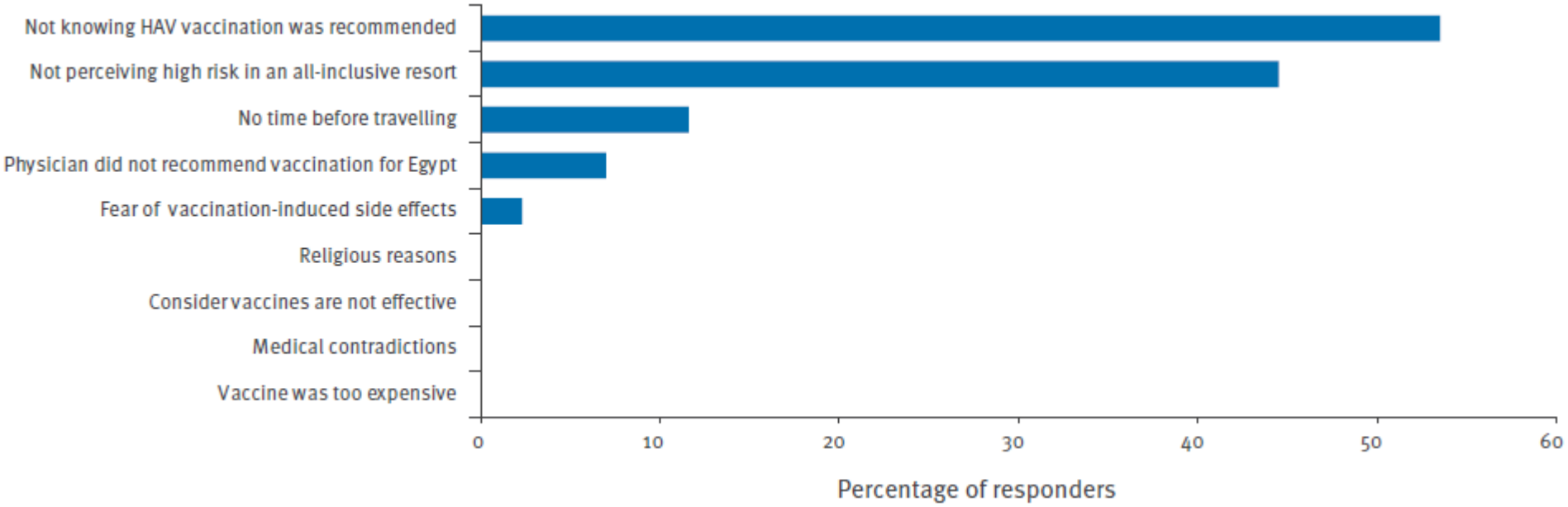
Multistate foodborne hepatitis A outbreak among European tourists returning from Egypt– need for reinforced vaccination recommendations, November 2012 to April 2013

Characteristics	All reported cases (n=107)	Cases in case–control study (n=27)[a]	Controls in case–control study (n=13)
Female n/N[b] (%)	50/101 (50)	16/27 (59)	6/13 (46)
Median age in years (range)	36 (4–76)	39 (5–72)	48 (27–70)
Confirmed case n/N[b] (%)	21/107 (20)	14/27 (52)	NA
Median length of stay in Egypt in days (range)	7 (1–80)	7 (6–14)	7 (6–14)
Symptoms			
Dark urine or coloured stools n/N[b] (%)	–	27/27 (100)	NA
Jaundice or yellow eyes n/N[b] (%)	–	27/27 (100)	NA
Abdominal pain n/N[b] (%)	–	19/27 (70)	NA
Vomiting n/N[b] (%)	–	13/27 (48)	NA
Fever>38°C n/N[b] (%)	–	17/24 (71)	NA
Diarrhoea n/N[b] (%)	–	13/26 (50)	NA
Median duration of illness in days (range)	–	21 (4–60)	NA
Hospitalised n/N[b] (%)	–	18/27 (67)	NA

Alojados en hoteles e instalaciones “de lujo”

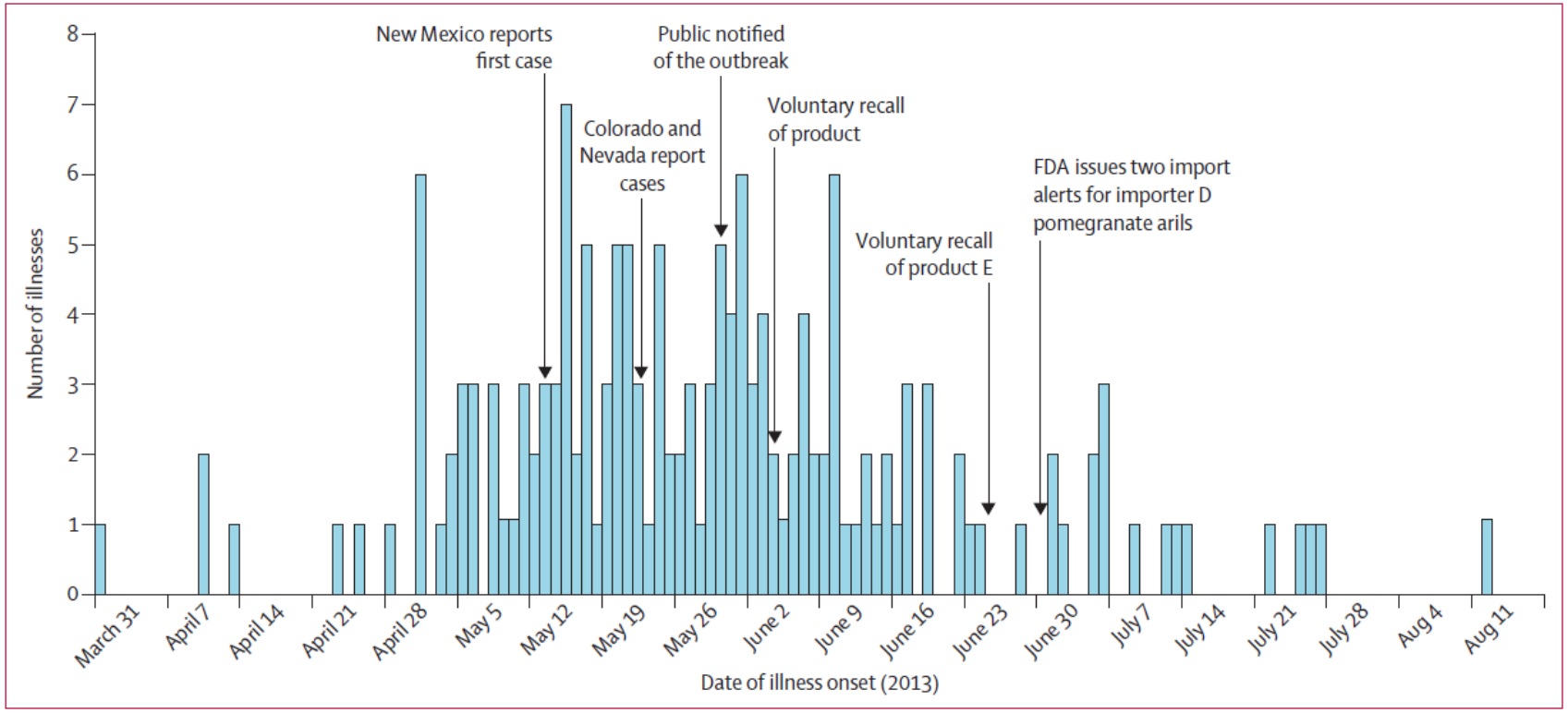
Exposure item	Exposure		Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Cases n=27 n/N (%)	Controls n=13 n/N (%)	Crude OR (95%CI)	P value (Fisher exact test)	Adjusted OR (95% CI)	P value (Wald test)
Strawberries[a]	17/21 (81)	4/11 (36)	7.4 (1.4–38.4)	0.02	10.1 (1.1–93)	0.04
Fresh strawberries[b]	14/24 (58)	3/13 (23)	4.6 (0.9–31.9)	0.08	–	–
Mango[a]	10/17 (59)	2/11 (18)	6.4 (1.1–39.3)	0.05	21 (1.1–409)	0.04
Fresh mango[b]	10/22 (45)	2/13 (15)	4.5 (0.7–50.1)	0.14	–	–
Raspberries[a,c]	6/14 (43)	0/9 (0)	NA	0.05	–	–
Orange juice	21/25 (84)	7/13 (54)	4.5 (0.97–20.7)	0.06	7.0 (0.4–107.3)	0.17

