ANN. MED. (BARC) VOL. LXX 1984 n.º 9 258

# HEPATITIS VÍRIQUES *

Malgrat que no disposem de dades fidedignes d'incidència, les hepatitis víriques constitueixen un grup de malalties de presentació freqüent al nostre país. Des de l'any 1982 es tracta de processos que cal notificar obligatòriament a l'autoritat sanitària. A Catalunya foren declarats uns 2.500 casos el 1982 i uns 1.500 l'any 1983. Aquestes dades es refereixen a totes les categories etiològiques de les hepatitis víriques i reflecteixen, només, una part dels casos que realment s'han produït. Encara que la cobertura del sistema de notificació hagi augmentat sensiblement en els darrers anys estem lluny d'haver assolit un grau d'informació suficient. A més de proporcionar-nos dades orientatives sobre la freqüència d'aquestes malalties, el sistema de notificació té la finalitat de detectar casos sospitosos que, en ser objecte d'actuació sanitària poden ser controlats efectivament. Així, la notificació dels casos d'hepatitis A pot menar a descobrir fonts de contaminació hídrica o alimentària susceptibles de correcció. El mateix pot esdevenir-se davant els casos d'hepatitis B o de no A no B, en reflectir l'ús inadequat d'injectables, de transfusions completes o d'utilització de derivats hemàtics. D'aquí la importància cabdal que tots els metges notifiquin a les autoritats sanitàries la sospita dels nous casos d'hepatitis transmissibles que vegin en la pràctica clínica.

Pel que sabem de la història natural de les hepatitis víriques, molts casos, sobretot d'hepatitis A, són poc simptomàtics i no arriben a ser diagnosticats. En general, el curs clínic d'aquestes malalties és benigne i autolimitat, malgrat calgui considerar la seva repercussió social en provocar absentisme escolar i laboral. Això no obstant, algunes hepatitis víriques poden evolucionar cap a la cronicitat i en alguns casos (s'accepta que, aproximadament un de cada 1.000) provocar la mort.

A Catalunya el nombre de morts a causa d'hepatitis transmissibles és de l'ordre de 20 per any[1].

Hem esmentat els diversos tipus d'hepatitis víriques que coneixem. Aquestes pertoquen a categories etiològiques diferents: hepatitis A, hepatitis B i hepatitis no A, no B. Les seves característiques clíniques i morfològiques són pràcticament idèntiques, però es distingeixen entre si pel seu agent causal i la manera de transmetre's. Els virus responsables de cada una d'aquestes formes d'hepatitis es comporten com antígens, i indueixen en les persones infectades una resposta immunològica amb formació d'anticossos específics (annex 1). Disposem de mètodes de laboratori que ens permeten identificar els antígens i els anticossos, associats amb els virus A i B, i per tant reconèixer les persones que estan o han estat infectades per aquests virus (annex 2), però encara no s'han identificat amb seguretat els que estan relacionats amb el virus no A no B. El fet d'haver passat una hepatitis confereix immunitat permanent enfront del virus responsable, però no evita el risc de patir una infecció per un altre virus de l'hepatitis. Això explica que hi hagi persones que hagin passat dos i fins i tot tres episodis d'hepatitis.

El virus de l'hepatitis A es transmet principalment per via fecal-oral, directament de persona a persona, per mitjà d'objectes inanimats contaminats per matèries fecals, o en forma epidèmica si hi ha hagut contaminació d'aigües o de menjars per femtes que contenen virus.

El virus de l'hepatitis B pot transmetre's a través de transfusió de sang o de derivats sanguinis, per inoculació parenteral amb instruments contaminats de sang de persones infectades, o amb el contacte de fluïds biològics, com sang, saliva, semen o fluix vaginal, de persones infectades amb les mucoses de persones susceptibles.

La determinació de les transaminases sèriques és la prova més útil, ja que la seva elevació a l'inici de la malaltia sol ser de més de deu vegades el valor normal. Els nivells de bilirubinèmia són molt variables i la protrombina pot ser normal o baixa segons hi hagi o no insuficiència hepatocel.lular. Les altres proves hepàtiques s'alteren en grau variable, però la seva determinació no és indispensable. La biòpsia hepàtica no s'ha de considerar com una prova diagnòstica en les hepatitis de curs comú, però pot indicar-se si se sospita l'evolució a la cronicitat.

