

SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRIA

COMITÉ NACIONAL DE INFECTOLOGÍA

GRUPO DE TRABAJO DE HEPATOLOGÍA

Análisis sobre la necesidad de incorporación de la vacuna contra la hepatitis A en la Argentina.

Visión de la Sociedad Argentina de Pediatría, a través de sus Comités de trabajo.

El Comité Nacional de Infectología y el Grupo de trabajo de Hepatología se reunieron en la entidad matriz, para analizar la situación dentro del marco actual del país y elaborar un documento para presentar al Ministerio de Salud de la Nación. Se invitó a trabajar a representantes de los Comités de Salud Escolar, Medicina interna y Subcomisión de Epidemiología.

Tabla de Contenidos

Introducción.....	3
HEPATITIS POR VIRUS A: ASPECTOS CLÍNICOS, IMPACTO Y COSTOS.....	4
Coordinadores: Dres. Margarita Ramonet, Raúl O. Ruvinsky, Mirta Ciocca	4
BROTOS DE HEPATITIS A.....	10
Coordinadores: Dra. Carlota Russ, Dra. Miriam Bruno	10
EPIDEMIOLOGÍA	16
Coordinadores: Dra. Angela Gentile, Dr. Alejandro Ellis.....	16
BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA.....	29

Coordinacion general:

Angela Gentile
Margarita Ramonet
Alejandro Ellis

Participantes en la elaboración del documento.

Abate, Héctor (Comité de Infectología Mendoza)
Alonso, Mirta (Comité Nacional de Infectología)
Bruno Miriam (Comité Nacional de Infectología)
Califano, Gloria (Subcomisión de Epidemiología)
Cañero Velasco, Cristina (Grupo de Trabajo de Hepatología)
Casanueva Enrique (H.Niños de San Justo)
Ceballos Ana (SAP-Filial Córdoba)
Ciocca Mirta (Grupo de trabajo de Hepatología)
Cuello de Márchese, María (Comité de Infectología Salta)
Damiani Patricia (Comité de Salud Escolar)
Ellis Alejandro (Comité Nacional de Infectología)

Fernández M. C.
Ferro Amalia (Grupo de trabajo Hepatología)
Galoppo Cristina (Grupo de trabajo Hepatología)
Gentile Angela (Comité Nacional de Infectología)
Lanzotti Mariana (SAP-Filial Rosario)
Lattner, Jorge (Comité Nacional de Infectología)
Lukin Alicia (Comité de Salud Escolar)
Martín Norma N. (Comité de Salud Escolar)
Moreno, Rina (Comité Nacional de Infectología)
Nucifora, Silvia (Grupo de trabajo Hepatología)
Oporto Silvia (Comité de Salud Escolar)
Raimondo, Olga (Comité de Infectología Tucumán)
Ramonet Margarita (Grupo de trabajo de Hepatología)
Rodríguez Alassia, Pilar, (Comité de Infectología Rosario)
Rodríguez Briebcke, María Teresa (Comité Nacional de Infectología)
Russ Carlota (Comité Nacional de Infectología)
Ruvinsky Raúl (Comité Nacional de Infectología)
Sapoznikoff, Liliana (H. Nacional de Pediatría "J.P. Garrahan")
Sarkis, Claudia (Comité Nacional de Infectología)
Speranza, Ana. (H. Nacional de Pediatría "J.P. Garrahan")
Tregnaghi, Miguel (Comité de Infectología-Córdoba).
Ussher José (Grupo de trabajo de Hepatología – Córdoba)
Zlatkes, Rafael (Comité Nacional de Infectología)

Introducción

Durante la segunda mitad del siglo XX, gran parte de las mejoras en los indicadores de salud en la infancia se debieron a la provisión de agua potable, mejoramiento en la eliminación de excretas y una adecuada nutrición; además de estas medidas, se consideran también las vacunas y en menor grado los antibióticos, como las intervenciones específicas en salud más eficaces para reducir la mortalidad por enfermedades.

En este contexto, debemos recordar que junto a las medidas de higiene, fue la aplicación universal de la vacuna antipoliomielítica oral desde la década del 60, que ha logrado en poco menos de 45 años, prácticamente erradicar la enfermedad del planeta.

La hepatitis A, sigue similares patrones epidemiológicos que la poliomielitis en cuanto a su forma de contagio. Desde 1995 se ha licenciado una vacuna inactivada que previene eficazmente la enfermedad.

Los costos de la vacuna, aún están lejos de ser comparables con los costos de otras vacunas ya incluidas en los Calendarios Nacionales de diferentes países, pero en este marco debemos examinar también la relación costo/ efectividad de la vacuna en la prevención de la enfermedad.

Nosotros como pediatras, debemos intentar curar y rehabilitar las enfermedades del niño, tratando siempre de mitigar el dolor, pero nuestra principal misión es la de prevenir las enfermedades que puedan afectarlos.

Este documento resume el enfoque que la Sociedad Argentina de Pediatría, a través de su Comité Nacional de Infectología, Grupo de Trabajo de Hepatología y comités de medicina interna, epidemiología y salud escolar, pretende transmitir a todos los pediatras de nuestro país. De todos y cada uno de nosotros dependerá la salud de las futuras generaciones de argentinos.

Este documento fue presentado al ministro de Salud de la Nación, Dr. Ginés González García por la Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Pediatría el día 5 de mayo de 2004.

El Ministerio de Salud propuso: 1) enfatizar las cuestiones relacionadas con la provisión de agua segura, eliminación de excretas y las medidas epidemiológicas tendientes a evitar la propagación de la enfermedad, 2) ajustar la intervención en situaciones de brote y 3) analizar la posibilidad de vacunar regionalmente en áreas de alto riesgo.

La Sociedad Argentina de Pediatría enfatiza la importancia de la vacunación universal en la actual realidad epidemiológica del país, a pesar de que esta vacuna no forme parte del Calendario habitual de los países de la región. La Sociedad, a su vez, apoya la propuesta del Ministerio de Salud con relación a las medidas generales de prevención y considera al tercer punto de la propuesta, como un primer paso tendiente a introducir en el futuro, la vacuna al Calendario Nacional.

HEPATITIS POR VIRUS A: ASPECTOS CLÍNICOS, IMPACTO Y COSTOS.

Coordinadores: Dres. Margarita Ramonet, Raúl O. Ruvinsky, Mirta Ciocca

AGENTE: Virus de la hepatitis (HAV)

El HAV es un virus ARN no capsulado perteneciente a la familia Picornavirus. Se identificó un único serotipo, con varias cepas a partir de las cuales se elaboraron vacunas específicas inactivadas. El virus se excreta por materia fecal; identificándose a partir del periodo de incubación y en la fase sintomática temprana, se detecta hasta el periodo inicial de la ictericia. Es lábil al calor, inactivándose a 60° C, resiste al congelamiento y sobrevive hasta 1 mes en materiales desecados y hasta 1 año en medio líquido. El daño a los hepatocitos es causado por los L-T Killer que atacan las células infectadas con el virus.

CUADRO CLÍNICO

En la infancia la mayoría de los casos cursan en forma asintomática, el 70 % en los niños menores de 6 años.

Como para otras enfermedades infecciosas transmisibles, se consideran 4 períodos, que se describen a continuación, para los niños que cursan enfermedad sintomática habitual:

1. Incubación: Marca el intervalo entre la exposición al virus y el comienzo de la enfermedad clínicamente aparente. La media de duración es de alrededor de 1 mes, con un rango entre 15 y 45 días. El virus se comienza a excretar en heces 1 a 2 semanas antes del comienzo de los síntomas clínicos, es el período de mayor contagiosidad. La IgM es positiva al final de la 2° semana, expresando la infección actual.

2. Prodrómico: La duración es de 1 semana a 10 días; suele presentarse como cuadro gastrointestinal o pseudogripal. Al examen es orientadora la presencia de dolor en hipocondrio derecho, hallándose con frecuencia moderada hepatomegalia. La duración de este período es de 3 a 10 días, instalándose el periodo de estado con ictericia, coluria e hipocolia.

3. Periodo de estado o icterico: Se caracteriza por la presencia de coluria e ictericia de piel y mucosas, al comienzo poco manifiesta, con hipo o acolia. La duración total es de 2 a 3 semanas en las formas comunes, que representan la gran mayoría de los casos. Es común hallar hepatomegalia, que se registra en el 85 % de los casos, así como dolor del hipocondrio derecho, y esplenomegalia en el 5 a 15 % de los casos. Se puede acompañar de anorexia, astenia, fiebre y prurito. La acolia solo se presenta en los mayores de 6-7 años, en los niños de menor edad solo encontramos un ascenso de enzimas hepáticas en el laboratorio.