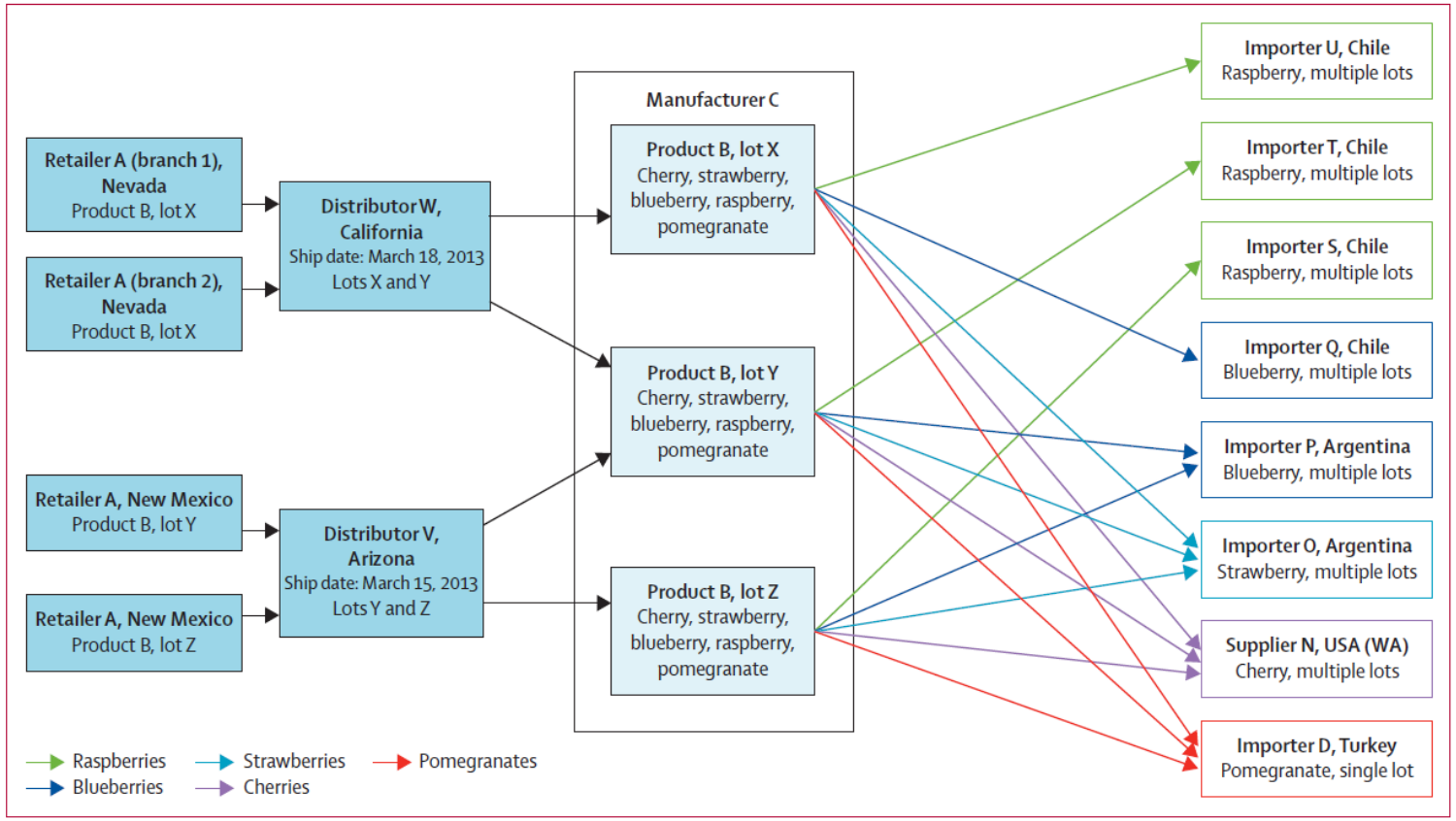
¡¡ Ningún paciente había recibido vacunación antes de acudir a Egipto !!



Es decir, que siempre hay que buscar antecedentes de viajes
Sí, pero… ¿sólo esto?

Outbreak of hepatitis A in the USA associated with frozen pomegranate arils imported from Turkey: an epidemiological case study





1) Hospitalización: 42 %
2) Dos pacientes con FHF (1 trasplante)
3) Sólo 7 % en < 18 años

JOURNAL OF MEDICAL MICROBIOLOGY

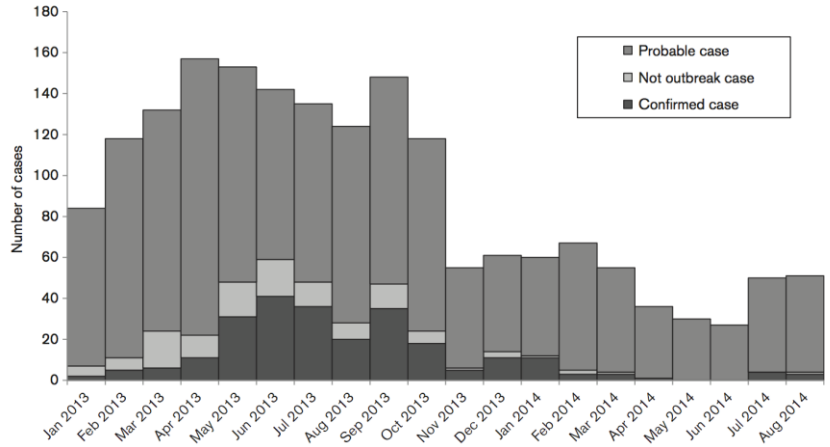
RESEARCH ARTICLE

Scavia *et al.*, *Journal of Medical Microbiology* 2017;66:342–349

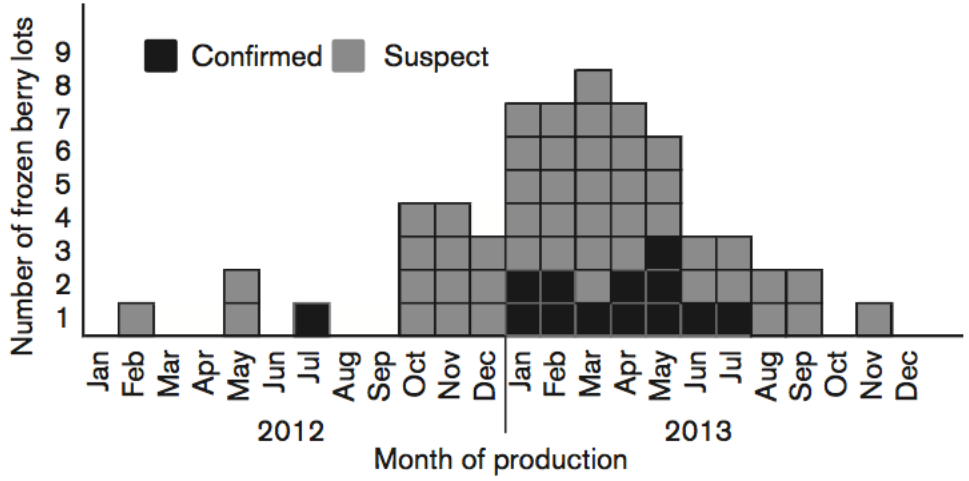
DOI 10.1099/jmm.0.000433

MICROBIOLOGY SOCIETY

A large prolonged outbreak of hepatitis A associated with consumption of frozen berries, Italy, 2013–14

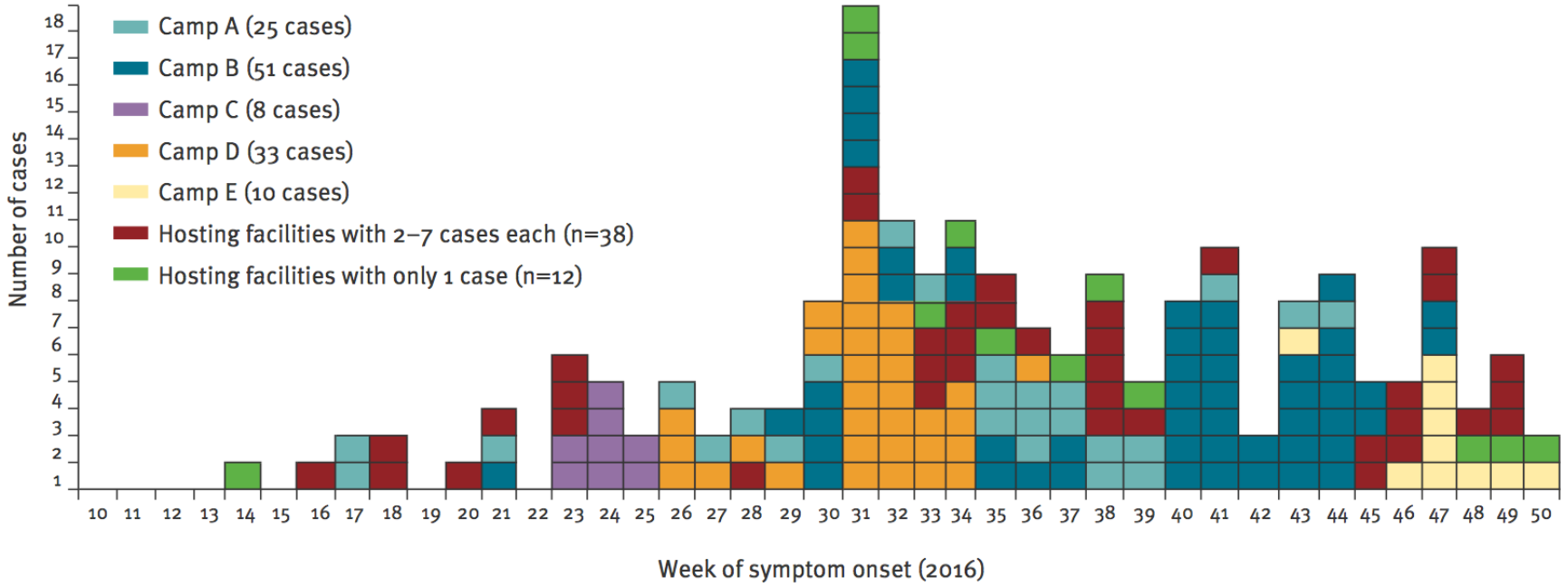


Brote muy prolongado



Diversidad de lotes contaminados

Nuevos escenarios, nuevos riesgos



Refugiados: Incidencia de hepatitis A
en campos de refugiados en Grecia

RAPID COMMUNICATIONS

Ongoing outbreaks of hepatitis A among men who have sex with men (MSM), Berlin, November 2016 to January 2017 – linked to other German cities and European countries