Altres circumstàncies (medicaments, exposició a tòxics, insuficiència cardíaca aguda) poden donar un quadre clínic semblant o indistingible d'una hepatitis vírica. La diferenciació ha de fer-se atenent els antecedents.

El reconeixement de l'agent etiològic de l'hepatitis vírica te importància de cara al pronòstic i a l'adopció de mesures preventives específiques. Pot sospitar-se segons les dades epidemiològiques, però només pot ser establert amb seguretat mitjançant la determinació dels marcadors serològics (annex 2).

El diagnòstic de l'hepatitis A es basa en la positivitat dels anticossos de classe IgM contra el virus de l'hepatitis A, que apareixen molt precoçment i es mantenen fins diverses setmanes després de guarida la infecció.

El diagnòstic de l'hepatitis B es basa en la positivitat de l'HBsAg. Això no obstant, la troballa en el sèrum d'un malalt amb hepatitis aguda d'HBsAg no indica sempre una infecció pel VHB, especialment en grups de població amb risc elevat d'adquirir una hepatitis (drogaaddictes, personal sanitari), ja que pot tractar-se d'una hepatitis d'una altra etiologia que incideix en un portador crònic d'HBsAg. La desaparició de l'HBsAg en la fase de declinació de l'hepatitis i l'aparició ulterior d'anti-HBs confirmarà el diagnòstic d'hepatitis B.

* Grup de treball: M. Bruguera (President); J. Caballeria; J. M.ª Capdevila; R. Esteban; X. Garau; M. Gil; J. M.ª Homedes i J. Ollé. En la redacció definitiva ha col.laborat la Secció d'Anàlisi Epidemiològica del Departament de Sanitat i Seguretat Social.

(1) Es tracta de la mitjana anual que correspon al periode 1975-79. Cal comptar que s'exclouen les hepatitis que són conseqüència directa d'inmunització o de transfusió, segons el criteri de la 8ª revisió de la Classificació Internacional de Malalties de l'OMS.

El diagnòstic d'hepatitis no A no B es basa en la negativitat dels marcadors d'infecció aguda pels virus A i B, i en l'exclusió d'una infecció per altres virus que poden causar hepatitis (citomegalovirus i virus Epstein-Barr). En la pràctica clínica habitual s'ha de sospitar una infecció d'aquests darrers virus quan l'hepatitis és acompanyada de febre, adenopaties i limfocitosi.

## TRACTAMENT

En el moment actual no hi ha cap terapèutica antiviral ni farmacològica que pugui modificar el curs de l'hepatitis vírica. Tampoc no s'ha determinat de forma definitiva si l'exercici físic n'empitjora el pronòstic. De tota manera és una mesura prudent recomanar repòs durant el període simptomàtic de la malaltia, encara que l'allitament estricte i perllongat pot ser contraproduent, especialment en el vell.

Tampoc no s'ha demostrat que s'hagi de modificar la dieta del malalt. Aquesta ha de ser escollida per la seva tolerància i palatabilitat amb la finalitat de mantenir un bon estat nutricional. Es recomana l'abstenció de begudes alcohòliques durant la fase aguda, però és innecessari estendre la seva prohibició durant períodes llargs de temps.

És aconsellable limitar l'ús de medicaments, però es podrà prescriure, si cal, analgèsics del tipus de la codeïna i l'acetaminofèn, o antiemètics com metoclopramida. Els corticosteroides estan formalment contraindicats perquè afavoreixen el pas de la malaltia aguda a la cronicitat. Encara que no s'ha demostrat que siguin perjudicials és prudent interrompre els anticonceptius durant la fase aguda de la malaltia.

