

# Epidemiología, clínica y evolución de la hepatitis viral en la infancia

## (Epidemiology, clinic and evolution of viral hepatitis in childhood)

C. Baselga Asensio, A. Tosao Sánchez, G. Oliván Gonzalvo y M. Gracia Casanova

*Area de Pediatría. Sección de Infecciosos.  
Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa".  
Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza*

### RESUMEN

Se estudian y aportan datos epidemiológicos de 153 pacientes pediátricos afectados de hepatitis viral, diagnosticados e ingresados en el Area de Pediatría (Sección de Infecciosos) durante el período 1977-1987, ambos inclusive. Ciento treinta y cuatro (87,6 %) pacientes fueron hepatitis A (HAV); diez (6,5 %), hepatitis B (HBV); cuatro (2,6 %), hepatitis por virus de Epstein Barr (HEB); uno (0,7 %), hepatitis por citomegalovirus (HCMV), y cuatro (2,6 %), hepatitis noAnoB (HnAnB). En el período de estado de la enfermedad no existieron diferencias clínico-analíticas entre los distintos tipos de hepatitis, excepto para las formas fulminantes de HBV. Todos los pacientes afectados de HAV, HEB y HCMV tuvieron una evolución favorable. De los afectados de HBV, dos fallecieron de forma fulminante y cuatro evolucionaron a la cronicidad, dos a la forma persistente y dos a la activa. De los afectados de HnAnB, uno evolucionó a la forma crónica persistente.

### PALABRAS CLAVE

Hepatitis viral, infancia, epidemiología.

### SUMMARY

We studied the epidemiologic findings of 153 children affected by viral hepatitis diagnosed at the Pediatric Area between 1977 and 1987 (both included). 134 (87,6 %) patients were hepatitis A (HAV); 10 (6,5 %), hepatitis B (HBV); 4 (2,6 %), hepatitis produced by Epstein-Barr virus (HEB); 1 (0,7 %), hepatitis by citomegalovirus (HCMV), and 4 (2,6 %), hepatitis noAnoB (HnAnB). During the illness there were no clinic-analytic differences among the different types of hepatitis except for the HBV fulminant form. All the patients affected by HAV, HEB and HCMV had a satisfactory evolution. Those who were affected by HBV, 2 died by fulminant form, 4 evolved cronically, 2 to the persistent form and 2 to the active form. Those affected by HnAnb, one evolved cronically to the persistent form.

### KEY WORDS

Viral hepatitis, childhood, epidemiology.

### Introducción

La hepatitis vírica es un cuadro clínico descrito desde la antigüedad, producida por distintos agentes virales. Aunque el término de hepatitis vírica suele aplicarse más restrictivamente a la enfermedad causada por los virus A, B y noAnoB, existen las formas ocasionadas por otros virus: Epstein-Barr, citomegalovirus, cock-sakie, fiebre amarilla, etcétera. Recientemente, se ha identificado un nuevo agente, denominado delta, causante de hepatitis en el hombre<sup>1</sup>. Las formas A, B y delta se diagnostican por marcadores serológicos y la noAnoB por exclusión<sup>2</sup>. La forma noAnoB sigue resistiéndose al intento de los investigadores por descubrir el agente etiológico; sin embargo, todos parecen estar de acuerdo en considerarlo íntimamente relacionado con unas partículas tubulares citoplasmáticas detectadas en biopsias hepáticas de pacientes o chimpancés infectados<sup>3</sup>.

El objetivo del trabajo es analizar una serie de parámetros epidemiológicos, clínicos, analíticos y evolutivos, recogidos en aquellos pacientes afectados de hepatitis viral que han sido ingresados en nuestra Sección de Infecciosos.

### Material y métodos

Se estudian 153 pacientes, 78 niños y 75 niñas, de edades comprendidas entre 3 y 14 años, diagnosticados de hepatitis viral e ingresados en la Sección de Infecciosos del Area de Pediatría del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza durante el período comprendido entre 1977-1987, ambos inclusive. No se incluyen los asistidos en el Servicio de Neonatología ni en Policlínicas. En todos los pacientes se aplicó el mismo protocolo epidemiológico, clínico y analítico.