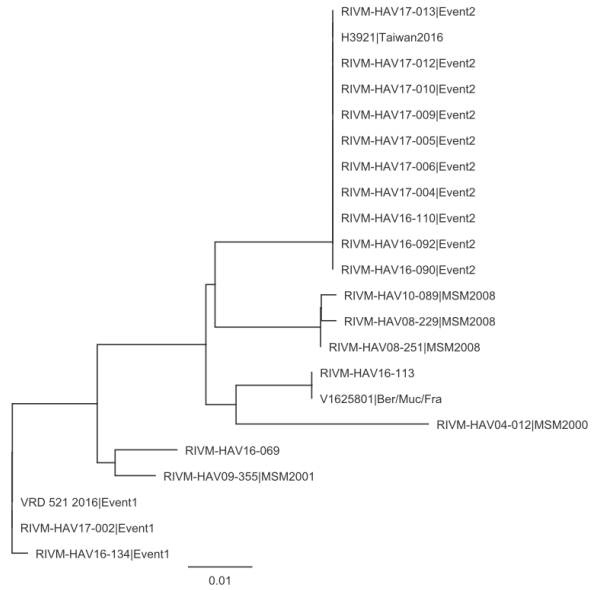
RAPID COMMUNICATIONS

Hepatitis A outbreak among men who have sex with men (MSM) predominantly linked with the EuroPride, the Netherlands, July 2016 to February 2017

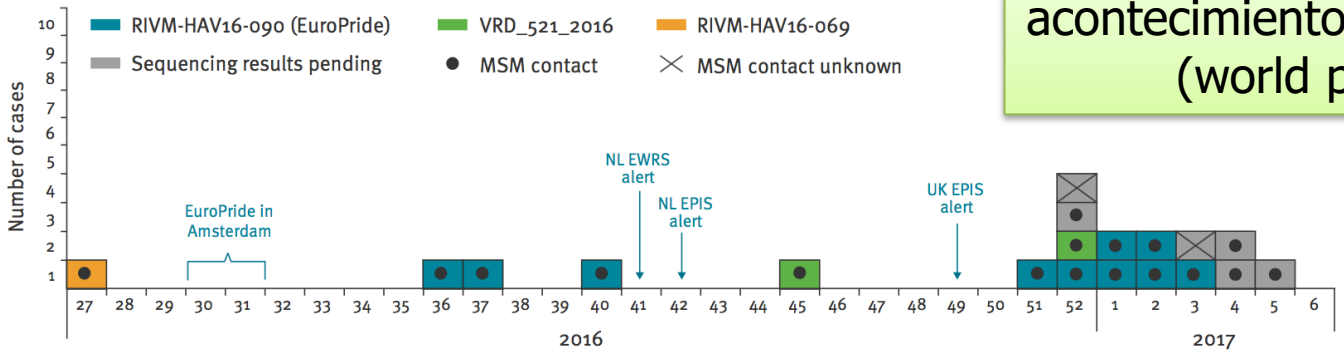
RAPID COMMUNICATIONS

Outbreak of hepatitis A associated with men who have sex with men (MSM), England, July 2016 to January 2017

Características comunes de los brotes en HSH



Identidad filogenética en los brotes con cepas emergentes



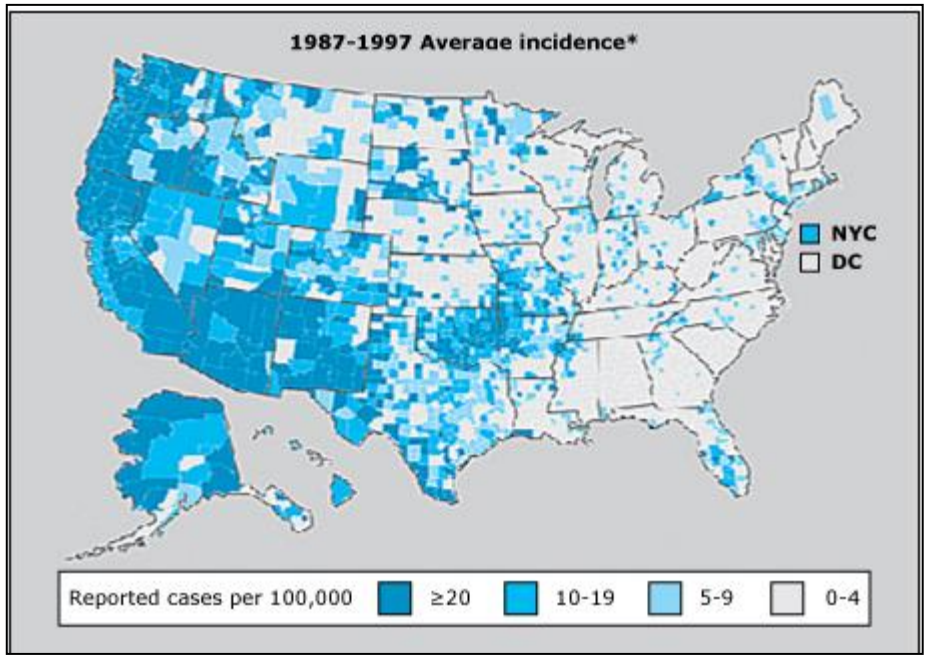
Relación con acontecimientos concretos (world pride)

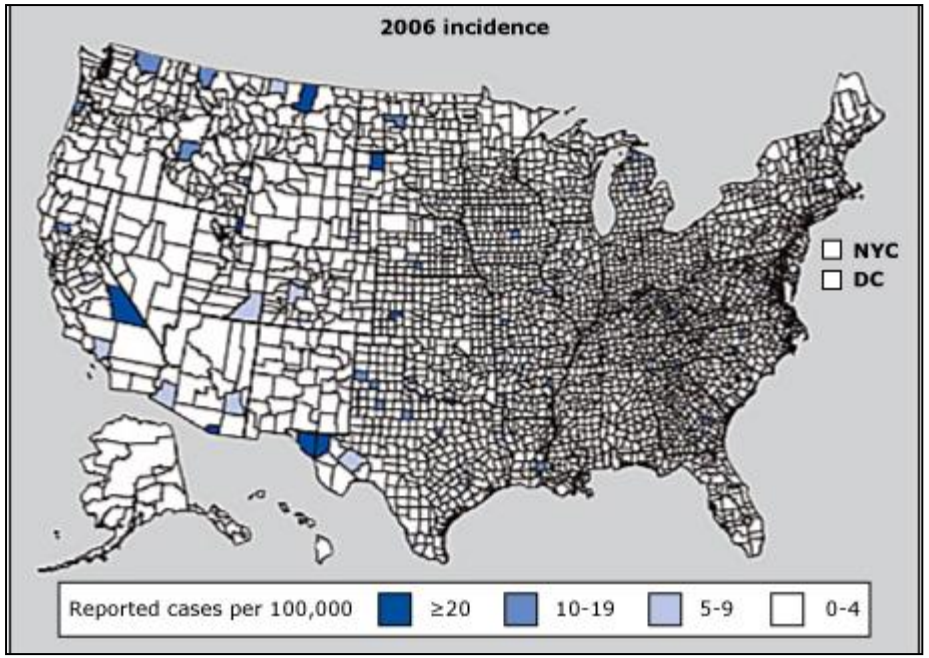
Capacidad de diseminación transfonteriza

Cambios epidemiológicos relevantes

- *Impacto de la mejoría de las condiciones sociosanitarias*
  - *Incremento del riesgo en viajes a zonas endémicas (50 % de los casos comunicados)*
- Impacto de la vacunación
  - Claro descenso de nuevos casos en niños
  - Mayor riesgo en adultos