**Criteris d'hospitalització.** La majoria dels malalts amb hepatitis aguda poden i han de ser atesos a casa seva. L'hospitalització s'hauria de limitar als casos en què es temi que la malaltia no ha de seguir la seva evolució habitual cap a la guarició. Una reducció de l'índex de protrombina per sota el 50%, una hiperbilirubinèmia per damunt de 12 mg% o l'existència d'una malaltia de base que afavoreixi l'aparició de complicacions poden fer suggerir la conveniència d'una hospitalització. Si apareixen signes d'insuficiència hepàtica greu (flapping tremor i desorientació) la necessitat de l'hospitalització es fa imperiosa.

**Instruccions al malalt.** El malalt ha de ser informat de les vies de transmissió de la infecció i de les mesures que ha de prendre per evitar la disseminació del virus. Se l'ha d'instruir específicament de la importància de rentar-se les mans i de no compartir amb ningú els estris d'higiene personal com raspall de dents, màquina d'afeitar, pinta, tovallola i altres, i de com esterilitzar o eliminar aquells objectes que hagin estat en contacte amb sang, orina, femta o saliva.

El virus B i el virus no A no B són potencialment transmissibles per contacte sexual, tot i que els factors que determinen la disseminació per aquesta via no són ben coneguts. Conseqüentment en l'hepatitis B s'hauria de recomanar l'abstinència sexual fins a la negativització de l'HBsAg, i en l'hepatitis no A no B, en què s'ignora la duració del període d'infectivitat, s'hauria de recomanar fins a la fase de convalescència.

**Seguiment.** Un cop establert el diagnòstic d'hepatitis vírica aguda no cal prodigar els exàmens de laboratori. És innecessari repetir-los abans del mes perquè habitualment la malaltia dura més temps. Es podrà autoritzar la represa de les activitats quan el malalt s'hagi despigmentat enterament i estigui asimptomàtic. La malaltia no es podrà considerar guarida fins la normalització d'aquests enzims, però no és infreqüent que un cop acabat el període simptomàtic de la malaltia es mantingui durant un cert temps una moderada hipertransaminasèmia que no comporta necessàriament un pronòstic dolent. Si es manté durant més de sis mesos s'ha de considerar la possibilitat del pas de la malaltia a la cronicitat i la indicació eventual d'una biòpsia hepàtica.

## PORTADORS D'HBsAg

Es defineixen així aquelles persones en les que de forma asimptomàtica i en absència de signes aparents de malaltia hepàtica es detecta la presència en el sèrum d'HBsAg durant més de tres mesos.

Es calcula que el seu nombre és d'uns 200 milions en tot el món, tot i que és variable en les diferents àrees geogràfi- exposades anteriorment pels malalts amb infecció aguda, i adulta oscil.la entre l'1 i el 2%, el què en xifres absolutes representa uns 65.000 portadors.

En els països amb alta prevalença d'HBsAg (Àfrica i Àsia) l'estat de portador s'adquireix preferentment en el moment del part o en l'època perinatal com a conseqüència de la infecció a partir de les mares infectades (transmissió vertical del VHB), mentre que en les àrees geogràfiques de baixa o mitjana endemicitat, com és el nostre país, la infecció s'adquireix habitualment més tard per inoculació o per via sexual (transmissió horitzontal).

L'examen clínic demostra que els portadors asimptomàtics d'HBsAg presenten graus variables de lesió hepàtica, que van des de canvis mínims a una hepatitis crònica activa o una cirrosi. Usualment la persistència de l'HBsAg es manté durant anys i l'índex de depuració espontània és del 2-6% anual.

Els portadors d'HBsAg constitueixen un reservori del VHB i per tant una font potencial d'infecció per als seus contactes. La seva infecciositat varia d'uns als altres en relació amb factors ambientals (grau d'higiene, tipus de treball, homosexualitat masculina, drogaddicció, accés a persones amb elevat risc de ser contaminades) i del grau de replicació viral. Aquest es pot avaluar amb la determinació de l'HBeAg i del seu anticòs. La positivitat de l'HBeAg indica un major grau de contagiositat, mentre que la positivitat de l'anti-HBe indica una mínima o nul.la infecciositat.

