

Hepatitis viral tipo A

Rosario García-Mandujano, Georgina Carrada-Figueroa, Clara M. Martínez-Hernández

Jurisdicción Sanitaria No. 4, Secretaría de Salud del Estado de Tabasco

RESUMEN

La hepatitis viral tipo A (HVA) constituye un importante problema de salud pública a nivel mundial. Esta enfermedad producida por el virus de la hepatitis A, puede generar un cuadro clínico de instalación súbita o pasar inadvertida. Para la semana 38 de 1999, en México existían 13,123 casos acumulados de HVA. Ese mismo año se realizó un estudio en 12,000 sujetos de 6 países latinoamericanos para determinar la seroprevalencia de hepatitis A, ocupando México el 2º lugar (81.0%), precedido sólo por República Dominicana (89.0%). Como profilaxis preexposición se han desarrollado vacunas inactivadas y atenuadas contra la hepatitis A. La gammaglobulina se utiliza como profilaxis post exposición; sin embargo, la administración masiva de inmunoglobulina no sustituye las medidas ambientales.

Palabras claves: *Hepatitis A, virus de la hepatitis A, profilaxis.*

SUMMARY

Viral Hepatitis type A (HVA) constitutes a public health concern world wide. This disease produced by Hepatitis A Virus, might generate a clinical picture of sudden onset or simply pass undiagnosed. On week 38th on 1999, in México there were accumulated 13,123 cases reported of HVA. That same year in latinamerica a serological survey on 12,000 individuals, reported seroprevalence, put Mexico in 2nd place (81.0%) only second to Dominican Republic (89.0%). As a pre-exposure profilaxis vaccines have been developed from inactive or attenuated viruses. For a post-exposure situation immunoglobulin is recommended but stressing the importance of primary hygenic measures to prevent this disease.

Key words. *Viral Hepatitis type A, profilaxis, prevention.*

INTRODUCCIÓN

La primera descripción de la hepatitis viral se atribuye a la escuela Hipocrática del siglo II a. C., época en que se denominó icterus infecciosus. Desde entonces, han sido múltiples las denominaciones dadas a esta enfermedad: ictericia epidémica, hepatitis infecciosa, hepatitis epidémica, ictericia catarral aguda, hepatitis infecciosa de corta incubación, hepatitis infecciosa de larga incubación, etc.¹ No existen más referencias de esta enfermedad hasta casi

900 años después en que el Papa Zacarías mencionó su posible carácter contagioso, pero fue hasta el siglo VII d. C. en que se reconoció su naturaleza epidémica.²

En el siglo XV, durante las Guerras Napoleónicas y posteriormente en la Guerra Civil Estadounidense, ocurrieron importantes epidemias que afectaron grandes núcleos de población civil y militar.³ Bachman mencionó en su Atlas Mundial de las Enfermedades Epidémicas, que de 1600 a 1874 en el continente Europeo ocurrieron alrededor de 80 epidemias de hepatitis infecciosa.⁴

Durante la Primera y Segunda Guerras Mundiales se reportaron más de 28,000 casos de hepatitis, secundarios a la aplicación de la vacuna contra la fiebre amarilla; 250,000 militares estadounidenses presentaron hepatitis infecciosa cuando fueron al área mediterránea, en donde la hepatitis A se consideraba endémica.²

En 1883, Lurman mencionó por primera vez la transmisión parenteral de la hepatitis B, al describir un brote de esta enfermedad en personas que recibieron una vacuna contra la viruela, que contenía linfa humana.⁵

Entre 1940 y 1950, se logró una mejor caracterización y diferenciación del padecimiento, estableciéndose una división en dos tipos basada en la etiología viral.^{6,7} Por lo que MacCallum le asigna el término de hepatitis A para distinguirla de la B.