4. Convalecencia: Se recupera el estado general, en forma gradual. El 60 – 70% de los pacientes normalizan los test de función hepática en dos a tres semanas. En el 90% de los niños las pruebas de función hepática se normalizan dentro de los 3 meses, aunque hasta el 10 ó 15 % de los niños pueden presentar anormalidades bioquímicas entre 6 meses.y 1 año Los niños sintomáticos pueden cursar con o sin ictericia. Los signos y síntomas de la forma anictérica son semejantes a los de la ictericia, aunque pueden ser de menor intensidad y duración

¿CUÁLES SON LOS PARÁMETROS DE LABORATORIO QUE CONFIRMAN EL DIAGNÓSTICO DE HEPATITIS AGUDA DE ETIOLOGÍA VIRAL?

El hemograma es normal o con recuento de glóbulos blancos bajo, entre 3.000 y 4.000/ mm³ con linfocitosis relativa y presencia de grandes linfocitos atípicos, en menor porcentaje (< del 10%), que el observado en la mononucleosis infecciosa.

Salvo en la forma anictérica, la bilirrubina plasmática se incrementa; cuando se encuentra por encima de 2mg/dl, aparece la coluria relacionada con la bilirrubina conjugada y con el incremento de la bilirrubinemia se evidencia la acolia.

El hepatograma alterado es característico de esta enfermedad, expresando el incremento de las enzimas hepáticas la necrosis del hígado, aunque los niveles del incremento no siempre se correlacionan con su magnitud. Se incrementan la aspartato amino transferasa (AST) o transaminasa glutámico oxalacética (GOT), de origen mitocondrial, y en mayor grado la alanino amino transferasa (ALT) o transaminasa glutámico pirúvica (TGP). El tiempo de protrombina (TP) y otros indicadores de la coagulación solo se alteran en situaciones especiales; cuando persiste un TP muy alterado, que no se corrige con la administración de vitamina K, debe presumirse una hepatitis grave y descartarse la presencia de hepatitis fulminante.

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

El diagnóstico serológico es el que define la infección por HAV, a través de la presencia de IgM positiva. La IgM negativa y la IgG positiva, expresa una infección pasada. La IgM positiviza durante la primera semana de comienzo de la enfermedad, negativizándose entre los 3 y 6 meses de comenzada la misma. En los pacientes con formas clínicas recurrentes, bifásicas ó prolongadas la IgM puede persistir positiva hasta los 12 meses de evolución.

FORMAS ATÍPICAS

La hepatitis A es generalmente una enfermedad autolimitada. La infección confiere inmunidad de por vida. En algunos casos puede evolucionar hacia formas clínicas más prolongadas, recidivantes, o de mayor gravedad.

1. HEPATITIS COLESTÁTICA: Presenta ictericia muy marcada, con coluria manifiesta y heces acólicas. Es frecuente el prurito, el colesterol se encuentra muy elevado, igual que la fosfatasa alcalina (FA) y la gammaglutamiltranspeptidasa. Puede estar descendido el TP. La evolución es

más prolongada, mayor de 3 meses, finalizando el cuadro con recuperación sin secuelas.

2. HEPATITIS RECIDIVANTE: Reaparecen los signos y síntomas, 4 a 15 semanas después de la recuperación inicial. Puede ocurrir en el 3 a 20% de los pacientes. Se documentó eliminación fecal del virus durante la recidiva por lo cual el paciente puede contagiar. La ictericia es muy intensa, raramente el paciente presenta otro episodio luego de la recuperación y el pronóstico es generalmente favorable.

3. HEPATITIS PROLONGADA: La recuperación de la función hepática es lenta, como así también la desaparición del virus. El signo más frecuente es la persistencia de las enzimas elevadas después del 3° mes, con el paciente libre de síntomas.

4. HEPATITIS FULMINANTE: La incidencia es de 1/1000 de casos sintomáticos. Es menos frecuente que en hepatitis por virus de hepatitis B y D. Se instala un grave daño hepático con necrosis extensa, que lleva al compromiso encefálico. Se identifican 3 subgrupos:

- a) hiperaguda: comienza dentro de la 1° semana del inicio de la ictericia.
- b) aguda: comienza entre 8 y 28 días del comienzo de la ictericia.
- c) subaguda: de comienzo más tardío y mejor pronóstico.

El riesgo de evolución fatal, que ocurre en un alto porcentaje de casos (80%), está condicionado por:

- el incremento de la encefalopatía,
- disminución del tamaño del hígado
- tiempo de Protrombina (TP) menor del 40%.

Cuando el TP se prolonga más de 100" o más de 50" con bilirrubina mayor de 17,6 mg/dl, la recuperación es improbable y el único camino es el trasplante hepático. La hipertensión intracraneana, coagulación intravascular diseminada, con caída de las plaquetas, son signos de mal pronóstico.

La encefalopatía se manifiesta con: letargia, somnolencia, confusión, estupor y coma que se profundiza rápidamente.

El trasplante hepático debe contemplarse en la fase inicial de la falla hepática, mucho antes que se establezca la hipertensión intracraneal severa con signos de descerebración.

El trasplante hepático (TH) se ha ido incorporando como alternativa terapéutica al tratamiento conservador, en aquellos pacientes que demuestran una evolución desfavorable, progresando en forma implacable, sin posibilidades de sobrevivir. La decisión de realizar un TH en un paciente con hepatitis fulminante es muy compleja y debe tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- 1) ¿Es probable la recuperación espontánea del paciente?
- 2) Si no lo es. ¿Es factible el trasplante hepático?
- 3) ¿O han ocurrido complicaciones irreversibles que lo contraindican?

La evolución deseada de una HF es sin duda la recuperación espontánea, ya que una vez lograda, la mayoría de los pacientes curan en forma definitiva, y así evitamos el riesgo y gasto del TH, y la inmunosupresión de por vida. Por el contrario, la recuperación puede no ser factible, en cuyo caso, la única opción

es un TH urgente. La decisión de cuándo realizar un TH es crítica para el éxito del mismo y se apoya en el conocimiento de factores pronósticos sensibles para determinar la probabilidad de recuperación espontánea.

La hepatitis A, a diferencia de la producida por virus B y C, nunca evoluciona a la cronicidad (cirrosis) ni al cáncer hepático.

Algunos casos se han relacionado con formas autoinmunes y con aplasia de médula ósea.

HEPATITIS A EN ARGENTINA

Experiencias Nacionales:

En nuestro país, existen importantes experiencias clínicas que nos permiten entender la problemática de la hepatitis A.

1. **Hepatitis Aguda:** La experiencia del Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas, merece destacarse. Consiste en el diagnóstico y seguimiento de 4.226 pacientes pediátricos con hepatitis aguda, durante un período de 18 años. La edad media de esta población fue de 7.3 años (rango: 1-18 años), siendo el 77 % menores de 10 años y el 57 % menores de 5 años. La etiología predominante fue la infección por el virus de hepatitis A, responsable del 92 % de los casos, el 6 % fue indeterminada, obedeciendo el 2 % a infección con el virus B.
2. **Hepatitis Fulminante:** La experiencia del Hospital Posadas en hepatitis aguda, se corresponde con la amplia casuística pediátrica de 210 pacientes con HF ingresados a dos centros pediátricos, el Hospital Posadas y el Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, durante 20 años del primero y 15 años del segundo. La distribución etiológica fue la siguiente: infección con el HAV en el 61 %, indeterminada en el 32 % y el 7 % restante obedecían a hepatitis B, tóxica y autoinmune. La edad media de la población fue de 5.3 años, con un rango de 1 a 17.4 años, siendo el 87 % de los pacientes menores de 10 años de edad y el 63.5 % menores de 5 años.
3. **Trasplante Hepático:** En nuestro país, de acuerdo a una encuesta realizada en el año 2001 por la Sociedad Argentina de Trasplante que incluyó a todos los centros de trasplantes, la prevalencia de infección por HAV en la HF fue 11.2 % en 206 adultos y 58 % en 219 niños. La sobrevida sin trasplante fue de sólo 30 % en adultos y 29 % en niños, lo que refleja la gravedad de esta enfermedad en nuestro medio. Los 127 niños con HF-HAV fueron derivados de 17 provincias con el 40 % proveniente de la Provincia de Buenos Aires, ratificando que la infección por HAV en Argentina es un problema nacional más que regional. En la experiencia de más de 10 años de desarrollo del programa de trasplante hepático del Hospital Garrahan, sobre 305 trasplantes realizados en 277 pacientes, el 35 % fue por HF, siendo el 20 % del total de las indicaciones por HF por HAV.
 - Estas experiencias ponen en evidencia la potencial severidad de la hepatitis A, especialmente en niños, coincidiendo con estudios epidemiológicos que nos indican que la mortalidad aumenta en pacientes mayores de 50 años y en niños menores de 10 años.