El metge ha d'instruir els portadors d'HBsAg sobre les mesures que han d'adoptar per reduir el risc de transmetre la infecció en els seus contactes, que són similars a les exposades anteriorment pels malalts amb infecció aguda, i els ha de recomanar que informin que són portadors abans de ser sotmesos a qualsevol acte mèdic (examen o tractament odontològic, extracció de sang, guariment de ferides, etc.) i que exigeixin xeringues d'un sol ús si han de rebre injeccions. Al mateix temps ha d'avaluar la conveniència d'establir mesures de protecció als familiars que conviuen amb ell (vacunació). No cal limitar les relacions sexuals dels portadors d'HBsAg que són anti HBe positius. Si l'HBeAg és positiu es pot recomanar l'ús de preservatius i la vacunació de la seva parella si no està espontàniament immunitzada.

Per establir si hi ha o no malaltia hepàtica associada

convé determinar les transaminases, la taxa de protrombina i el proteïnograma. La mancança d'un tractament eficaç de les hepatopaties cròniques HBsAg positius justifica que en malalts asimptomàtics no s'indiquin exploracions més costoses o invasives, com és la biòpsia hepàtica. Si cal, però recomanar una abstinència alcohòlica absoluta, ja que sembla existir un efecte sinergètic entre el consum d'alcohol, fins i tot en dosis moderades, i la infecció pel VHB.

L'actuació del metge davant del portador asimptomàtic d'HBsAg ha de ser d'extrema prudència per evitar o reduir fins on sigui possible l'aparició de repercussions psicològiques importants. Encara que cal individualitzar cada cas, un control clínic i analític anual és suficient per el seu seguiment.

## IMMUNITZACIÓ PASSIVA I ACTIVA

La transferència passiva d'anticossos específics (anti VHA o anti HBs) continguts en els preparats de gammaglobulina confereix una protecció davant la infecció pels virus de l'hepatitis A i de l'hepatitis B si s'efectua precoçment després del contagi, però té la limitació que el seu efecte és transitori (menys de 4 mesos). Només pot oferir una protecció permanent la vacunació, que en el moment actual ja és possible per evitar la infecció pel VHB.

**Immunoglobulina inespecífica humana (IGI).** Els preparats de gammaglobulina convencional contenen títols elevats d'anti VHA, però títols variables, i a vegades mínims, d'anti HBs. Per aquesta raó no són útils en la profilaxi de l'hepatitis B, però si per la prevenció de l'hepatitis A. En realitat no eviten la infecció sinó que fan que aquesta cursi de manera atenuada.

Atenent que en el nostre medi gairebé la totalitat de la població adulta està immunitzada contra el virus de l'hepatitis A, la IGI només està justificada en infants que conviuen molt íntimament amb malalts amb hepatitis A i que no hagin passat prèviament la malaltia. En aquests casos s'ha d'administrar el més aviat possible, ja que passades dues setmanes del contagi la seva eficàcia disminueix i fins i tot queda anul.lada.

S'administra en dosi única de 0.02 ml/Kg (250 mg) per via IM.

**Immunoglobulina específica anti hepatitis B (IGHB).** Conté títols elevats d'anti HBs i és eficaç per evitar l'aparició d'una hepatitis B després d'una inoculació accidental (punxada o tall) amb material contaminat ò del contacte directe de les mucoses amb sang (esquitx) o amb d'altres fluïds biològics (contacte sexual) de persones infectades. El seu cost és elevat i idealment s'hauria de prescriure únicament en persones susceptibles, és a dir, aquelles que no estan infectades (HBsAg positiu) ni han passat la infecció (anti HBs negatiu).

S'ha d'administrar abans de les 48 hores del contagi, idealment dins de les primeres 6 hores, ja que l'efecte protector gairebé queda anul.lat si es dóna més tard. Es recomana una primera dosi de 5 ml per via IM, i una segona dosi al cap de quatre setmanes.

Pot prescriure's també la IGHB si hi ha hagut exposició a sang de persones de les quals s'ignora si són HBsAg positiu, però tenen alta possibilitat de ser-ho, com drogaaddictes, homosexuals masculins o subnormals atesos en institucions tancades. Si l'examen ulterior demostra que eren HBsAg negatiu no caldrà administrar la segona dosi.