Desde el punto de vista epidemiológico se valoró: tipo de hepatitis, edad, sexo, ambiente epidémico familiar y extrafa-

\* Correspondencia: Dr. C. Baselga Asensio. Area Pediatría. Sección Infecciosos Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Avda. San Juan Bosco, 15. Zaragoza 50009

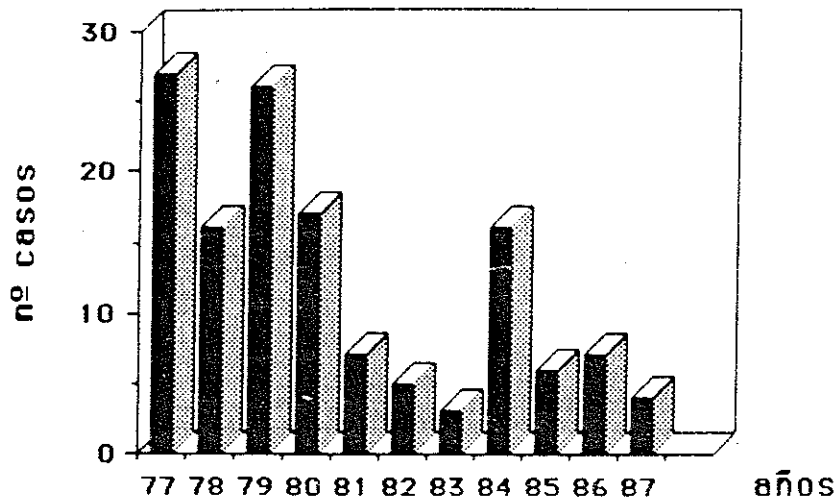


Figura 1. — Distribución anual de la hepatitis A.

miliar, antecedente transfusional/medicación parenteral, distribución anual, por estaciones y status socioeconómico (test de Graffar).

Clínicamente se analizaron los síntomas y signos en la fase de pródomos y de estado, así como la duración y evolución de la enfermedad.

Como datos analíticos se determinaron los siguientes parámetros: hemoglobina, hematocrito, recuento y fórmula leucocitaria, plaquetas, tiempo de protrombina, fibrinógeno, enzimas hepáticos (transaminasa glutámico oxalacética (GOT), transaminasa glutámico pirúvica (GPT), gammaglutamiltranspeptidasa (GGT), lactatodeshidrogenasa (LDH), leucinaminopeptidasa (LAP), fosfatasa alcalina (AP), bilirrubina total y sus fracciones e inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM). Los enzimas hepáticos e inmunoglobulinas se determinaron en el momento del ingreso y a los quince y treinta días.

En todos los pacientes se excluyeron otras causas de daño hepático (drogas, alcohol) o existencia previa de enfermedad hepática crónica. El diagnóstico se ha realizado mediante la determinación de marcadores serológicos para la hepatitis A y B y la determinación de anticuerpos antiviral frente a Epstein Barr, citomegalovirus, herpes virus y enterovirus. Se ha diagnosticado de hepatitis noAnoB cuando se han excluido las enfermedades anteriormente mencionadas.

**Resultados**

De los 153 pacientes, 134 (87,6 %) fueron diagnosticados de hepatitis A (HAV); diez (6,5 %), de hepatitis B (HBV);

cuatro (2,6 %), de hepatitis noAnoB (HnAnB); cuatro (2,6 %), de hepatitis por virus de Epstein-Barr (HEB), y uno (0,7 %), de hepatitis por citomegalovirus (HCMV).