- Es necesario realizar estudios epidemiológicos que permitan relacionar estos y otros datos de hepatitis fulminante con un denominador, a los fines de obtener las tasas de incidencia por grupo de edad de hepatitis fulminante y trasplante hepático.

Costos

- Consultas Bibliográficas:
 - Hepatitis aguda pediátrica no hospitalizada: \$1.400
 - Hepatitis aguda pediátrica hospitalizada: \$ 4.160
 - Costo por pérdida de trabajo y muerte prematura: \$ 780.000
- Hospital Garrahan:
 - Internación en Unidad de Cuidados Intermedios: \$ 650 / día
 - Internación en Unidad de Cuidados intensivos: \$ 1.500 / día
 - Evaluación pre-Trasplante Hepático: \$ 3.500
 - Trasplante Hepático por Hepatitis Fulminante: \$ 69.000

Estos son solo algunos de los costos involucrados en la atención de una hepatitis A aguda. Existen otros costos económicos y sociales nada despreciables, que vale la pena destacar:

A. Con relación al paciente:

- El periodo de control clínico, desde el momento del diagnóstico al alta.
- La atención de una hepatitis A aguda seguida en forma ambulatoria.
- Las formas clínicas colestáticas y recidivantes, de evolución mas prolongada.
- El seguimiento de pacientes trasplantados, la inmunosupresión de por vida, control seriado, las interurrencias posibles, etc.
- Los casos que requieran serología para determinar el agente causal.
- Seguimiento de por vida del paciente con hepatitis autoinmune. Existe documentación bibliográfica acerca de la responsabilidad del virus de hepatitis A como disparador de hepatitis autoinmune. Esta entidad es la causa mas frecuente de hepatitis crónica en la infancia en nuestro medio, siendo una enfermedad progresiva, con evolución a la cirrosis, requiriendo muchas veces TH.
- Los estudios de laboratorio para el diagnóstico de hepatitis (hepatograma básico, orina).
- Los años de vida perdidos, dato importante tratándose de pacientes pediátricos.

B. Con relación a la familia y comunidad:

- La administración de gamaglobulina a los contactos.
- El ausentismo escolar de los niños, y laboral de adolescentes y adultos al cuidado de los mismos.
- El traslado de los pacientes y sus familias desde diferentes lugares del país, en búsqueda de una consulta y definición diagnóstica en un centro de alta complejidad. Otros, son derivados por la gravedad del cuadro, para su internación y eventual trasplante hepático.

Debemos recordar que:

- La infección con el virus A es la etiología predominante de la Hepatitis Fulminante en niños en nuestro país.
- De acuerdo a las diferentes experiencias, coincide el neto predominio de la infección con el virus A en niños menores de 10 años tanto en hepatitis aguda como en la forma fulminante, un patrón característico de las zonas de endemicidad intermedia a alta.
- El trasplante hepático es un recurso escaso y de alto costo, aplicable solo en algunos casos.

Grupo de trabajo II.

BROTOS DE HEPATITIS A

Coordinadores: Dra. Carlota Russ, Dra. Miriam Bruno

La Hepatitis A esta producida por un virus ARN clasificado como Hepatovirus de la familia Picornaviridae.

En lo que atañe a la aparición de brotes la trasmisión es por vía fecal-oral

- Contacto de persona a persona
- Por contaminación del agua.
- Por alimentos

La incidencia de la infección por VHA en un área geográfica representa sólo un porcentaje de los casos debido a las infecciones que ocurren en forma asintomática y a la notificación deficiente. Los niños constituyen el reservorio y fuente importante de transmisión dada la mayor frecuencia de casos asintomáticos o no diagnosticados por presentar síntomas inespecíficos.

La mejoría de las condiciones sanitarias reduce la exposición al virus de la hepatitis A en la infancia aunque no se haya eliminado la circulación del virus en el ambiente.

En los jardines maternales y de infantes los brotes se reconocen, generalmente, cuando se enferma un adulto porque la infección en los niños es frecuentemente leve o asintomática y las alteraciones en las conductas de higiene en el cambio de pañales y manipuleo de alimentos contribuyen a la diseminación del virus.

Las escuelas también pueden constituir una importante fuente de transmisión para los virus entéricos. En los niños es importante tener en cuenta que los casos asintomáticos son una fuente considerable de diseminación ya que continúan concurrendo a los jardines y escuela durante todo el período infectivo de la enfermedad.

En lactantes se ha registrado una excreción más prolongada. (hasta 6 meses), dato importante a tener en cuenta para la toma de decisiones en los jardines maternales.

Es importante definir con rapidez la aparición de un brote epidemico a fin de que las medidas de control sean tomadas en forma oportuna y adecuada.

Es necesario tener en cuenta algunas definiciones:

1. Definición de caso

Caso sospechoso:

Caso que reúne la descripción clínica y epidemiológica.

Caso probable:

Caso sospechoso con transaminasas elevadas.

Caso confirmado:

Caso sospechoso confirmado por laboratorio específico (IgM anti -VHA) en pacientes agudos o convalecientes.

Caso probable con nexo epidemiológico con otro caso confirmado por laboratorio.

Caso secundario:

Es todo caso confirmado o probable de infección por virus de hepatitis A, que aparece entre los 15 y 50 días de la detección del caso primario o caso índice.

La notificación de caso es obligatoria y debería realizarse dentro de las 24 horas, al organismo correspondiente, para poder tomar las medidas necesarias dentro de los tiempos requeridos.

2. Definición de brote

Jardines maternos e infantiles (menores de 5 años): la presencia de un caso confirmado.

Escuelas: dos casos confirmados o uno confirmado y otro probable sin nexo familiar. De acuerdo a esta definición, la aparición de 2 ó más hermanos o convivientes con infección por virus de hepatitis A, no define brote en esa escuela.

Comunidad: cuando se duplica la tasa de incidencia media en el área considerada.

Metodología para el manejo de brote

1. **Definición de caso:** (ver definiciones ya mencionadas)
2. **Definición de brote:** (de acuerdo a que los casos se presenten en jardines maternos, colegios o comunidades).
3. **Búsqueda de nuevos casos:**
 - Búsqueda de casos que pasaron inadvertidos. (no deben realizarse estudios de laboratorio en forma indiscriminada)
 - Vigilancia en el hogar del enfermo a los fines de detectar nuevos casos. En un brote de fuente común, búsqueda de las personas expuestas al mismo riesgo.
4. **Definición de contacto.**
5. **Aplicación de las medidas de control:**

A. Generales:

A1. Para el paciente:

Precauciones entéricas en las primeras dos semanas de la enfermedad. Estas precauciones deben considerar los siguientes aspectos:

- Adecuada higiene personal con lavado meticuloso de manos,
- Utilización de utensilios personales.
- Adecuado manejo de la eliminación de materia fecal.

A2. Para el ambiente inmediato:

Se recomienda el lavado intensivo con agua lavandina al 1% de locales sanitarios, vajilla, prendas, ropa interior, todo material o ambiente que pueda estar en contacto con materia fecal.

A3. Para la comunidad.

- Educación sanitaria con relación a higiene personal, manipulación de alimentos y disposición final de excretas.
- Uso de agua segura, y sistemas adecuados de distribución y de eliminación de aguas servidas. Si no se dispone de agua potable clorar la misma con 2 gotas de lavandina por litro de agua.
- En la industria alimenticia se aconseja la identificación del personal susceptible (anti-VHA negativo) y su posterior vacunación.

B. Medidas específicas.

B1. Contactos personales o jardines maternos.

Contactos personales íntimos de un caso confirmado:

- grupo conviviente (familiares y no familiares)
- contactos sexuales
- usuarios de drogas

Se recomienda el uso de gammaglobulina para:

- Contactos domésticos y sexuales de los casos de hepatitis A, tan pronto como sea posible después de la exposición.
 - No se recomienda la evaluación serológica de los contactos porque agrega un costo innecesario y puede retardar la administración de la gammaglobulina.
 - No está indicado el uso de gammaglobulina más allá de las 2 semanas de la última exposición.
 - Puede aplicarse simultáneamente la vacuna junto con la gammaglobulina.
- Neonatos hijos de madres infectadas por el virus de hepatitis A
 La transmisión perinatal es rara.
 Algunos expertos aconsejan administrar gammaglobulina (0.02 ml/ kg) al lactante si los síntomas de la madre comenzaron entre 2 semanas antes y 2 semanas después del parto. Sin embargo, no se ha establecido la eficacia en esta circunstancia.
 La enfermedad grave en lactantes sanos es infrecuente. No debe suspenderse la lactancia materna.