Las reacciones antígeno-anticuerpo permitieron en 1965 a Blumberg y cols. demostrar un antígeno en el suero de un aborigen australiano al que denominaron Antígeno Australia y que estudios posteriores confirmaron se trataba de una parte del virus causante de un tipo de hepatitis transmitida por vía parenteral.⁸

Antes del descubrimiento del (VHA) y (VHB), las hepatitis eran clasificadas como: a) Hepatitis infecciosa (transmitida por vía fecal-oral) y b) Hepatitis por suero homólogo (transmitida por transfusión sanguínea). Cuando se desarrollaron exámenes diagnósticos para VHA y VHB, se encontró al VHA como el principal causante de hepatitis infecciosas, y al VHB de las séricas.⁷

En 1973 Feinestone y cols., descubrieron partículas virales en muestras fecales de pacientes con hepatitis en fase aguda, lo que permitió demostrar la presencia de anticuerpos contra ese virus en el suero de pacientes convalecientes de hepatitis de transmisión no parenteral.⁹

IMPORTANCIA

Continúa siendo una de las enfermedades prevenibles por vacunación más frecuentemente reportadas, a pesar de que

la vacuna se encuentra disponible desde 1995.¹⁰ La Secretaría de Salud incluye en el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica a las hepatitis virales, considerándolas como casos que requieren notificación inmediata para el diagnóstico oportuno y la prevención de brotes y epidemias de la misma.¹¹

La HVA constituye un importante problema de salud pública a nivel mundial. Su frecuencia es mayor en los países tropicales y en vías de desarrollo (Figura 1). Afecta principalmente a los grupos de población en edad pediátrica.¹²

AGENTE ETIOLÓGICO

El HVA es un picornavirus RNA de 27 nm con un solo serotipo.¹³ La infección por este virus induce protección de por vida.¹⁴ Su cápside resiste temperaturas de 5 a 60°C, condiciones ácidas (pH de 3), detergentes no iónicos, sales biliares y largos períodos en los pozos de aguas residuales.²

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

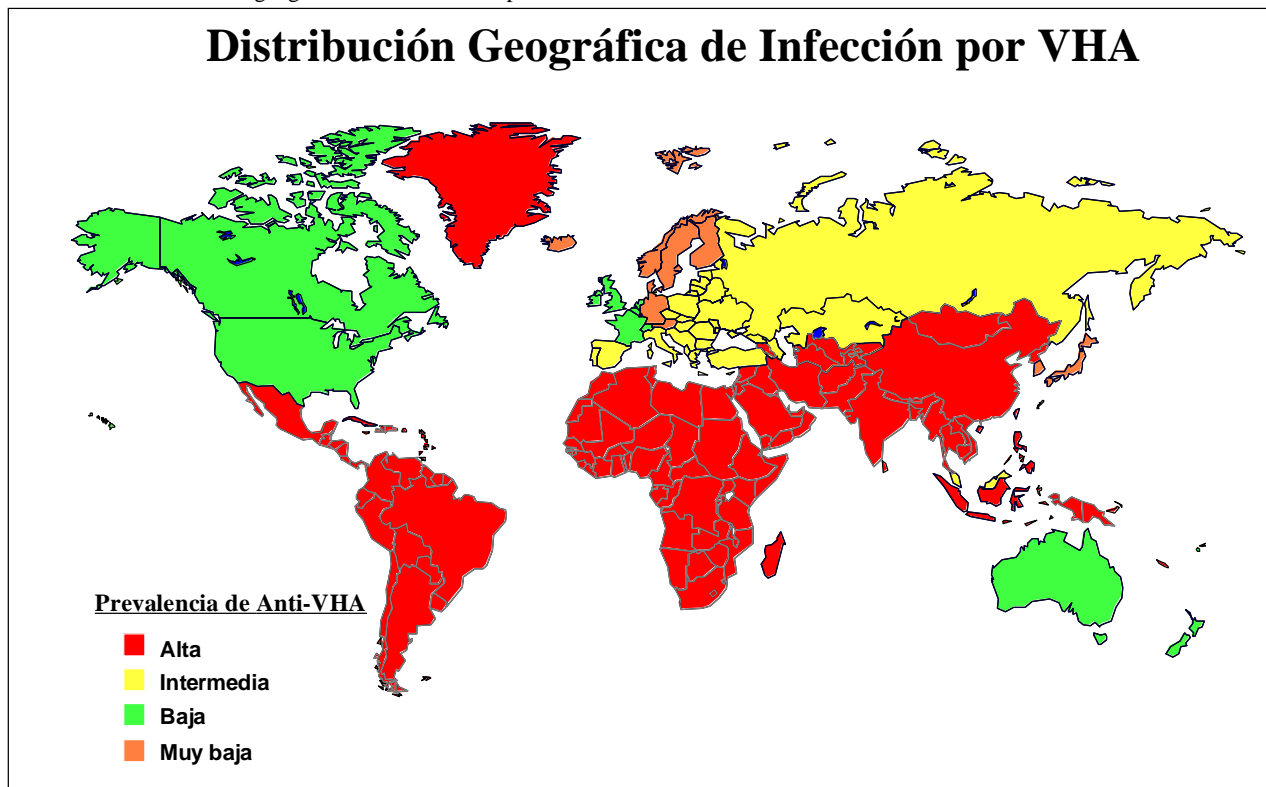
En 1991, la incidencia en Estados Unidos calculada por el Centro de Control para las Enfermedades fue de 136,000