De los 134 pacientes con HAV, 69 fueron niños y 65 niñas, no existiendo diferencias entre sexos. La edad media de los pacientes fue de  $8,8 \pm 3,5$  años (rango: 3-14 años), con un pico de máxima incidencia en el período escolar comprendido entre los 7 y 12 años (87 casos). Respecto a la distribución anual, existió mayor incidencia de ingresos hospitalarios hasta el año 1980, con una significativa disminución en los últimos años de estudio (figura 1). La HAV se dio en todas las estaciones del año, con un predominio en otoño (43 % de los casos). Valorando el ambiente epidémico, en el 58 % de los pacientes no existió o no hubo conocimiento de antecedentes previo de contacto con otros enfermos; en el 24 % el contacto fue en el medio familiar; el 10 % en el colegio y el 8 % en la vecindad. El status socioeconómico de las familias de los pacientes se encontró en el nivel medio-bajo (85 %), valorado mediante el test de Graffar. El 75 % de los niños no habían recibido tratamiento previo durante la fase prodrómica o éste había sido sintomático, destacando un 25 % que habían recibido tratamiento antibiótico.

En tabla 1 se muestran los resultados de algunos parámetros analíticos. En el 8 % de los pacientes se detectó anemia normocrómica y en el 40 % leucopenia. El estudio enzimático mostró signos de necrosis celular, fundamentalmente con elevación de GOT y GPT y síndrome

colestático con elevación de GGT, AP, LAP y bilirrubina total a expensas fundamentalmente de la directa. De los factores de coagulación, el tiempo de protrombina estaba alargado por encima de doce segundos en el 15 %, de los cuales la mitad precisaron tratamiento con vitamina K. El fibrinógeno no se modificó y en el 42 % existió una trombocitosis reactiva. La situación inmunitaria de los pacientes (91 %) mostró una hipergammaglobulinemia policlonal con aumento de IgG, IgA y, sobre todo, de IgM. En el 65 % de los pacientes las transaminasas, bilirrubina e inmunoglobulina sufrieron un descenso paulatino hasta la normalización a los treinta días, y en el 97 % antes de los tres meses, tiempo que tarda en remitir la sintomatología.

De los diez pacientes con HBV, seis fueron niños y cuatro niñas. La edad media fue de  $7,8 \pm 3,2$  años. Respecto a la distribución anual, existió mayor incidencia en los últimos años. No hubo predominio estacional. Valorando el ambiente epidémico, en todos los pacientes la infección estuvo relacionada fundamentalmente con el contagio familiar (padres portadores) y en ninguno existió el antecedente transfusional/parenteral. El status socioeconómico de las familias de los pacientes se encontró en el nivel bajo (90 %), valorado mediante el test de Graffar. Los síntomas/signos prodrómicos y de estado de la enfermedad, así como los parámetros analíticos al ingreso no se diferenciaron estadísticamente de los que presentaron los pacientes afectados de HAV.

Los cuatro pacientes con HnAnB mostraron similares características epidemiológicas que los pacientes afectados de HBV, siendo clínica y analíticamente indistinguibles de la HAV y HBV.

Los cinco pacientes afectados de HEB y HCMV se comportaron clínica y analíticamente igual que los otros tipos de hepatitis y evolutivamente como la HAV.

La duración y evolución de la enfermedad en los diferentes tipos de hepatitis viral se expone en tablas 3 y 4, respectivamente. En el 97 % de los pacientes con HAV, los enzimas de necrosis hepática se normalizaron antes de los tres meses y, en un caso, las cifras persistieron por encima de los seis meses (se normalizaron al año de evolución). De los diez niños con HBV, dos fallecieron al debutar como hepatitis fulminante; cuatro evolucionaron hacia la cronicidad; dos a la forma crónica persistente, y dos

**TABLA 1**  
**SINTOMAS Y SIGNOS PRODROMICOS Y CLINICOS DE LA HEPATITIS A**

PRODROMICOS	
Anorexia	127 (95 %)
Vómitos	94 (70 %)
Abdominalgia	92 (70 %)
Astenia	86 (64 %)
Fiebre	71 (53 %)
Náuseas	41 (31 %)
Cefalea	27 (20 %)
Síntomas catarrales	20 (15 %)
Pérdida de peso	11 ( 8 %)
CLINICOS	
Ictericia	127 (95 %)
Coluria	121 (90 %)
Hepatomegalia	112 (83 %)
Anorexia	112 (83 %)
Astenia	91 (68 %)
Dolor abdominal	87 (65 %)
Acolia	83 (62 %)
Lengua saburral	79 (59 %)
Fiebre	66 (49 %)
Vómitos	60 (45 %)
Cefalea	38 (28 %)
Náuseas	34 (25 %)
Palidez	20 (15 %)
Esplenomegalia	19 (14 %)
Diarrea	17 (12 %)