Contactos en Jardines maternos

- En Salas de niños menores de 1 año: se recomienda la aplicación de gammaglobulina cuando se presenta uno o más casos de hepatitis A, a todos los niños del jardín que compartan el área de cambio de pañales o de preparación de biberones. (unidad epidemiológica)
- En Salas de niños de 1 año o más: se recomienda la aplicación de gammaglobulina a los niños de la misma sala más vacuna contra la hepatitis A.

Ante dificultades de adquisición de gamamglobulina no se recomienda retrasar la aplicación de vacuna contra la hepatitis A como profilaxis post exposición.

Inmunización pasiva:

El uso de la gammaglobulina debe ser prudente, recordar que una vez aplicada contraindica la utilización de vacunas a virus vivos por tres a cinco meses según la dosis administrada. En este grupo, es muy importante recordar que cuando un niño recibió gammaglobulina, no se debe administrar vacunas con agentes vivos atenuados (sarampión-rubéola-parotiditis y varicela) por 3-5 meses de acuerdo a la dosis administrada y a la vacuna que corresponda. No interfiere con la vacuna antipoliomelítica oral ni contra la fiebre amarilla. No debe administrarse IgG antes de las 2 semanas de la aplicación de la vacuna triple viral o 3 semanas de la aplicación de vacuna varicela, si se hubiese administrado dentro de dicho período debe revacunarse luego del período correspondiente.

El límite superior de edad para la administración de gammaglobulina será determinado por la autoridad sanitaria competente, de acuerdo a la situación epidemiológica del área y a los brotes previos.

En áreas donde ha habido una gran ocurrencia de casos de hepatitis A, no se aconsejaría el uso de gammaglobulina en forma rutinaria y en todos los grupos de edad, dado que gran parte de la población ya no es susceptible y tiene inmunidad natural.

El personal docente no debería recibir, dada estas consideraciones, gammaglobulina en forma rutinaria.

La gammaglobulina se administra por vía IM profunda. Posee una eficacia mayor del 85% para prevenir la infección sintomática.

La concentración máxima de anticuerpos séricos se logra 48 – 72 hs después de su administración.

Inmunoprofilaxis postexposición de la infección por Hepatitis A

Tiempo desde la exposición	Edad del paciente	Profilaxis recomendada
≤ 14 días	< 1 año	Ig 0.02 ml/kg
	≥ 1 año	Vacuna anti HAV +

		Ig 0.02 ml/kg
> 14 días	< 1 año	Ninguna profilaxis
	>= 1 año	Ninguna profilaxis *

* Se puede indicar vacuna antiHAV que lo protegerá para futuros episodios. (Criterio individual)

Los pacientes que, por su enfermedad de base (por ej.: enfermedad de Kawasaki), reciben Inmunoglobulina endovenosa a dosis altas, están protegidos para hepatitis A durante por lo menos 6 meses.

Los niños y los adultos con HAV deben ser excluidos de la institución hasta 1 semana después del comienzo de la enfermedad o hasta que se haya iniciado el programa de profilaxis con gammaglobulina, en los contactos.

Los receptores de gammaglobulina pueden regresar al jardín maternal o jardín de infantes inmediatamente después de recibir la dosis de gammaglobulina.

La **inmunización activa** se puede indicar a partir del año de edad.

Consideraciones particulares:

- Si hubiese nuevos ingresos de niños o personal durante las 6 semanas posteriores al último caso detectado, se administrará gammaglobulina a los susceptibles.
- En el caso de los docentes y personal de la institución, la utilización de gammaglobulina es controvertida, debido a la alta prevalencia de anticuerpos para hepatitis A en la población adulta en la Argentina. En condiciones ideales sería recomendable que el personal de estas instituciones conociera su estado inmunitario.

B2. Contactos en Escuelas

Se debe valorar la situación epidemiológica local:

- Si se producen casos probables y/ o confirmados con diferencias en el inicio de los síntomas entre uno y otro caso, mayor a 50 días; se extremarán los cuidados de higiene personal y ambiental. No se debe utilizar gammaglobulina ni vacuna.
- Si ocurren dos o más casos de alumnos o personal de un mismo grupo familiar que concurren a la misma escuela, sólo se vacunará al grupo familiar.
- Si ocurren dos o más casos en niños o personal no familiares que concurren a la misma escuela (dentro del mismo período de incubación), o si se detectara la propagación de la enfermedad por la ocurrencia de uno ó más casos secundarios, se evaluará si concurren al mismo turno o al mismo grado; en esos casos se vacunará todo el turno o sólo el grado respectivamente.

- Cuando ocurren 2 ó más casos en niños o personal de diferentes turnos se deberá vacunar a toda la institución.

Nota: La aplicación de gammaglobulina en escuelas frente a un brote de hepatitis A es controvertida dada la situación epidemiológica en el país.

B3. Contactos en Instituciones cerradas y hospitales

Cuando ocurre un brote en una Institución cerrada se recomienda gammaglobulina a los contactos.

En las instituciones hospitalarias se debe enfatizar las medidas generales de control cuando hay pacientes con hepatitis. En el caso de brotes se recomienda gammaglobulina y vacuna. La aplicación de vacuna antihepatitis A debe considerarse en forma individual a partir del año de edad.

B4. Manejo de brotes en la comunidad

La vacuna contra la hepatitis A genera a los 15 días de aplicada, en el 88-90 % de los casos, anticuerpos protectores. Esta respuesta vaccinal es la base para la introducción del uso de esta vacuna en el control de brotes en una comunidad. En tales situaciones no se ha demostrado la aparición de casos secundarios en personas vacunadas, mas allá de los 18 días de instrumentada la vacunación.

Ensayos de campo realizados en Estados Unidos y Eslovaquia, como así también en Alaska demostraron que la vacuna de Hepatitis A puede controlar una epidemia si se vacuna por lo menos al 70-80% de la población susceptible.

En Argentina se ha utilizado vacuna contra la hepatitis A para el manejo de brotes. En Córdoba, experiencias controladas han demostrado la eficacia del uso de vacuna para el manejo de brotes.

El Programa Nacional de Inmunizaciones, desde fines del año 2002, con base a la bibliografía existente y a las experiencias del país ha utilizado en forma operativa la vacunación para el manejo de brotes con experiencias disímiles. Cuando el brote fue detectado y notificado precozmente, la utilización de la vacuna logró resultados eficaces.

Es importante implementar una vigilancia epidemiológica intensificada a los fines de lograr una rápida detección de los casos de hepatitis A, lo que permitirá instrumentar las medidas de control en forma oportuna.

Grupo de trabajo III.
EPIDEMIOLOGÍA

Coordinadores: Dra. Angela Gentile, Dr. Alejandro Ellis.

El virus de la hepatitis A se transmite por vía fecal-oral por contacto de persona a persona o ingestión de agua o comida contaminada. La prevalencia de hepatitis A es primariamente determinada por condiciones socio-económicas, y por factores ambientales tales como la provisión de agua corriente y eliminación adecuada de excretas. En los países desarrollados, donde las tasas de incidencia son menores en la infancia y niñez, se agrega además factores tales como la ingesta de comida contaminada (brotes), permanencia en instituciones cerradas, trabajadores de la salud en ciertas áreas específicas, industria de la alimentación y trabajadores de excretas.

La infección producida por el virus de la hepatitis A sigue, habitualmente, un curso benigno, incluso asintomático en la mayoría de niños por debajo de 5 años, pero también puede desarrollar hepatitis fulminante tanto en niños como en adultos susceptibles.

La hepatitis A no lleva a la infección crónica, y el hecho que exista un solo serotipo del virus, hace que habitualmente la inmunidad sea de por vida.

1- ¿Por qué es difícil controlar Hepatitis A?

Presenta un **período de incubación** que es aproximadamente de 1 mes (15-60 días) de gran duración si se compara con otras infecciones inmunoprevenibles sujetas a erradicación tales como polio, sarampión o rubéola.

La **contagiosidad** es máxima antes de la aparición de los síntomas. (dos semanas antes de la aparición del cuadro icterico) El paciente infectado transmite el virus a los contactos desde el final del período de incubación hasta la 2° semana del período icterico.

Por otra parte la enfermedad se presenta en **forma asintomática**, especialmente en los menores de 6 años: estos niños actúan como reservorio de la enfermedad. La transmisión persona-persona se relaciona con agua, manos contaminadas, por vía principalmente fecal-oral. Teniendo en cuenta los anteriores conceptos y la forma de transmisión es fácil entender las dificultades del control de esta patología.

2 Características de las áreas de incidencia de la enfermedad.

La evaluación de la incidencia de la hepatitis A y la caracterización epidemiológica del área debe realizarse abarcando varios años para que no haya influencia de situaciones de brote.

Según la OMS las áreas de incidencia de la enfermedad se clasifican en:

Alta incidencia: los casos ocurren en los primeros años de vida cuando los niños han perdido la protección de los anticuerpos maternos. Dada esta situación, la mayoría de los casos son asintomáticos por lo que hay una endemia alta y sostenida.