Impacto de la vacunación en el desarrollo de nuevos casos de hepatitis A

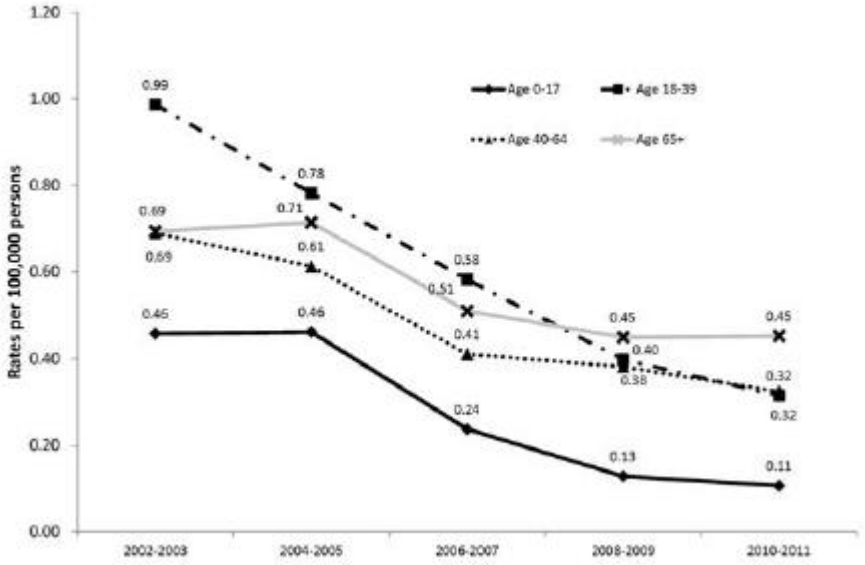




HEPATOLOGY
Official Journal of the American Association for the Study of Liver Diseases

Hepatitis A Hospitalizations in the United States, 2002-2011

Melissa G. Collier, Xin Tong, and Fujie Xu



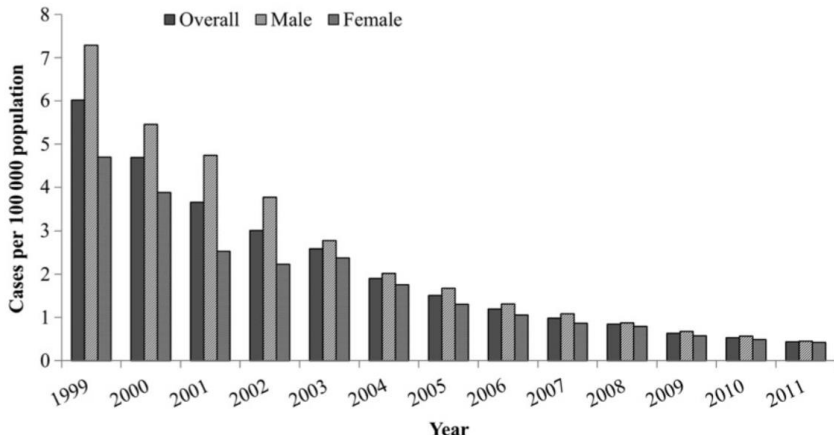
Aumento de la edad media de los pacientes hospitalizados

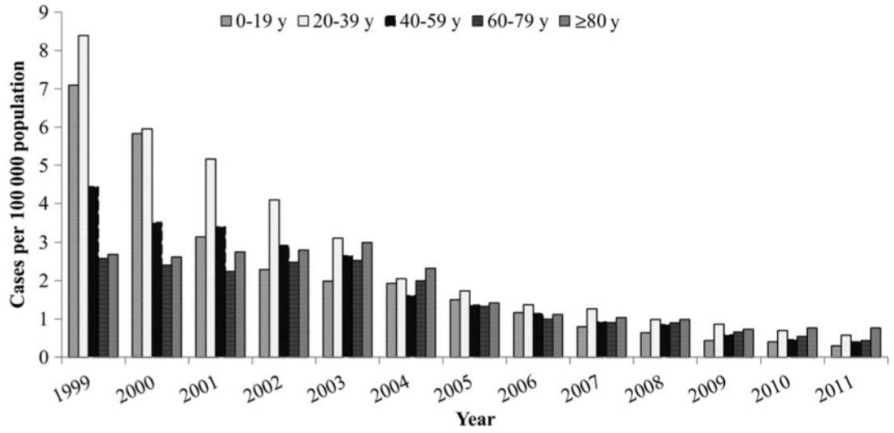
Incremento de comorbilidad

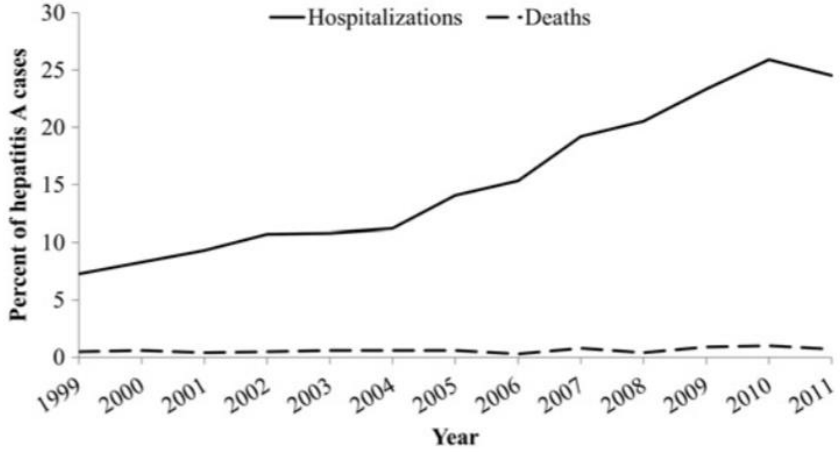
Incremento de estancia en pacientes con enfermedad hepática previa

Morbilidad prevenible

Descenso en la incidencia… pero aumento en la proporción de ingresos

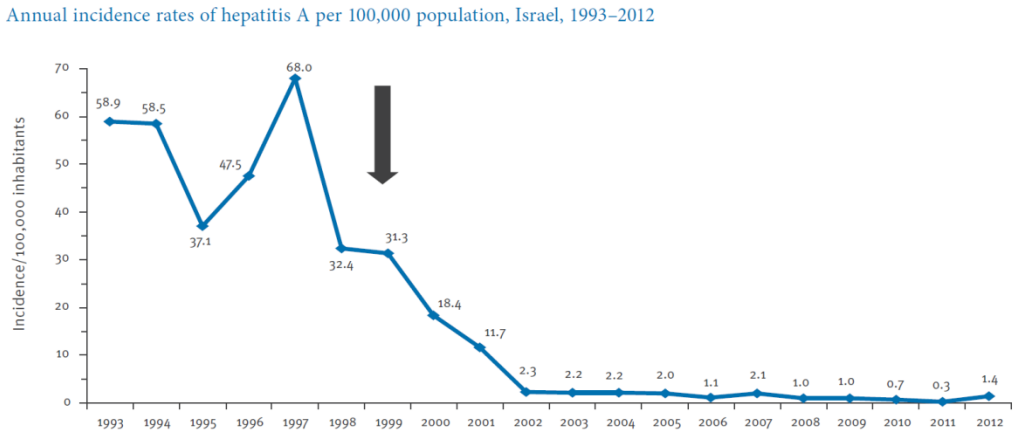


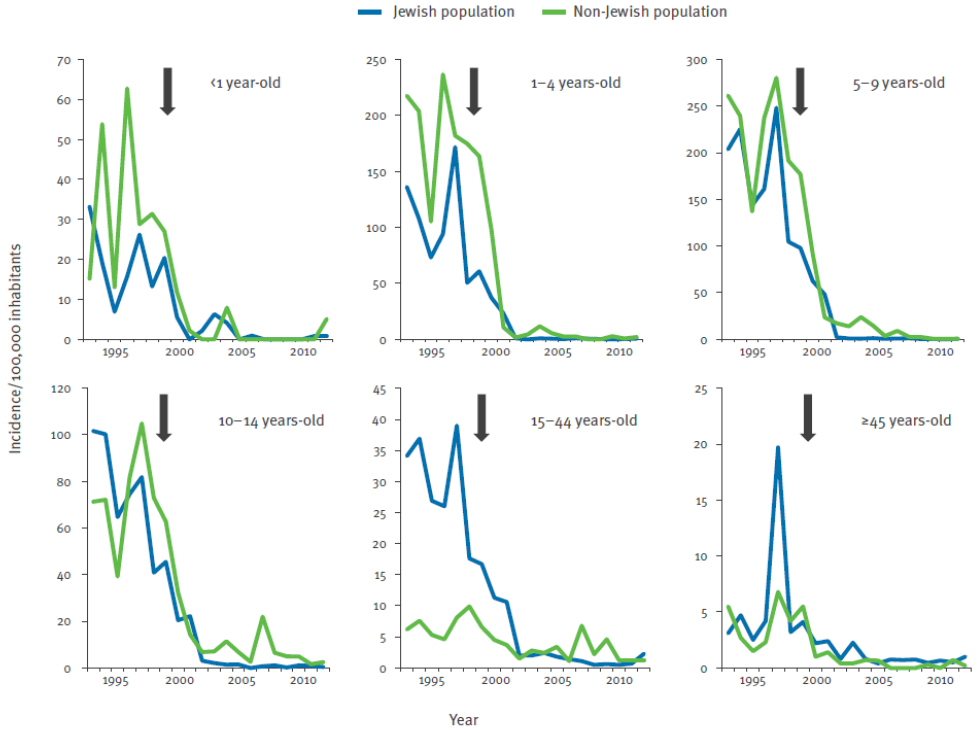




Kathleen N. Ly et al J Infect Dis 2013

¿Y la vacunación universal?





MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

ORGANIZA:

UAM Universidad Autónoma de Madrid

Universidad de Alcalá

Epidemiología e Historia Natural de la Hepatitis A

Servicio de Aparato Digestivo

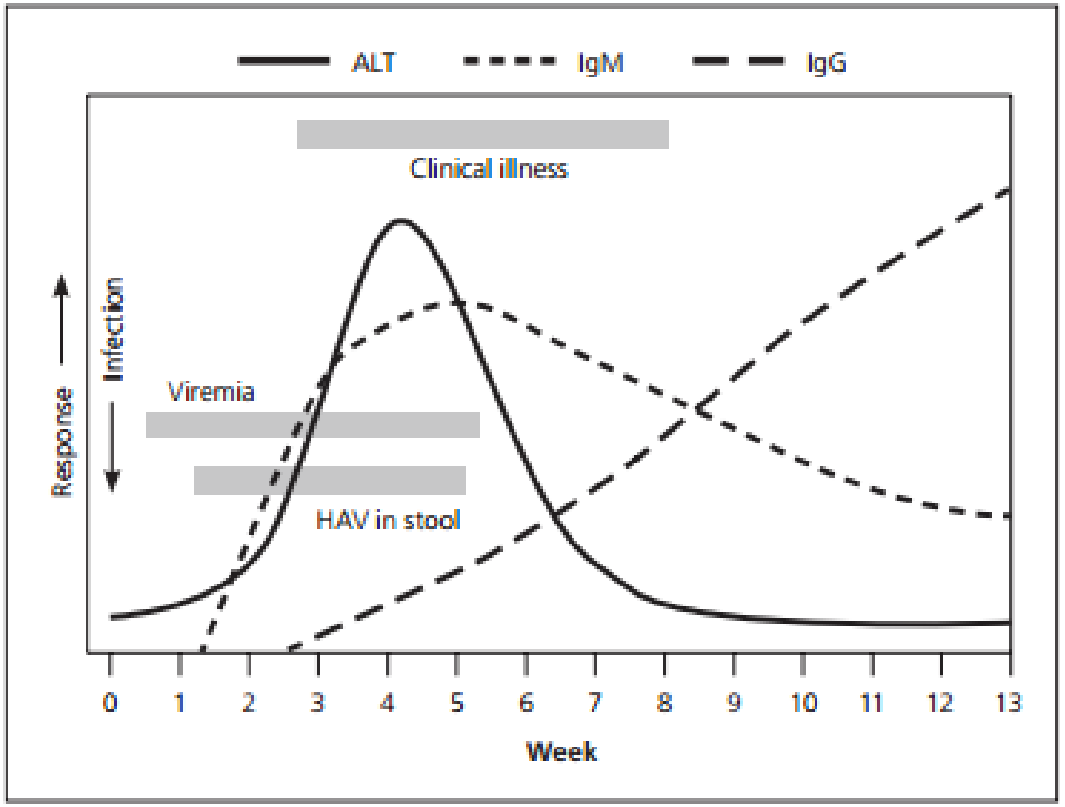
VNIVERSITAS COMPLVTENSIS MATRITENSIS

IiSGM

ciberehd Centro de Investigación Biomédica en Red: Enfermedades Hepáticas y Digestivas

SaludMadrid Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Curso clínico



- Clínica típica
  - Astenia/fiebre
  - Náuseas/vómitos
  - Ictericia/coluria
- 70 % asintomática en niños < 6 años
- 70 % sintomática en adultos

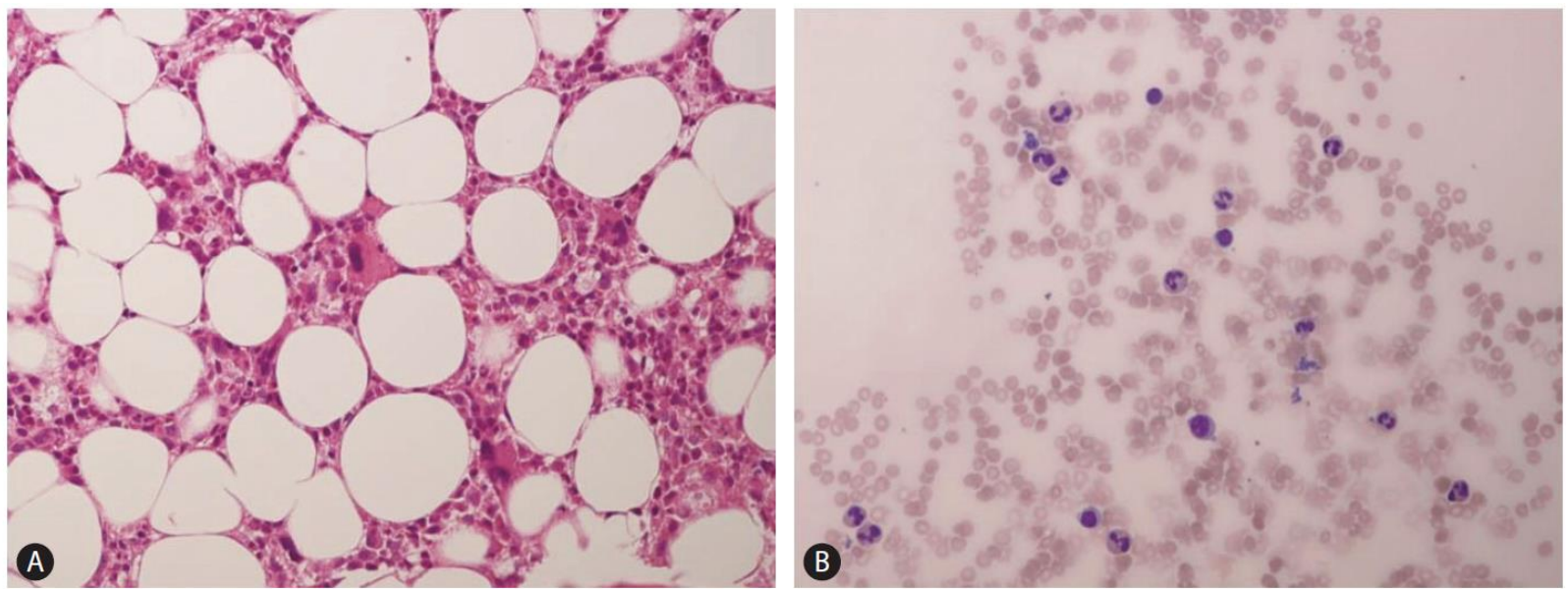
Manifestaciones extrahepáticas

- Vasculitis leucocitoclástica
  - Piernas/Nalgas
  - Depósitos de IgM anti VHA y complemento en los vasos
- Necrolisis epidérmica tóxica
- Glomerulonefritis
- Crioglobulinemia
- Artritis
- Miocarditis
- Neuritis óptica/Mielitis transversa
- Trombopenia/Leucopenia/anemia aplásica/Anemia hemolítica autoinmune

Case Report

http://dx.doi.org/10.3350/cmh.2014.20.2.204
Clinical and Molecular Hepatology 2014;20:204-207

Pure red-cell aplasia and autoimmune hemolytic anemia in a patient with acute hepatitis A