**Vacuna de l'hepatitis B.** Està a punt de ser comercialitzada per Merck Sharp & Dohme i per l'Institut Pasteur. La primera conté 20 ug d'HBsAg i s'administra per via IM en tres dosis (0,1 i 6 mesos) i la segona conté 5 ug d'HBsAg i s'administra en quatre dosis (0,1,2 i 12 mesos). Està elaborada a partir de plasma de portadors crònics d'HBsAg inactivitat amb formol, i no es coneix que pugui causar efectes desfavorables en els receptors. El seu preu és elevat. Les limitacions en la preparació de vacunes fan que de moment només sigui recomanable prescriure-la a aquelles persones que sent HBsAg i anti HBs negatiu tinguin una elevada probabilitat d'infectar-se degut al seu treball (professionals sanitaris que tenen contacte amb sang i derivats, personal d'institucions tancades per a deficients mentals), estil de vida (drogaaddictes, homosexuals masculins molt promiscus, prostitutes), lloc de residència (contactes domèstics de portadors d'HBsAg) o malaltia de base (hemofílics i talassèmics).

No exerceix un efecte immediat, sinó aproximadament als tres mesos de la primera dosi. Per aquesta raó en persones amb gran risc de contraure una hepatitis B cal associar IGHB a la primera dosi de vacuna per aconseguir una profilaxi immediata i segura.

## MESURES PREVENTIVES ESPECIALS

**Gestants HbsAg positiu.** Els nadons de mares amb infecció aguda o crònica pel VHB corren el risc d'infectar-se en el moment del part i convertir-se en portadors crònics d'HBsAg. El risc és molt elevat si la mare és HBeAg positiu, però menor quan és anti HBe positiu.

En les portadores cròniques d'HBsAg que quedin embarassades convé determinar l'HBeAg i l'anti HBe al començament del tercer trimestre. En cas de positivitat de l'HBe Ag o de l'absència dels dos marcadors, s'ha d'administrar IGHB al nadó el més aviat possible, dins de les primeres 24 hores després del naixement, i mensualment durant els 6 primers mesos, a la dosi de 0.5 ml. El mateix caldrà fer en els fills de mares que tinguin una hepatitis aguda B durant el tercer trimestre.

Per evitar el risc d'infecció posterior afavorida pel contacte amb una mare portadora, seria desitjable associar la vacunació amb l'administració d'IGHB.

**Personal sanitari.** El risc del personal sanitari a contraure una hepatitis vírica està en relació amb el grau del seu contacte amb sang o amb instruments contaminats amb sang de malalts infectats. Cal organitzar sistemes de vigilància i informació en les institucions hospitalàries per aplicar mesures que redueixin el perill d'infecció (ús de guants, precaució en la manipulació de sang i instrumental, material desestimable). La vacunació contra l'hepatitis B del personal sense evidències serològiques d'infecció actual o passada que treballa en àrees de risc com són els Serveis de Nefrologia i Trasplantament renal, d'Oncologia, Laboratori, Banc de sang de Cirurgia, és molt convenient.

**Centres d'Hemodiàlisi.** La reducció de la prevalença de l'hepatitis B en aquests Centres s'aconsegueix especialment amb la separació absoluta entre els malalts infectats i els no infectats. Aquests darrers han de ser examinats periòdicament (determinació d'HBsAg) i si es descobreixen signes d'infecció pel virus de l'hepatitis B han de ser traslladats a l'àrea o zona on es dialitzen els malalts infec-

tats. En aquesta, fóra aconsellable que el personal sanitari responsable estigués immunitzat a fi d'evitar el perill de contagi. Quan la vacuna anti hepatitis B estigui a l'abast caldrà vacunar els malalts susceptibles.

**Bancs de sang.** L'exclusió sistemàtica dels donadors HBsAg positiu i la substitució dels donadors pagats per voluntaris altruistes (mesures obligades al nostre país per l'actual legislació) han reduït força la incidència d'hepatitis postranfusional. Això no obstant, la incidència d'hepatitis postransfusional no A no B és encara alta. Les mesures que s'han postulat per la prevenció d'aquest tipus d'hepatitis com és l'exclusió de donadors amb transaminases altes no han provat la seva eficàcia. Al nostre país el risc de transmetre una hepatitis postransfusional es pot avaluar en 3 de cada 100 unitats transfoses, que afecta el 13% dels receptors. Aquest risc augmenta dramàticament quan es transfonen factors de coagulació d'origen comercial.