Una población se considera de alta endemicidad cuando más del 80 % de los menores de 10 años presenta IgG anti HAV en suero.

En estas áreas no es habitual la aparición de brotes ya que los casos de hepatitis A ocurren tempranamente y es habitualmente asintomática.

Las familias que viven en estas áreas son de bajo nivel socioeconómico, con dificultades para acceder a la provisión de agua segura y adecuada eliminación de excretas. La Organización Mundial de la Salud-OMS considera hasta el presente, que en estas áreas la vacunación no estaría indicada.

Incidencia intermedia: en estas áreas los casos ocurren en los niños preescolares o escolares, la aparición de brotes es habitual ya que coexisten niños con regular o mal medio socioeconómico (fuentes de infección activa) con otros de mejor situación socioeconómica (generalmente susceptibles), medida esta por la posibilidad de acceder a agua segura y adecuada eliminación de excretas.

Una población se considera de endemicidad intermedia cuando se encuentra el 80 % de positividad de IgG anti HAV a los 25 años de edad.

Los brotes epidémicos, se producen cada 5 a 10 años. Situaciones que generan irregularidades en el suministro de agua y saneamiento, favorecen estos brotes. La OMS considera que en estas áreas, junto con una política de saneamiento ambiental debería considerarse la vacunación en la población infantil.

Baja incidencia los casos ocurren en niños adolescentes o adultos jóvenes que al vivir en condiciones socioeconómicas más favorables, llegan a esta edad como susceptibles.

Una población se considera de baja endemicidad cuando se encuentra más del 80 % de positividad de IgG anti HAV en los mayores de 50 años.

La aparición de brotes no es habitual ya que los casos son adecuadamente diagnosticados y controlados evitando la diseminación del virus.

La OMS considera que la política de vacunación debe estar dirigida exclusivamente a grupos de riesgo.

Para la consideración de los conceptos anteriores debe tenerse en cuenta que la tasa de ataque de la enfermedad puede ser subestimada por el subdiagnóstico y la subnotificación, en especial en los casos que cursan sin ictericia, comunes en la infancia. En EE.UU. se estima un número de casos 5 veces mayor que el informado.

En países en vías de desarrollo, donde la enfermedad es altamente endémica, las mejoras en las condiciones de vida de la población ha generado un desplazamiento de la enfermedad a niños de mayor edad, adolescentes y adultos.

En Argentina existen áreas de baja endemicidad, como Capital Federal, donde a través de estudios seroepidemiológicos en menores de 10 años, se registraron tasas del 29.4 %, alternando con zonas de endemicidad intermedia, como Rosario, y otras de alta endemicidad, por ejemplo Tucumán, donde superó el 80 % para ese grupo etario. En 1997 se efectuaron estudios en Córdoba y Capital Federal, la prevalencia global fue del 67 % con diferencias según nivel socioeconómico. En el grupo de 1 a 5 años, los niños de buen nivel socioeconómico presentaron una prevalencia de anticuerpos de alrededor del 20 %, mientras que a igual edad, la prevalencia en el grupo de mal medio fue del 42 %.

En la Ciudad de Mar del Plata, en el año 2001, se documentaron áreas de endemicidad baja de acuerdo a la condición socioeconómica y acceso a servicios.

Los datos del SINAVE muestran una tasa promedio país para el año 2003 de 72/100.000 con diferencias según área.

En resumen:

Argentina es un país de endemicidad intermedia, con grandes áreas de alta endemicidad y otras de baja endemicidad. Esta situación epidemiológica está documentada por diferentes estudios de seroprevalencia de la enfermedad en diferentes regiones del país, y corroborada por las tasas de incidencia reportadas por el SINAVE.

LA VACUNA COMO OPORTUNIDAD PARA DISMINUIR LA INCIDENCIA DE ENFERMEDAD.

Características de la vacuna

En el presente contamos con varias vacunas inactivadas, producidas a partir de virus de hepatitis A inactivados. Publicaciones basadas en millones de dosis administradas en estudios controlados, han confirmado su tolerancia y efectividad en Tailandia, Nueva York, Eslovaquia, Alaska, California, tropas de países nórdicos en Medio Oriente, con escasos efectos adversos que decrecen incluso con la administración de una segunda dosis. Según estudios de farmacocinética esta inmunidad es altamente duradera.

Hace varios años se ha señalado que la vacuna contra la hepatitis A, licenciada en el año 1995, podía lograr una excelente inmunidad (mayor al 99 % de los vacunados), al mismo tiempo que podía abortar brotes de la enfermedad cuando éstos ocurrieran en poblaciones expuestas al virus.

1.- AGENTE INMUNIZANTE

La vacunas antihepatitis A, actualmente disponibles son vacunas a virus inactivados.

Composición y características: en nuestro medio existen las siguientes vacunas disponibles para su uso:

Cepa viral HM 175: la actividad antigénica viral es referida a un enzimo-inmunoensayo (ELISA), siendo expresado en Unidades Elisa. (UE)

La cepa viral crece en células MRC-5. El material es inactivado con formalina y adsorbido con hidróxido de aluminio. Tiene 2-fenoxietanol como preservativo. Cada dosis es una solución que contiene como mínimo 720 UE (niños) o 1440 UE (adultos) de antígeno del HAV.

Cepa viral CR326: el virus es purificado del sobrenadante de los cultivos en células MRC-5. La actividad es referida en Unidades de radioinmunoensayo teniendo cada dosis 25 U, donde cada dosis contiene 400 ng de virus adsorbido en 300 µg de aluminio. No tiene preservativos.

Cepa viral GBM: esta cepa ha sido aislada de pasajes en células de riñón humano y luego en chimpancé. La vacuna se produce en células diploides humanas MRC-5. El material antigénico es inactivado con formalina y adsorbido con hidróxido de aluminio en dosis de 160 mg.

Vacuna virosómica: esta cepa ha demostrado ser efectiva también en la prevención de la enfermedad. Se considera también inactivada.

2.- CONSERVACIÓN

Se debe conservar entre 2°C y 8°C en la parte central de la heladera, la que debe tener un sistema de control de temperatura de máxima seguridad.

En estas condiciones conserva la potencia durante 2 años, desde la fecha de expedición del laboratorio productor. No debe congelarse, ni exponerse a la luz.

3.- INDICACIÓN Y EDAD PARA LA VACUNACIÓN

La decisión de aplicar la vacuna anti HAV en una población depende de las prioridades de ese país, del costo-beneficio, de la percepción de la severidad del problema y de la importancia del mismo. Todas estas consideraciones guardan estrecha relación con el estado sanitario de la población y, por lo tanto, con la endemidad de la infección.

La vacuna se utiliza actualmente con criterio individual a partir del año de edad, en individuos susceptibles.

Se ha demostrado su eficacia administrada en situación epidémica. En nuestro país hay vacuna disponible para control de brotes.

Los **grupos de riesgo** en una población de baja endemidad (buena o aceptable condición sanitaria, que no es el caso de nuestro país analizado en forma global) que deberían vacunarse son:

- 1) Viajeros a áreas endémicas (ver profilaxis preexposición)

- 2) Pacientes con enfermedad hepática crónica
Corren riesgo más elevado de hepatitis grave con la infección por HAV (existen pocos datos acerca de la eficacia protectora en estos pacientes, pero la vacuna no agrava el trastorno crónico)
- 3) Hombres homosexuales y bisexuales
- 4) Drogadictos
- 5) Riesgo ocupacional: personal de laboratorio
- 6) Personal y niños de jardines maternos
- 7) Instituciones penitenciarias: empleados, residentes
- 8) Trabajadores de salud
El personal de hospitales no suele presentar tasas de prevalencia de anticuerpos anti HAV más altas que las observadas en la comunidad; no se recomienda el uso sistemático de la vacuna.
Estaría indicado en brotes como profilaxis postexposición.
- 9) Personas que manipulan alimentos (en instituciones de salud: hospitales, centros de salud y educación, etc.)
Los brotes de transmisión alimentaria se asocian a la contaminación de alimentos no cocidos durante su preparación por parte de un individuo que manipula esos alimentos y que está infectado por el HAV.

El medio más eficaz para prevenir estos brotes consiste en la implementación de prácticas higiénicas cuidadosas durante la preparación de alimentos.

No está indicada la vacunación sistemática antihepatitis A en esta población. No obstante, las implicaciones económicas, medico-legales y de relaciones públicas de un brote de infección por HAV transmitida por alimentos procedentes de un establecimiento comercial pueden indicar que en algunas circunstancias debe considerarse el uso de la vacuna antihepatitis A.