Manifestaciones atípicas

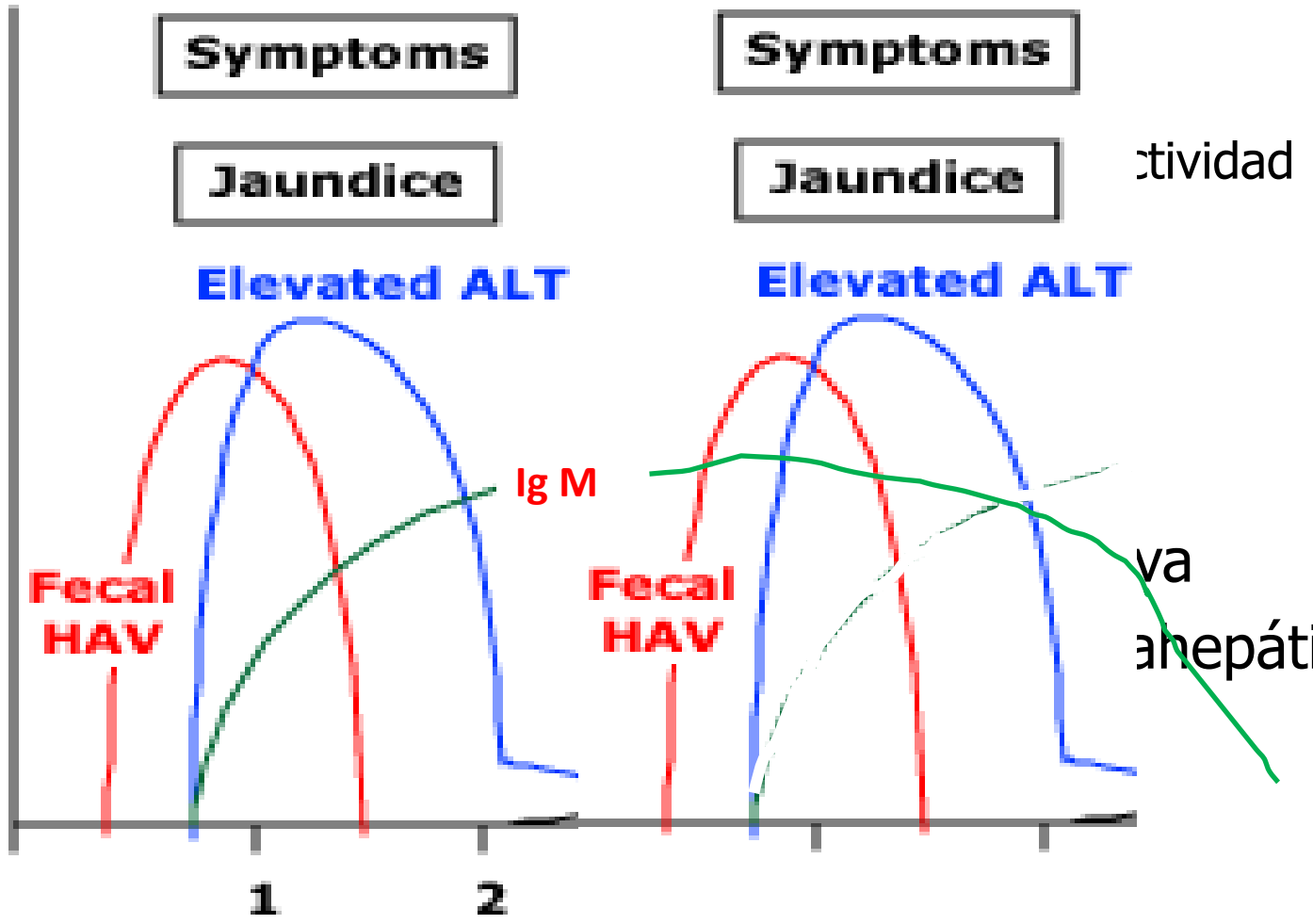
- Paciente de 28 años
- Hijo de un médico de la casa
- Tras un viaje a Sudamérica
  - Astenia, anorexia y artralgias
  - Ictericia leve
  - AST 1789 UI/L
  - Ig M anti VHA positivo
- ¡¡ Hepatitis A !!

- A las 2 semanas del inicio del cuadro
  - Prurito progresivo y febrícula
  - AST 567 UI/L
  - Bilirrubina 22 mg/dL. F Alcalina: x 6 VN
  - INR 1.7
- ¡¡ Susto paterno !!
- Ecografía abdominal: Normal
- CRNM: Normal

Hepatitis colestásica

- Ictericia marcada con colestasis
  - Prurito/Diarrea/Fiebre/Pérdida de peso
- No marcada elevación de transaminasas
- Semanas de duración
- Considerar esta posibilidad
  - Evitar exploraciones agresivas
  - Vitamina K
- Buen pronóstico sin secuelas

Hepatitis “recidivante”

- 

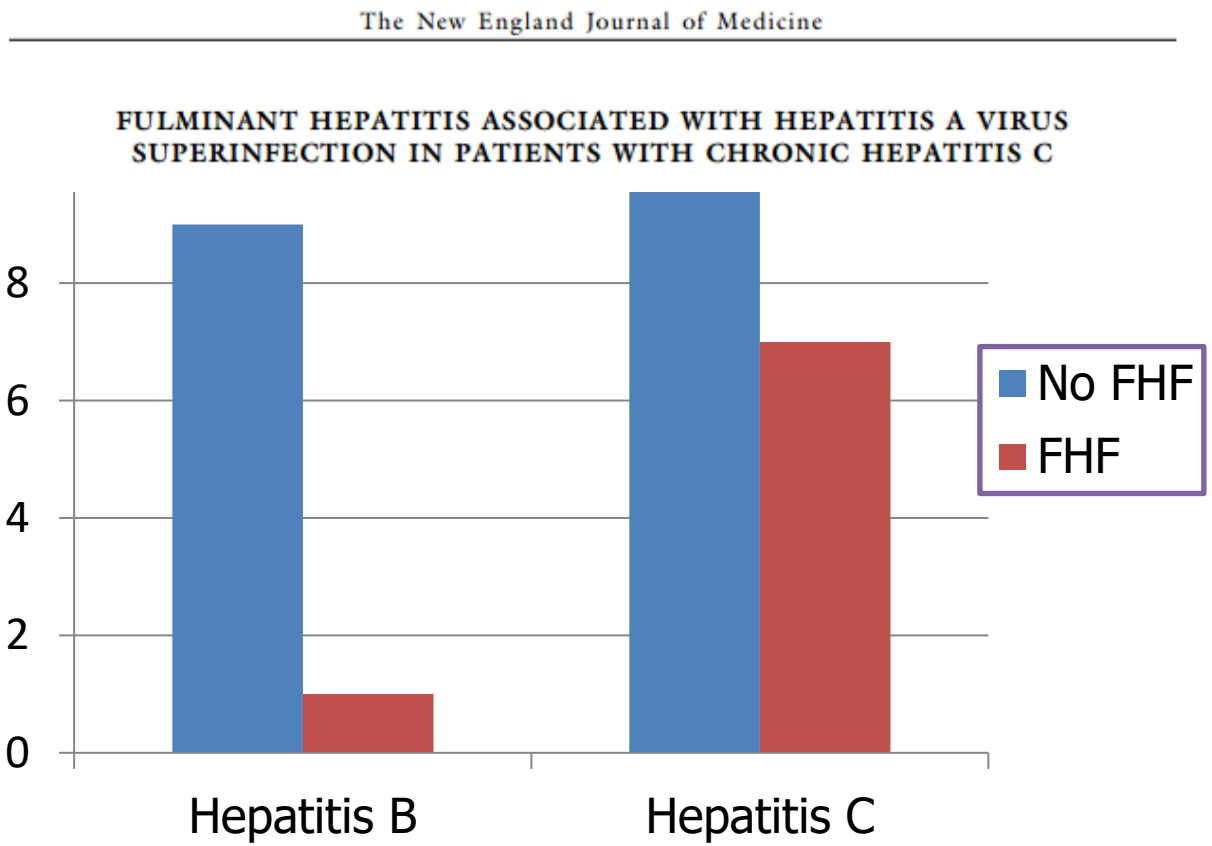
ctividad
va
anepáticas

Hepatitis autoinmune

- La presencia de hepatitis A puede ser el desencadenante de HAI tipo I
  - Posible defecto en linfocitos T supresores encargados del control de la respuesta inmune al receptor de asialoglicoproteína.

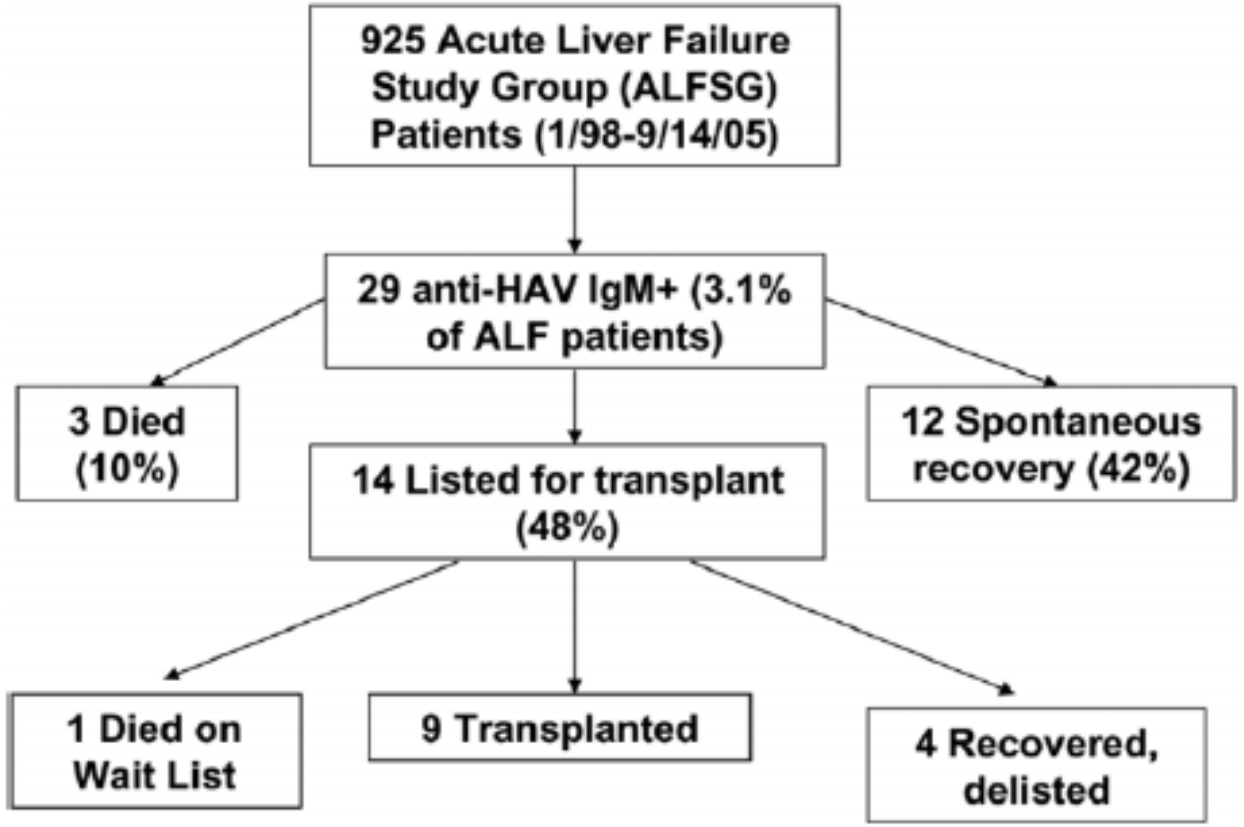
Hepatitis fulminante

- ¡¡ Más frecuente en pacientes con hepatitis C !!