## ANNEX 1

**Marcadors serològics d'infecció pels virus de l'hepatitis que es poden identificar amb mètodes de laboratori comercialitzats.**

| | |
|---|---|
| Anti-VHA | Anticòs contra el virus de l'hepatitis A |
| Anti-VHA IgM | Anticòs de classe IgM contra el virus de l'hepatitis A |
| HBsAg | Antigen de superfície del virus de l'hepatitis B |
| Anti-HBs | Anticòs contra l'antigen de superfície del virus de l'hepatitis B |
| Anti-HBc | Anticòs contra la nucleocàpside del virus de l'hepatitis B |
| HBeAg | Antigen e del virus de l'hepatitis B |
| Anti-HBe | Anticòs contra l'antigen e del virus de l'hepatitis B |

## ANNEX 2

**Interpretació diagnòstica dels tests per identificar marcadors sèrics dels virus de l'hepatitis.**

| | |
|---|---|
| Anti-VHA | El test detecta simultàniament anticossos de classe IgM i IgG. La seva positivitat només indica que hi ha hagut contacte amb el VHA, però no distingeix entre hepatitis aguda (anti-VHA IgM) i hepatitis A passada (anti-VHA IgG). |
| Anti-VHA IgM | Són positius en l'hepatitis aguda pel VHA. Persisteixen alguns mesos després de la fase de convalescència. Si són negatius es pot excloure una hepatitis A. |
| HBsAg | Indica infecció pel VHB. És positiu en les hepatitis agudes i cròniques per aquest virus i en els portadors sans. La seva negativitat fa improbable una hepatitis B. |
| Anti-HBs | Són negatius en els malalts amb infecció activa pel VHB i en les persones que no han tingut contacte amb aquest virus. Apareixen setmanes després d'haver-se guarit d'una hepatitis B (sempre associats amb anti-HBC) o després de la vacunació (mai amb anti-HBc). |
| Anti-HBc | Indiquen que hi ha hagut contacte amb el VHB. Són positius en els malalts aguts o crònics infectats (associats a HBsAg i ocasionalment sols), en la fase de convalescència d'una hepatitis B (sense HBsAg ni anti-HBs) i després d'haver passat una hepatitis B (associat a anti-HBs, però ocasionalment sol). |
| HBeAg | És positiu en malalts aguts o crònics amb HBsAg en el sèrum quan hi ha replicació viral activa. Indica infecciositat de la sang i presència de virus complets. |
| Anti-HBe | Apareix quan es negativitza l'HBeAg. Són positius en les persones amb HBsAg que tenen una mínima o nul.la replicació viral. Indica un grau baix de contagiositat. |

## ANNEX 3

**Ordre de prioritat en la vacunació contra l'hepatitis B.**

**Prioritat màxima:**

1. Personal sanitari amb alt risc d'infecció: Metges, sanitaris, auxiliars i tècnics dels sèrveis quirúrgics, d'hemodiàlisi i medicina intensiva, dels laboratoris i dels Bancs de Sang.
2. Dentistes.
3. Malalts que estan o han d'entrar en programa d'hemodiàlisi periòdica.
4. Malalts hemofílics i talassèmics que reben sang o hemoderivats de manera regular.
5. Nadons de mares HBsAg positiu.

**Prioritat no urgent:** (No s'haurien d'incloure en un programa de vacunació fins haver vacunat els membres dels grups anteriors, fins que no es pugui disposar lliurement de vacunes).

1. Deficients mentals i personal anador en institucions tancades on s'hagi comprovat una alta incidència d'hepatitis B.
2. Cònjuges de portadors crònics d'HBsAg.
3. Drogaaddictes que utilitzen la via intravenosa.
4. Homosexuals masculins promiscus.
5. Presos i sentenciats a penes d'empresonament.

*Ann Med (Barc), 1984, 70: 258-261*