Los factores que se deben considerar en la indicación de la vacuna incluyen:

- la naturaleza del alimento
- características demográficas
- duración media del empleo
- número de personas que manipulan los alimentos

- 10) Personal de limpieza de servicios sanitarios de instituciones de salud y educación.
- 11) Trabajadores de sistemas cloacales

12) Personas con hemofilia, especialmente los que reciben concentrados de factores tratados con solventes-detergentes, deben considerarse para la inmunización.

Es posible que las tasas de seroprevalencia en ellos sean más altas, por lo tanto, pueden considerarse las pruebas preinmunización para detectar anticuerpos anti HAV.

Se planifican estudios para determinar si la administración subcutánea de la vacuna en pacientes hemofílicos sería tan inmunogénica y segura como la vía intramuscular.

13) Personas HIV positivos

14) Huéspedes inmunocomprometidos

4.- ESQUEMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Se utiliza la vía intramuscular (región deltoidea) en niños a partir del año de vida y en adultos.

Es preferible completar el esquema con la misma marca de vacuna; sin embargo es aceptable la intercambiabilidad de las vacunas de diferentes fabricantes.

Vacunas anti hepatitis A disponibles

VACUNA	EDAD	DOSIS	ESQUEMA
• Cepa viral HM 175 *	1-18 años	720 UE **	0-6 a 12 meses
	≥ 19 años	1440 UE	0-6 a 12 meses
• Cepa viral CR326	2-17 años	25 U	0-6 a 18 meses
	≥ 18 años	50 U	0-6 a 18 meses
• Cepa viral GBM	≥1 año	80 y 160 U	0-6 a 12 meses
* Vacuna virosómica	mayor de 1 año	500 URIA	0-6 a 12 meses

* Existe una presentación combinada con vacuna de hepatitis B (ver uso simultáneo de vacunas)

** Si por disponibilidad es necesario usar la dosis de 720 UE en población ≥ a 19 años, el esquema consiste en 3 dosis, (0-1-6), las dos primeras con un intervalo de 1 mes y la tercera a los 6 meses de la primera.

Cuando se interrumpe un esquema de vacunación debe completarse con las dosis faltantes, sin interesar el tiempo transcurrido desde la última dosis.

5.- REVACUNACIÓN

Aunque la concentración de los anticuerpos declina cada año posterior a la vacunación, algunos modelos matemáticos sugieren que las concentraciones protectoras persistirían hasta 20 años. Hasta el presente no está indicada la revacunación.

6.- INMUNOGENICIDAD Y EFICACIA CLÍNICA

En estudios realizados se observó que a los 5 días de aplicada la primer dosis, se detectaron anticuerpos séricos sólo en el 4% de los vacunados; a los 15 días la vacuna induce una seroconversión (anti HAV protectores ≥ 20 mUI/ml) en el 88-93 % y al mes en el 95-99%. Luego de 30 días de la segunda dosis (administrada a los 6 meses de la primera), la inmunogenicidad asciende al 100%.

Todas las vacunas son de similar inmunogenicidad. (94-100%)

Efecto de la gammaglobulina sobre la inmunogenicidad de la vacuna:

La vacuna inactivada puede ser aplicada con gammaglobulina estándar. Si bien la respuesta de los anticuerpos puede estar levemente reducida, este efecto es dosis dependiente respecto de la gammaglobulina. Ante la necesidad de aplicar la vacuna simultáneamente debe utilizarse la gammaglobulina a la dosis mínima de 0.02 ml/ kg, aplicadas en sitio diferente.

Serología prevacunación:

La serología prevacunación (IgG anti HAV) es útil para evitar vacunaciones innecesarias.

La necesidad de la serología previa está en relación directa con la edad del individuo y con el riesgo de exposición. (condición sanitaria)

En el caso de haber padecido hepatitis A, el recibir vacuna no provoca un aumento de los efectos adversos.

Serología postvacunación:

No está indicada en inmunocompetentes debido a las altas tasas de seroconversión.

Las pruebas de anticuerpos anti HAV disponibles en el comercio pueden no detectar las concentraciones bajas, aunque protectoras, de anticuerpos inducidos por la vacuna.

7.- EFECTOS ADVERSOS

Por ser vacunas a virus inactivados, son vacunas seguras que generalmente presentan efectos adversos leves y de corta duración.

- **Locales:**

Los efectos locales se reportan en un 21% de los niños y aproximadamente en el 56% de los adultos vacunados. (dolor, tumefacción en el sitio de inyección) Son leves y de corta duración.

- **Generales:**

- La cefalea es el efecto adverso más frecuente
- Fiebre, dolor abdominal (epigastria), náuseas, vómitos y mareos en menor grado, los cuales se resuelven espontáneamente en pocos días. (1-10%)

Hallazgos de laboratorio: se informaron escasas anomalías en los exámenes de laboratorio, que incluyeron informes aislados sobre aumento de transaminasas, hiperbilirrubinemia, eosinofilia y proteinuria.

8.- CONTRAINDICACIONES

- Reacción alérgica severa posterior a una dosis previa o a componentes de la vacuna (ej. aluminio, fenoxietanol)

Precauciones

- Enfermedad aguda moderada o severa con o sin fiebre.
- Embarazo. No hay datos de seguridad en las embarazadas, pero se considera que el riesgo es bajo o nulo porque es una vacuna a virus inactivado.

9.- USO SIMULTÁNEO CON OTRAS VACUNAS

Se puede dar simultáneamente con todas las vacunas conocidas pero en diferentes sitios de aplicación. No es necesario respetar intervalos con las otras vacunas cuando no son administradas simultáneamente.

Está disponible una vacuna antihepatitis A combinada con antihepatitis B (presentación para uso pediátrico y para adultos), con una eficacia del 100% luego de la tercera dosis, para ambos componentes.

La vía de aplicación es intramuscular.

10.- INMUNOCOMPROMETIDOS

La respuesta inmune del huésped inmunocomprometido (incluido personas con infección HIV) puede ser subóptima. Se debe aplicar si es posible, en el momento del diagnóstico y previo a la inmunosupresión. De lo contrario, aplicar 1 mes después de finalizar el tratamiento inmunosupresor.

Estrategias de vacunación

Nueve años después del licenciamiento de esta vacuna, actualmente producida por varios laboratorios de envergadura en el mundo, se plantea revalorar el concepto de la indicación individual, criterio que hasta el presente tuvo la Sociedad Argentina de Pediatría. A fines del año 2003, la SAP, a través de su Comité Nacional de Infectología y Grupo de trabajo de hepatología junto con comités y subcomisiones afines, considera necesario discutir los diferentes aspectos que permitan evaluar la incorporación de esta vacuna al Calendario Nacional de Inmunizaciones.

La vacuna contra la hepatitis A ya se utiliza con criterio de vacunación universal en la infancia en Israel. En este país se han introducido 2 dosis a los 18 y 24 meses de edad en el año 1999. Se ha observado según comunicaciones del Dr. Ron Dagan, que a partir del año de la introducción de la vacuna, no solo han disminuido los casos en el grupo objeto del Programa, sino también en todos los grupos de edad incluidos adultos. Esta situación es entendible si consideramos que el niño pequeño en países de endemicidad intermedia actúa como reservorio de la enfermedad.

Muchos estados de Estados Unidos, donde la tasa de incidencia de hepatitis A es el doble que la tasa de incidencia promedio del país, siguen la recomendación de vacunar a la población infantil a partir de los 2 años de edad. En varios países de Europa ya está planteada su incorporación en un futuro cercano, de acuerdo a estudios de costo/beneficio.

En Latinoamérica, Chile y Uruguay están analizando esta problemática.

En la Argentina, la situación de debate debe considerarse como prioritaria ya no se utiliza la vacuna pero al mismo tiempo se realizan intervenciones costosas en salud para paliar los efectos de esta afección tales como trasplantes hepáticos.

En los países de muy bajos ingresos anuales per capita, tal como sucede en la mayoría de los países de África y algunos de Asia, la incorporación de esta vacuna, sería imposible desde el punto de vista económico. Cuando los ingresos son menores de U\$S 500.- anuales per capita, y por ende la inversión en salud no excede el 5% del PBI, aún no puede incorporarse esta vacuna a los calendarios nacionales.

El documento pretende responder a las preguntas que OPS-OMS plantea cuando se inicia un debate sobre la incorporación de una vacuna al Calendario Nacional:

1. Prioridad de la enfermedad y su control
2. Características de la vacuna
3. Factibilidad programática
4. Suministro de la vacuna

1- Prioridad de la enfermedad y su control

Aspectos a considerar:

- **Definición del problema:** ¿contra cual enfermedad o condición esta dirigida la vacuna?
- **Magnitud del programa** ¿Cuál es la morbimortalidad? ¿Cómo se diferencia geográficamente?
- **Las acciones de inmunización comparada a otras intervenciones:**
 - ¿Qué tan efectivas son las otras intervenciones?
 - ¿Tendría la inmunización un beneficio sustancial en comparación con otras intervenciones en salud?