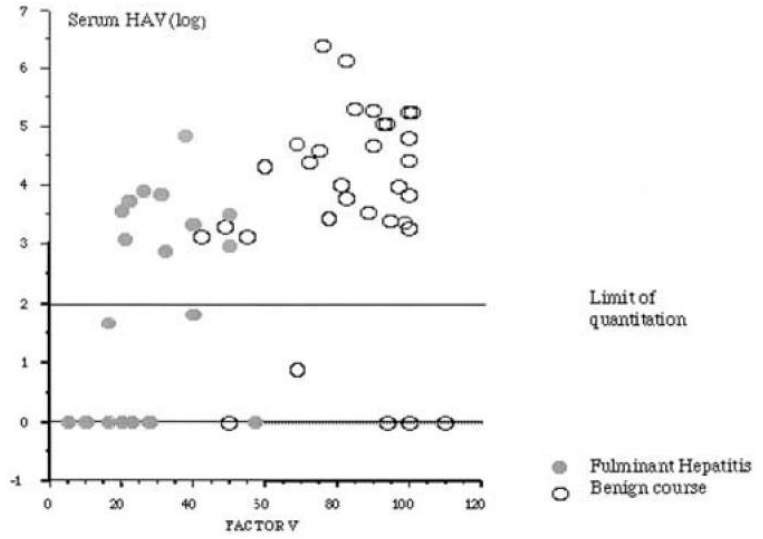
Hepatitis fulminante

- La hepatitis fulminante es muy infrecuente (0.35 %); incidencia decreciente.
- Mejor pronóstico global que otras formas de FHF



Hepatitis fulminante

- Asociada a una respuesta inmune más vigorosa y a rápido aclaramiento viral
- Mayor riesgo de muerte o trasplante si 2 ó más de:
  - ALT< 2600 UI/L
  - Cr >2 mg/dl
  - Intubación
  - Vasopresores



Model	n	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	AUROC
ALFSG index *						
≥ 1 Factor	20	100%	56%	65%	100%	.781
≥ 2 Factors	14	92%	88%	86%	93%	.899
≥ 3 Factors	9	62%	94%	89%	75%	.766
4 Factors	1	8%	100%	100%	57%	.538
Other models						
MELD ≥ 35	9	54%	88%	78%	70%	.707
King's College	5	31%	94%	80%	62%	.623

Estoy embarazada y tengo hepatitis A

- Poco frecuente 13/80000 (Gastro 2006)
- Evolución clínica similar a pacientes no embarazadas
- Mayor gravedad si:
  - Edad avanzada de la madre
  - Comorbilidad
- Mayor riesgo de complicaciones gestacionales
  - Hasta 69 %
  - Contracciones prematuras, desprendimiento de placenta, parto prematuro
  - No mortalidad fetal
  - No transmisión perinatal

Puntos clave

- La hepatitis A existe
- Es esencial una correcta anamnesis especialmente en lo relacionado con viajes del paciente o del entorno familiar
- Existen formas atípicas que deben conocerse para evitar errores diagnósticos notables
- El impacto de la vacunación sobre la epidemiología de la hepatitis A es muy marcado
- Cambios relevantes en el patrón epidemiológico

¿Cuándo pensar en profilaxis?

- Pacientes con deficiencias de factores de coagulación
- Homosexualidad masculina o UDVP
- Contacto estrecho con menores adoptados procedentes de áreas de lata endemicidad
- Pacientes con enfermedad hepática crónica
- Personas con exposición reciente
- Familiares cercanos de casos índice
- Personas implicadas directamente en tareas de investigación con VHA
- Personas que viajen a países con media o alta endemicidad
- Cualquier persona que quiera adquirir inmunidad
- Infección VIH

Situaciones clínicas

- Doctor, tengo hepatitis C. ¿Me vacuno?
- Estoy en lista de trasplante. ¿Me vacuno?
- Estoy fenomenal del HIV con el tratamiento, pero tengo miedo de la hepatitis A en homosexuales. ¿Tengo que hacer algo?
- Me voy de viaje a Indonesia y no sé si estoy vacunado. ¿Qué hago?
- Mi nieto ha venido de Méjico con hepatitis A. ¿Qué hago?
- Trabajo en una guardería donde hay muchos inmigrantes

Doctor, tengo hepatitis C. ¿Me vacuno?

- Sí, porque el riesgo de FHF es superior en pacientes con hepatitis C
- Sí, porque es segura
- Cuanto antes, porque la capacidad inmunogénica de la vacuna decrece en función de la gravedad de la enfermedad hepática
  - Menor Seroconversión (66 % Vs 98 %)
  - Menor título de Acs
  - Child B o C son predictores de baja respuesta
- ¿Es coste efectiva?
  - Particularmente en jóvenes
  - Si anti VHA IgG es negativo

Estoy en lista de trasplante. ¿Me vacuno?

- Sí, porque es segura
- A considerar la menor inmunogenicidad en pacientes con enfermedad avanzada
- Posiblemente tres dosis más eficaz que dos
- Si anti VHA IgG es negativo

Estoy fenomenal del HIV con el tratamiento, pero tengo miedo de la hepatitis A en homosexuales. ¿Tengo que hacer algo?

- Sí, por pertenecer a un grupo de riesgo de desarrollo de hepatitis A
- Lo mismo se aplica a:
  - Hepatopatía crónica
  - UDVP
  - Hemofílicos que reciben factores de coagulación
- La eficacia depende del grado de Inmunosupresión
  - Más baja con CD4 <300 células/microlitro
- La eficacia puede aumentar con tres dosis
- Evaluación de IgG anti VHA en pacientes de más de 40 años

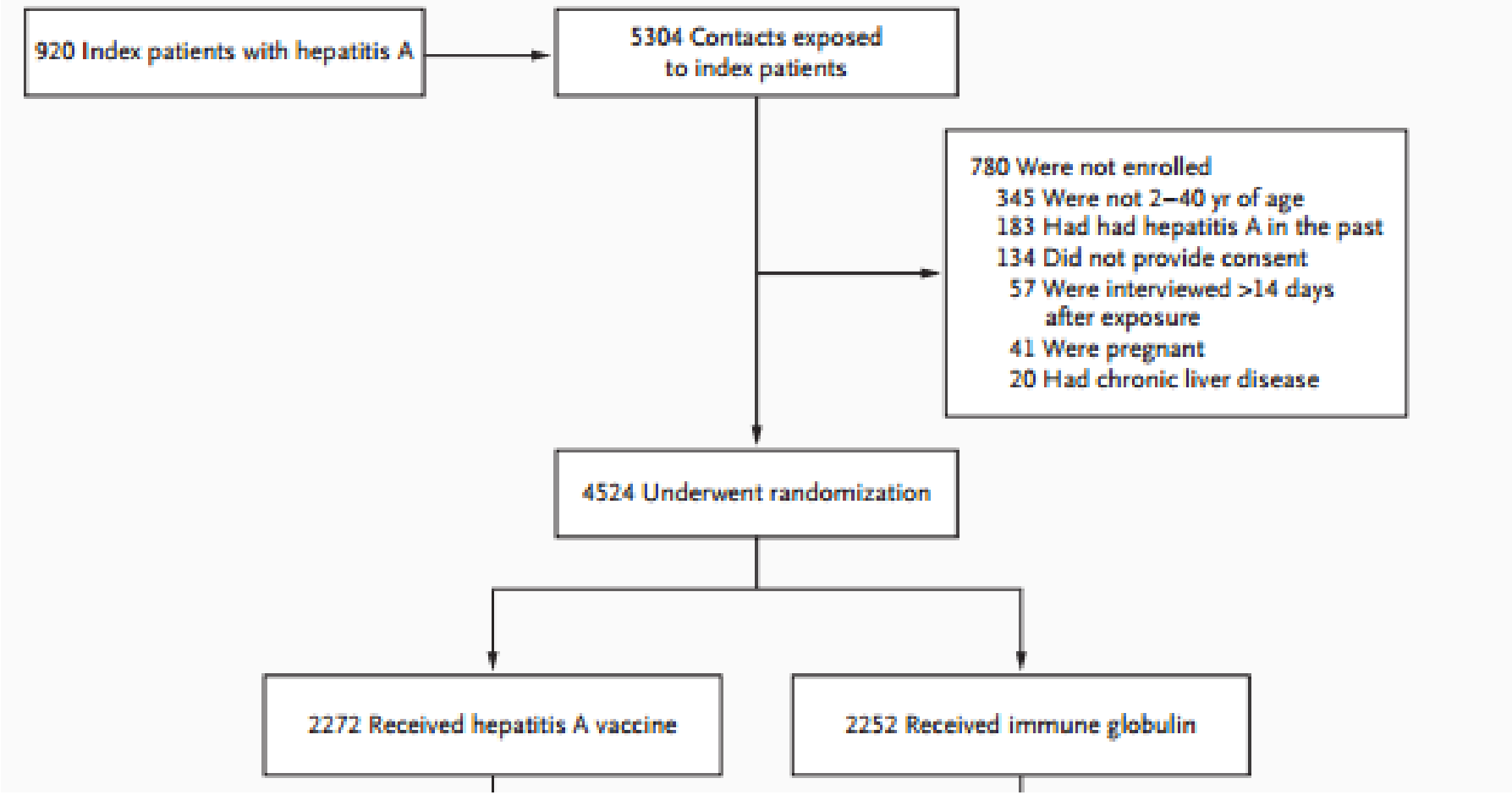
Me voy de viaje a Indonesia y no sé si estoy vacunado. ¿Qué hago?