**TABLA 2**  
**PARAMETROS ANALITICOS DE LA HEPATITIS (media ± D. S.)**

PARAMETROS	INGRESO	15 DIAS	30 DIAS
GOT (mU/ml)	870 ± 463	92 ± 65	57 ± 23
GPT (mU/ml)	1466 ± 858	576 ± 206	72 ± 41
GGT (mU/ml)	112 ± 89	48 ± 36	36 ± 26
LAP (mU/ml)	40 ± 25	23 ± 12	21 ± 11,5
LDH (mU/ml)	684 ± 157	324 ± 91	244 ± 80
Bilirrubina total (mg/dl)	4,5 ± 2,5	1,5 ± 1,2	0,9 ± 0,7
Bilirrubina directa (mg/dl)	2,6 ± 1,7	1,1 ± 0,9	0,9 ± 0,8
IgG (mg/100 ml)	1377 ± 408	1611 ± 384	1216 ± 402
IgM (mg/100 ml)	777 ± 263	428 ± 90	223 ± 119
IgA (mg/100 ml)	183 ± 192	180 ± 51	151 ± 88

**TABLA 3**  
**DURACION DE LA ENFERMEDAD EN LOS DIFERENTES TIPOS DE HEPATITIS**

TIPO HEPATITIS	1 m	1-2 m	2-3 m	3-4 m	4-5 m	5-6 m	6 m	TOTAL
Virus A	61	52	17	2	1	—	1	134
Virus B	2 *	—	2	1	1	—	4	10
Virus noAnoB	—	1	2	—	—	—	1	4
Epstein Barr	1	3	—	—	—	—	—	4
Citomegalovirus	—	—	1	—	—	—	—	1

m: meses  
\* Forma fulminante

a la crónica activa. De los cuatro pacientes con HnAnB, uno evolucionó hacia hepatitis crónica persistente. Ninguno de los pacientes afectados de HEB y HCMV evolucionó a la cronicidad.

**Discusión**

Cuando en nuestro medio la patología infecciosa pediátrica disminuye de forma considerable, especialmente aquellas enfermedades que hace pocos años eran de auténtica preocupación, la hepatitis sigue provocando múltiples casos. Las epidemias de HAV, tan frecuentes en los años 50 y 60, son ahora menos comunes, pero el virus permanece endémico y sigue afectando a una amplia población, sobre todo en las clases y lugares de inferior nivel socioeconómico, aunque la mayoría no refieran sintomatología por padecer una infección subclínica 4,5. Se conocen pocos datos de la prevalencia del virus A en niños españoles 6. Recientemente, Ruiz Moreno et al. 7, analizando una población infantil homogénea de Madrid, detectaron anticuerpos frente al virus A en el 15,6 %, con una relación lineal de incremento con la edad.

**TABLA 4**  
**EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD EN LOS DIFERENTES TIPOS DE HEPATITIS**

EVOLUCION	A (n = 134)	B (n = 10)	NoAnoB (n = 4)	EB (n = 4)	CMV (n = 1)	TOTAL (n = 153)
<b>CURACION</b>						
H. aguda	133	4	3	4	1	145 (93 %)
<b>CRONICIDAD</b>						
H. crónica persistente	19	2	1	—	—	4 ( 3 %)
H. crónica activa	—	2	—	—	—	2 ( 2 %)
<b>EXITUS</b>						
H. fulminante	—	2	—	—	—	2 ( 2 %)