No menos trascendente es lograr reunir la mayor cantidad de información sobre las consecuencias de la ausencia de vacuna antihepatitis A en el Calendario Nacional, en lo que se refiere a costos directos e indirectos de la enfermedad analizando desde las formas leves, moderadas y graves en relación al gasto en salud y gasto de la sociedad en el actual marco, hasta el costo de la enfermedad en si y sus complicaciones. Si el país encarase en forma rápida y oportuna obras de saneamiento ambiental para proveer a toda la población de agua potable y eliminación adecuada de excretas, esta discusión no presentaría la urgencia del momento.

Dado que no se vislumbran acciones en forma inmediata para todo el país, no puede considerarse comparar la vacunación versus otras intervenciones.

- **Costo efectividad:** ¿Cuál es el costo efectividad del uso de la vacuna y de la posibilidad de su provisión por los Programas Nacionales de Vacunación? Hay suficientes datos en la bibliografía internacional sobre relación costo /efectividad de la aplicación de esta vacuna en diferentes situaciones. La bibliografía que se aporta así lo señala.

No podemos olvidar tampoco en el análisis la necesaria ecuación que una vacuna debe sortear para ser incorporada al Calendario: a) que la vacuna sea eficaz (ya demostrado), que la vacuna sea efectiva (ya demostrado), que la vacuna sea eficiente (ya demostrado en países donde analizan sus relaciones costo/ efectividad antes de traducirlas en políticas) y por último y no menos importante si aunque se cumplieran estos tres requerimientos, existe la posibilidad de disponer de dicho dinero para su implementación. Es también una responsabilidad de los laboratorios productores, la disminución del costo de los biológicos para colaborar con la implementación de estas políticas en un marco de equidad.

2. Características de la vacuna

3. Suministro de la vacuna:

- **Impacto de la producción local (si la hubiera)**
- **Suministro adecuado:** costo de la vacuna, comprador. La vacuna licenciada en el año 1995 era relativamente costosa, internacionalmente se podía adquirir entre 19 y 21 U\$\$. Actualmente Argentina ha adquirido esta vacuna para situaciones de brote en poco más de 11 U\$\$ la dosis. Israel, la compra para su programa nacional en 7,47 U\$. Una mayor utilización a nivel mundial podría disminuir aún más sus costos, considerando que se trata de una vacuna inactivada y mucho más aun si esta política se discute en el marco de la OPS para los programas de inmunizaciones de Latinoamérica.
- **Asequibilidad financiera:** ¿a que precio resultará asequible la vacuna? Si consideramos el precio actual de 11 U\$\$ la dosis, para un esquema de dos dosis, tendríamos un costo de cerca de 48.000.000 \$ anuales (16.500.000 U\$)

4- Factibilidad programática

- **Impacto en el programa nacional:** ¿cuál será el impacto de la vacuna en el sistema y en su capacidad? El impacto de la introducción de esta vacuna al Calendario Nacional no es menor considerando su costo total con relación al gasto actualmente destinado a inmunizaciones. No obstante, debe considerarse que la inversión en inmunizaciones siempre es costo /efectiva observada en un plazo de pocos años, al disminuir los costos directos de la enfermedad y los costos indirectos. Argentina gasta una gran cantidad de dinero en la atención de pacientes con complicaciones de la hepatitis A - transplantes, internaciones y consultas a varios servicios de atención de salud-.Esta situación debe valorarse en el ahorro que produciría la disminución de la incidencia de la enfermedad.
- **Impacto en el sistema de distribución:** modificaciones en la distribución actual y en la infraestructura. Este es el punto que merece una especial consideración en el sentido que deberán tomarse las precauciones básicas tales como tener cámaras frigoríficas provinciales suficientes para albergar un mayor volumen de vacunas, incrementando al mismo tiempo la capacidad de los efectores en cuanto a cadena de frío: heladeras adecuadas, termómetros, capacitación del personal. En este marco se debería considerar la utilización de vacunas en frascos multidosis de menor costo – ej: la vacuna cuadruple, que actualmente es aplicada como monodosis- o bien el uso de vacunas combinadas que disminuyen las necesidades de espacio físico en las cámaras jurisdiccionales al mismo tiempo que mejoran las coberturas de vacunación.
- **Aceptación social.** La vacuna contra la hepatitis A, no sólo es aceptada por la comunidad, sino que en muchos casos es exigida. La experiencia de la Ciudad de Buenos Aires, con la introducción de la vacuna en su Programa de Inmunizaciones para huéspedes especiales y en el país para el manejo de brotes, así lo demostró en los dos últimos años. Por otra parte, es la vacuna, fuera del calendario, más recomendada por los pediatras, cuando la familia del niño tiene los medios económicos para adquirirla en el mercado privado. Este componente de aceptación es fundamental para lograr adecuadas coberturas de vacunación. En el caso de hepatitis A, se requiere al menos una cobertura del 80 % para evitar cambios epidemiológicos con el desplazamiento de la enfermedad hacia edades mayores y la consiguiente aparición de formas graves.

Compromiso político: sustentabilidad.

Para tal fin debemos considerar:

- A. Analizar el costo relativo de la introducción de la vacuna contra la hepatitis A en el contexto internacional actual.
- B. Analizar el gasto de la manera más rigurosa posible, que ha producido esta enfermedad en los últimos 10 años en la Argentina.

En el marco actual debemos considerar que toda acción que tienda a la prevención es efectiva en mediano plazo. El costo actual de la adquisición de la vacuna para el Calendario Nacional (2 dosis) es poco más que el 1,6 por mil del gasto social en Argentina, considerando valores del año 2002, y aún menor

si consideramos el año 2003. El costo de adquisición de la vacuna se verá compensado en pocos años por la disminución de la enfermedad, con la consiguiente disminución de los costos directos e indirectos de la misma. La sustentabilidad de este programa requiere compromisos de otros sectores, no solo el de Salud, involucrados en el gasto social del país. Si se toma la decisión de la incorporación de esta vacuna, es fundamental sostenerla en el tiempo.

Presentación de posibles esquemas:

1- Esquema A: dos dosis a partir del año de edad con un intervalo de seis meses entre las mismas (12 y 18 meses para la Argentina)

A favor:

- esquemas ya comprobados como efectivos (Israel)
- La primera dosis da una protección cercana al 100%, siendo la segunda útil para el mantenimiento de la inmunidad en el tiempo.
- La vacunación con la primera dosis al año de edad confiere protección grupal al actuar disminuyendo los reservorios. De hecho en Israel disminuyó la incidencia en todos los grupos de edad.
- Posibilidad de administración con las vacunas del calendario nacional: 12 meses (triple viral) y 18 meses. (refuerzos de cuádruple y Sabin)

En contra:

- Mayor costo.

2- Esquema B: una dosis única al año de edad

A favor:

- Disminución de costos.
- La segunda dosis tiene como función la persistencia de los anticuerpos. La amplia circulación del virus de la Hepatitis A facilitaría esta acción actuando como refuerzo natural.
- Amplia experiencia en el manejo de brotes en los cuales se ha utilizado sólo una dosis.

En contra:

- Esquema no utilizado en ningún país como esquema regular.
- Cuando las cohortes vacunadas sean un número importante y la circulación viral disminuya, el rol de la segunda dosis será importante.

3 Esquema C: dos dosis, aplicadas a los 12 meses y al ingreso escolar.

A favor:

- Facilidad para integrarlo a los esquemas existentes, al año de edad (triple viral) al ingreso escolar (Sabin, DPT, Triple viral, BCG)
- La primera dosis actúa otorgando inmunidad al grupo de 1 año, la segunda dosis actúa confiriendo igual inmunidad al grupo que en este momento es objeto de la mayor incidencia de la enfermedad.
- Los intervalos entre la primera y segunda dosis pueden ser de hasta cinco años, sin que esta situación disminuya la inmunogenicidad de la vacuna.

En contra:

- Esquema no incorporado en otros países.
- Mayor costo que el esquema dos.
- Los niños que en el momento que se introduzca al vacuna a Calendario tengan más de 1 año de vida, recibirán sólo la dosis de los 6 años por lo que habrá cohortes con 1 dosis o 2 dosis de vacuna, lo que dificulta la interpretación de los esquemas correctos de vacunación.

CONCLUSIONES:

1.- Las medidas más efectivas para controlar la infección por virus de la hepatitis A en la comunidad, así como también para otras enfermedades de transmisión oral-fecal, son las mejoras en las condiciones sanitarias tales como la provisión de agua potable, adecuada preparación de alimentos y eliminación de excretas.