- Inicialmente, vacunación
- La evaluación de IgG anti VHA es coste-efectiva solamente en viajeros de cierta edad de países de alta endemicidad.
- Si el viaje es muy pronto
  - Inmunoprofilaxis pasiva más vacunación

Estoy trasplantado del riñón y mi nieto ha venido de Méjico con hepatitis A. ¿Qué hago?

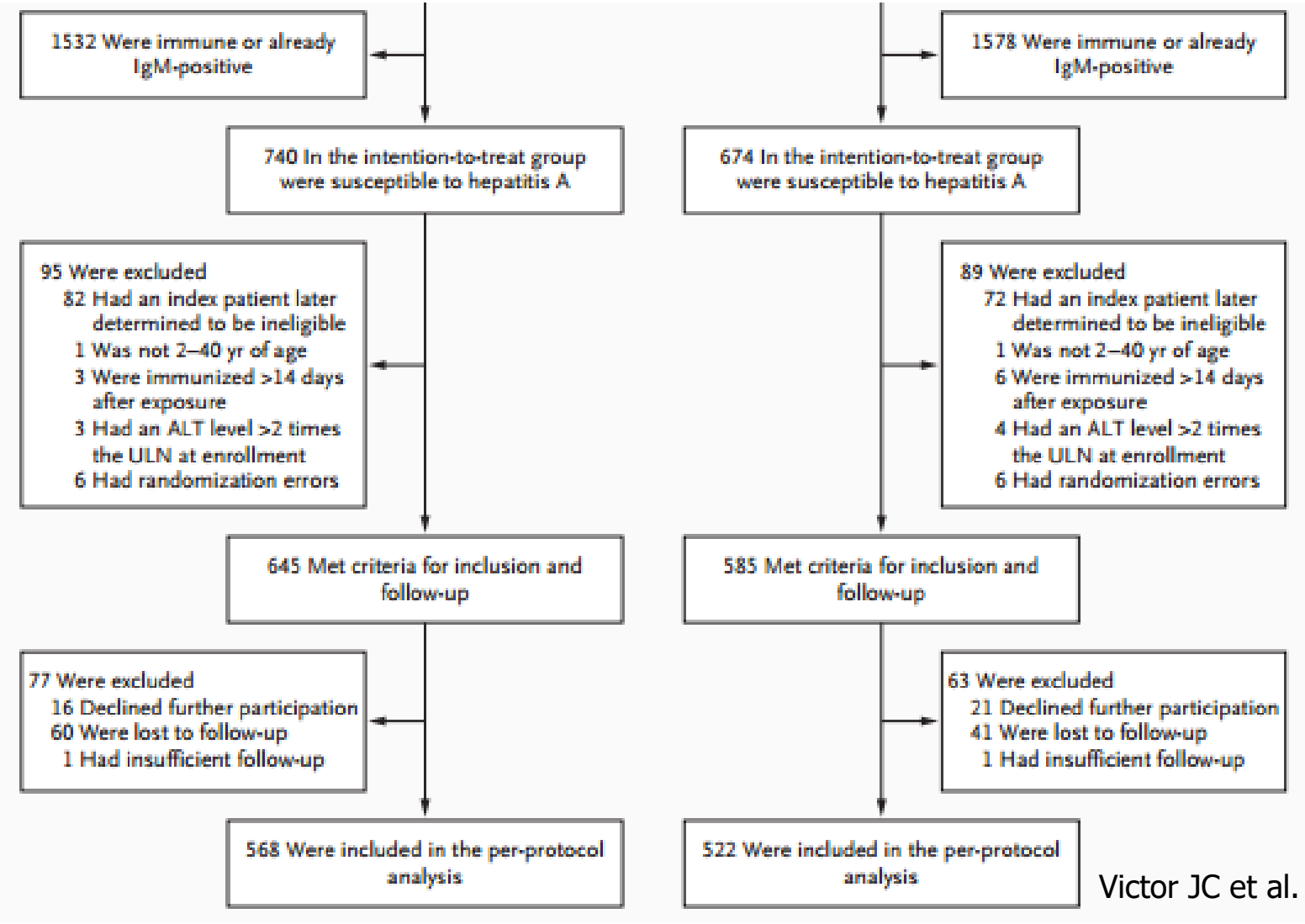
- Sin duda, estrategia de profilaxis (excepto si hay vacunación previa)
  - Edad avanzada
  - Inmunosupresión
- ¿Vacuna, gammaglobulina o ambas?

Vacunación Vs. Gammaglobulina



Victor JC et al. NEJM 2007

Vacunación Vs. Gammaglobulina



Victor JC et al. NEJM 2007

Hepatitis A Vaccine versus Immune Globulin for Postexposure Prophylaxis

John C. Victor, Ph.D., M.P.H., Arnold S. Monto, M.D., Tatiyana Y. Surdina, M.D., Saida Z. Suleimenova, M.D., Gilberto Vaughan, Ph.D., Omana V. Nainan, Ph.D.,* Michael O. Favorov, M.D., Ph.D., Harold S. Margolis, M.D., and Beth P. Bell, M.D., M.P.H.

End Points	Per-Protocol Population		Modified Intention-to-Treat Population†		Relative Risk (95% CI)	
	Vaccine Group (N=568)	Immune Globulin Group (N=522)	Vaccine Group (N=740)	Immune Globulin Group (N=674)	Per-Protocol Population	Modified Intention-to-Treat Population
	number (percent)					
Clinical						
Primary						
Any symptom plus IgM-positive and ALT ≥ twice ULN	25 (4.4)	17 (3.3)	26 (3.5)	18 (2.7)	1.35 (0.70–2.67)	1.32 (0.69–2.55)
Secondary						
Any symptom plus IgM-positive and ALT ≥ twice ULN or HAV RNA–positive on PCR‡	29 (5.1)	19 (3.6)	30 (4.1)	20 (3.0)	1.40 (0.76–2.64)	1.37 (0.75–2.54)
Jaundice plus IgM-positive and ALT ≥ twice ULN or HAV RNA–positive on PCR	18 (3.2)	12 (2.3)	19 (2.6)	12 (1.8)	1.38 (0.63–3.14)	1.44 (0.66–3.25)
Subclinical						
Asymptomatic IgM-positive and ALT ≥ twice ULN or HAV RNA–positive on PCR	20 (3.5)	16 (3.1)	26 (3.5)	18 (2.7)	1.15 (0.57–2.37)	1.32 (0.69–2.55)
Clinical plus subclinical	49 (8.6)	35 (6.7)	56 (7.6)	38 (5.6)	1.29 (0.82–2.05)	1.34 (0.87–2.08)

- *Sin duda, estrategia de profilaxis (excepto si hay vacunación previa)*
  - *Edad avanzada*
  - *Inmunosupresión*
- *¿Vacuna, gammaglobulina o ambas?*

- En niños < 12 meses, inmunocomprometidos o enfermedad hepática crónica avanzada
  - Inmunoprofilaxis pasiva (Inmunoglobulina anti VHA) dentro de las dos primeras semanas desde la exposición

Trabajo en una guardería donde hay muchos inmigrantes (hospitales)

- Vacunación
- No indicación rutinaria de profilaxis post-exposición
  - Depende de las características de la infección testigo y de la proximidad de la exposición
- Prácticas de higiene de manos

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

UAM
UNIVERSIDAD AUTONOMA
DE MADRID

Universidad
de Alcalá