H: hepatitis

La HAV es una enfermedad benigna en la casi totalidad de los casos, aunque se han observado formas severas con trastornos prolongados de la hemostasia y formas fulminantes, con una frecuencia de 0,5-1 por mil, pero nunca veremos formas crónicas producidas por este virus. Generalmente es asintomática en el niño menor de 2 años, al contrario de

lo que ocurre en el adulto, en el que provoca sintomatología en el 75 % 8-10. En nuestra serie, la edad de presentación es superior a los 3 años y la evolución satisfactoria en todos los casos, excepto en uno, en el que la enfermedad se prolongó durante más de seis meses. El hecho de no encontrar la función hepática normalizada pasado ese período

indica que no se trata sólo de una hepatitis por este virus, sino que ha podido haber otra infección vírica o una enfermedad hepática de base<sup>11</sup>. Este paciente, al que no se realizó biopsia hepática, curó a los doce meses de iniciado el proceso y los controles posteriores fueron de absoluta normalidad. La importancia que representa el carácter epidémico de la HAV se demuestra con ese 42 % de niños en los que se objetivó el antecedente de contacto directo con el virus de la hepatitis; en el resto, es probable que el contagio se produjera a través del agua o alimentos contaminados, puesto que su mecanismo de transmisión principal es la vía oral-fecal<sup>12</sup>.

La infección por el virus B constituye un problema de salud mundial<sup>4</sup>. Las principales fuentes de infección son los portadores crónicos asintomáticos del HBsAg y los pacientes con hepatitis aguda asintomática. El antígeno de la HBV se ha detectado en muchos fluidos corporales, tales como sangre, orina, saliva, sudor, lesiones impetiginosas, leche y semen. También se ha encontrado en artrópodos hematófagos como mosquitos y chinches. Los mecanismos más frecuentes de transmisión son el vertical (madre-hijo), el transfusional/parenteral y el contacto físico íntimo. El contacto con el virus B, además de causar formas inaparentes y estados de portador crónico, da lugar a hepatitis agudas sintomáticas y formas fulminantes, y en un número no desdeñable de casos pueden progresar hacia la forma crónica y originar enfermedad hepática severa (cirrosis) o hepatocarcinoma<sup>13,14</sup>. Las formas crónicas son generalmente asintomáticas, correspondiendo en la mayoría de las ocasiones a las crónicas persistentes que suelen tener un buen pronóstico. De nuestros diez casos, cuatro evolucionaron hacia la cronicidad, dos de ellos hacia la forma crónica persistente y dos hacia la forma crónica activa. El hecho tiene importancia y permite juzgar con mucho respeto el pronóstico que se presenta ante toda infección de HBV. Aproximadamente la relación de casos de HBV respecto de la HAV es de un 20 %<sup>15</sup>. Nuestro escaso porcentaje (7,5 %) está producido por la ausencia del grupo de recién nacidos infectados por transmisión materno-fetal.

Los estudios de prevalencia del virus B en la población infantil española son

escasos. En el estudio de Ruiz Moreno et. al<sup>7</sup> se detectó la presencia de cualquier marcador del virus B en el 6,6 % de la población estudiada y el 1,4 % eran portadores del HBsAg, con una relación lineal de disminución con la edad. El análisis de los antecedentes epidemiológicos permitió comprobar una relación significativa entre el número de niños con marcadores del virus B y el nivel cultural de sus padres, siendo la frecuencia mucho mayor en los hijos de analfabetos. No se observó vinculación entre el número de niños con marcadores del virus B e historia previa de uso de inyectables, venopunciones, intervenciones quirúrgicas o transfusiones. El estudio de los hermanos de niños con HBsAg comprobó que en éstos existía un mayor porcentaje de marcadores del virus B y portadores del HBsAg que en la población general. De estos datos se deduce que la infección por el virus B es preferentemente asintomática en la infancia, y relacionada fundamentalmente con el contagio familiar, lo que alerta sobre la necesidad de determinar el HBsAg en las embarazadas y familiares de primer grado portadores, para vacunar a los susceptibles de contagio<sup>7,16</sup>.