2.- La posibilidad de la utilización de la vacuna contra la hepatitis A, puede complementar las medidas anteriormente enunciadas.

4. Nuestro país es una región de endemicidad intermedia con focos de alta endemicidad y unos pocos de baja endemicidad. En el marco de este análisis epidemiológico, se debe considerar la vacunación universal en la infancia a partir del año de edad en un esquema preferentemente de dos dosis. Debe continuarse con la política del uso de la vacuna en situaciones de brote, pero ajustando la vigilancia epidemiológica. La notificación de los casos debe realizarse en forma rápida y oportuna para permitir una adecuada intervención.

4.- El incremento del gasto social en la Argentina por la introducción de la vacuna contra la hepatitis A en el Calendario Nacional, con relación a los costos directos e indirectos de la enfermedad, hacen que esta ecuación pueda considerarse costo- efectiva.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA.

1. Arguedas MR, Heudebert GR, Fallon MB, Stinnett AA. The cost-effectiveness of hepatitis A vaccination in patients with chronic hepatitis C viral infection in the United States. *Am J Gastroenterol*. Vol. 97:2942-5; 2002.
2. Beutels P, Edmunds WJ, Antonanzas F et al. Economic evaluation of vaccination programmes: a consensus statement focusing on viral hepatitis. *Pharmacoeconomics*, Vol. 20:1-7, 2002.
3. CDC. Hepatitis A Vaccination Programs in Communities with High risk of Hepatitis A. *MMWR* 1997/ 46(26) 600-603.
4. CDC. Prevention of Hepatitis A through active or passive immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1999; 48 (RR-12): 1-33.
5. Chodick F, Lerman Y, Wood F et al. Cost-utility analysis of hepatitis A prevention among health-care workers in Israel. *J Occup Environ Med*. Vol. 44:109-15; 2002.
6. Craig AS, Sockwell DC, Schaffner W, Moore WL Jr, Skinner JT, Williams IT, Shaw FE, Shapiro CN, Bell BP. Use of hepatitis A vaccine in a community-wide outbreak of hepatitis A. *Clin Infect Dis*. 1998; 27(3): 531-5
7. D'Argenio PD, Adamo B, Cirrincione R, Gallo G. The role of vaccine in controlling hepatitis A epidemics. *Vaccine* 2003 Jun 2; 21(19-20): 2246-9.
8. Das A. An Economic Analysis of Different Strategies of Immunization Against Hepatitis A Virus in Developed Countries. *Hepatology* 1999; 29: 548-552.
9. de Juanes JR, González A, Arrazola MP et al. Cost analysis of two strategies for hepatitis A vaccination of hospital health-care personnel in an intermediate endemicity area. *Vaccine*. Vol. 19: 4130-34; 2001.
10. Debbag R, Sarkis C, Torroija C, Speranza A, Rodriguez Brieschke T. Evaluación económica de la vacunación universal de hepatitis A en niños argentinos. 33º Congreso Nacional de Pediatría. Mar del Plata, 2003.
11. Debray D, Cullufi P, Devictor D, Fabre M and O Bernard. Liver Failure in Children with Hepatitis A. *Hepatology* 1997; 26: 1018-1022.
12. Duncan M, Hirota WK, Tsuchida A. Prescreening versus empirical immunization for hepatitis A in patients with chronic liver disease: a prospective cost analysis. *Am J Gastroenterol*. Vol.97: 1590-3; 2002.
13. Fishman LN, Jonas MM and Lavine JE. Update on Viral Hepatitis in Children. *Pediatric Clinics of North America* 1996; 43: 57-73.
14. Ginsberg, GM, Slater PE, Shouval, D. Cost-benefit analysis of a nationwide infant immunization programme against hepatitis A in an area of intermediate endemicity. *Journal of Hepatology*. Vol. 34: 92-99, 2001.
15. González Aguilar P, de Wouters L, Ishida S, Martorano A, Ruttiman R. Protección contra la hepatitis A en la adolescencia: asociación de

- seroprevalencia y antecedentes clínico-epidemiológicos. Arch Arg Ped. 2003; 101: 85-92.
16. Gust ID. Epidemiological patterns of hepatitis A in different parts of the world. Vaccine 1992; 10(Suppl 1): 56-58.
 17. Jacobs J, Greenberg DP, Koff RS et al. Regional variation in the cost effectiveness of childhood hepatitis A immunization. Pediatr Infect Dis J, Vol 22: 904-14, 2003. Aach RD. "Viral Hepatitis", in: Feigin-Cherry, Textbook of Pediatr. Infect. Dis., Ed. Saunders Co, 3th Ed., Philadelphia, 1992, pp 677-96.
 18. Jacobs RJ, Koff RS, Meyerhoff AS. The cost-effectiveness of vaccination chronic hepatitis C against hepatitis A. Am J Gastroenterol. Vol. 97:427-34; 2002.
 19. Jacobs RJ, Margolis HS, Coleman PJ. The cost-effectiveness of adolescent Hepatitis A vaccination in States with the highest disease rates. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine. Vol. 154:763-70; 2000.
 20. Jacobs RJ, Meyerhoff AS. Comparative cost effectiveness of varicela, hepatitis A and pneumococcal conjugate vaccines. Prev Med. Vol.33:639-45; 2001.
 21. Katkov WN, and Dienstag JL. Hepatitis Vaccines. Gastroenterology Clinics of North America 1995; 24: 147-159.
 22. Kawai H and Feinstone SM. "Acute Viral Hepatitis", en: Mandell GL et. al. Principles and Practice of Infectious Diseases, Ed. Churchill-Livingstone, 5th Ed., 2000, pp 1279-96.
 23. Koff, RS. Hepatitis B school-based vaccination programmes in the USA: a model for hepatitis A and B. Vaccine, Vol. 18:S79-S79; 2000.
 24. Ley 629/01 del G.C.B.A. Decreto 2.808/04. Reglamentación de la incorporación de la vacuna contra la hepatitis A en el esquema de vacunación.
 25. Libro Azul de Infectología Pediátrica, 2º Ed., Sociedad Argentina de Pediatría, 2000, pp 339-47.
 26. Lopalco PL, Salleras L, Barbuti S, Gerninario MB, Buti M, Domínguez A. Vaccine, Vol.19: 470-74, 2001.
 27. Meltzer MI, Shapiro CN, Mast EE et al. The economics of vaccinating restaurant workers against hepatitis A. Vaccine. Vol. 19: 2138-45; 2001.
 28. Normas de vigilancia y Control de Hepatitis A de La Dirección de Salud Comunitaria de G.C.B.A.
 29. Report of the Committee on Infectious Diseases. Red Book. American Academy of Pediatrics. Hepatitis A. Ed 26ª 2003:309-318.
 30. Rosenthal P. Hepatitis A Vaccine. A Medical Position Paper of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 1998; 27: 111-113.
 31. Rosenthal, P. Cost-effectiveness of hepatitis A Vaccination in Children, Adolescents and Adults. Hepatology, Vol. 37, N º 1, 44-51, 2003.
 32. Rufat P, Dumouchel P, Cadranel JF. Seroprevalence of hepatitis A and cost evaluation of different vaccination strategies against hepatitis A virus in patients with chronic hepatitis C in France. Gastroenterol Clin Biol. Vol. 26: 256-60; 2002.

33. Sagliocca L, Amoroso P, Stroffolini T et al. Efficacy of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection: a randomised trial. *Lancet*, Vol. 353:1136-39; 1999.
34. Speranza AM, Fernández C, Debbag R, Bes D, Sarkis C, Torroija M, Ciocca M, Inventarza O. Fallo hepático fulminante por hepatitis A: evolución y costos. *Medicina Infantil Vol X*: 208-12, 2003.
35. Staes SC, Schlenker TL, Risk I, Cannon KG, Harriet H, Pavia AS, Shapiro CN, Bell BP. Sources of infection among persons with acute hepatitis A and no risk factors during a sustained community-wide outbreak. *Pediatrics* 2000; 106 (4): e-54.
36. Szucs T. Cost-effectiveness of hepatitis A and B vaccination programme in Germany. *Vaccine*, Vol.18: S86-89; 2000.
37. Tanaka J. Hepatitis A shifting epidemiology in Latin America. *Vaccine*, Vol.18: S57-60; 2000.
38. Teppakdee A, Tanwitoon A, Khemasuwan D et al. Cost-benefit analysis of hepatitis A vaccination in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. Vol.33: 118-27; 2002.
39. Venczel LV, Dezai MM, Vertz PD, England B, Hutin YJ, Shapiro CN, Bell BP. The role of childcare in a community-wide outbreak of Hepatitis A. *Pediatrics* 2001; 108 (5): e78.
40. WHO position paper. Hepatitis A vaccines. *Weekly Epidemiological Record*, N° 5:4; 2000.