El mecanismo de transmisión del virus de la HnAnB es similar al de la HBV. Está demostrado que la HnAnB evoluciona frecuentemente a la cronicidad y cirrosis en una proporción que oscila entre el 20-67 % de los casos<sup>3,4,17</sup>. De nuestros cuatro casos, uno evolucionó hacia la forma crónica persistente.

En nuestra serie, la práctica totalidad de niños estudiados en los diferentes tipos de hepatitis presentan similares alteraciones clínicas y analíticas en la fase de estado (a excepción de las formas fulminantes) y solamente la valoración de los determinantes antigénicos y de los anticuerpos séricos específicos han permitido diferenciarlas. Las alteraciones bioquímicas que se prolongan por encima de los seis meses nos permite hablar de cronicidad, y el estudio de la biopsia hepática de su persistencia o actividad.

## BIBLIOGRAFIA

1. Maggiore, GL. L'agent delta et son interet dans la pathologie hepatique de l'enfant. Arch Franc Pediatr 1986; 43: 55-9.

2. Lapeña L, Olmos A, Del Olmo J. Situación actual de los marcadores serológicos de los virus A, B y delta de la hepatitis. Rev Esp Med Nuclear 1986; 5: 29-37.

3. Dienst JL. Non A non B hepatitis. Experimental transmission, purative virus agents and marker and prevention. Gastroenterology 1983; 85: 743-68.

4. World Health Organization. Progress in the control of viral hepatitis: Memorandum from a who Meeting. Bulletin of the World Health Organization 1988; 66 (4): 443-455.

5. Temboury MC, Jara P, Mellado MJ, Díaz MC, Vázquez C, García A. Aspectos pediátrico-sociales de las hepatitis virales agudas y crónicas en la infancia. An Esp Pediatr 1986; 25: 177-82.

6. Carreño V, González-Alonso R, Porres JC, Ortiz F, Martín F, Hernández C. Prevalencia de anti-HAV en la población española. Rev Esp Enf Ap Digest 1985; 64: 187-90.

7. Ruiz Moreno M, García J, Carreño V, et al. Prevalencia de hepatitis por virus A, B y D en niños. An Esp Pediatr 1988; 29: 357-62.

8. Rakela J, Redeker AG, Edwards VA, Decker R, Overby LR, Mosley JW. Hepatitis A virus infection in fulminant hepatitis and chronic active hepatitis. Gastroenterology 1978; 74: 879-81.

9. Porres JC, Carreño V, Hernández C. Estudio prospectivo de hepatitis agudas por virus A, B y no A no B: diferencias epidemiológicas y clínicas. Rev Clin Esp 1984; 174: 31-34.

10. De la Cruz E, Bolaños R. Hepatitis viral aguda en el niño. Revisión a propósito de 106 observaciones. Arch Pediatr 1988; 39: 223-32.

11. Barcena R, Fernández JJ, Boixeda A. Hepatitis vírica aguda tipo A: clínica y evolución en adolescentes y adultos en nuestro medio. Rev Esp Enf Ap Digest 1985; 67: 316-20.

12. Couiepis AG, Locarmini SA, Lehmann S, Gust I. Detection of hepatitis A virus in the feces of patients with naturally acquired infections. J Infect Dis 1980; 141: 151-56.

13. Codoñer P, Brines J, García A, Martínez C, Scotto J. Estudio de ciertos factores que pueden influir en la persistencia del virus de la hepatitis B. Arch Pediatr 1986; 37: 305-13.

14. Beasley RP. Hepatitis B virus as the etiologic agent in hepatocellular carcinoma. Epidemiologic considerations. Hepatology 1982; 2: 21-26.

15. Alvarez J, López-Herce J, Díaz MC, et al. Hepatitis aguda en la infancia. Estudio de 96 casos y seguimiento durante un año. An Esp Pediatr 1986; 25: 441-44.

16. Genesca J, Esteban JI, Esteban R. Difusión intrafamiliar del virus de la hepatitis B. Estudio de contactos familiares de portadores crónicos. Med Clin (Barc) 1986; 87: 271-74.

17. Sherlock S. Viral hepatitis. Dig Dir Sci 1986; 31: 122-23.