casos.¹⁵ En México existían 13,123 casos acumulados hasta la semana 38 de 1999.¹⁶ En ese mismo año la Secretaría de Salud de México, realizó un estudio multicéntrico en 6 países latinoamericanos, estratificando a 12,000 sujetos por edad, resultando con mayor seroprevalencia: República Dominicana (89.0%) y México (81.0%), seguidos por Brasil (64.7%), Chile (58.0%), Venezuela (55.7%) y Argentina (55.0%). La seroprevalencia fue menor en personas de nivel socioeconómico medio a elevado; así mismo la prevalencia se encontró directamente proporcional a la edad: 9% en niños de 6-11 años de edad, 19% de 20 a 29 años, 33% de 40 a 49 años y en mayores de 70 años fué de 75%.¹⁷

MORTALIDAD DEBIDA A HEPATITIS A

La HVA ocasionalmente produce mortalidad; sin embargo, en los Estados Unidos se reportan 100 muertes al año debido a hepatitis fulminante. Los mayores de 49 años de edad son los más afectados (17.5/1000), ya que generalmente hay enfermedad hepática crónica preexistente, lo cual se asocia con mayor riesgo de muerte.^{18,3} Las cifras de mortalidad en México por hepatitis virales alcanzan los 650 casos, con una tasa de 0.85 por cada 100,000 habitantes, correspondiendo el 66% a población mayor de 15 años.¹¹ Hasta la fecha no se conocen casos de cirrosis atribuible al VHA.¹⁹

FIGURA 1. Distribución geográfica de la infección por VHA.



FUENTE: Modificado de: Centers for Disease Control and Prevention Epidemiology and Prevention of Viral Hepatitis A to E: An overview hepatitis branch. Slides 15 and 16. 03/01/00.

MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

La primera vía de transmisión del VHA es la fecal-oral, seguida por el contacto de persona a persona. Se han reportado casos aislados de transmisión por transfusión de sangre o sus derivados, así como la transmisión sexual en homosexuales masculinos.^{20,21,22,23,24} Aunque se ha detectado VHA en saliva durante el período de incubación, la transmisión por este fluido no ha sido demostrada.²⁵ Como la mayoría de los niños presentan infección asintomática, ellos juegan un papel muy importante en la transmisión del VHA.^{26,27}

Otros grupos con alto riesgo de presentar infección por VHA son: viajeros a lugares con VHA endémico, usuarios de drogas intravenosas, personas con desórdenes de los factores de coagulación, individuos que trabajan con primates y pacientes con enfermedad hepática crónica. Se considera además que los establecimientos que manejen y/o sirvan alimentos, guarderías para niños, instituciones de salud, escuelas y trabajadores expuestos a drenajes, deben poner especial cuidado en los hábitos higiénicos.¹⁴

CUADRO CLÍNICO

El VHA puede producir infección sintomática ó asintomática en humanos después de un período de incubación de 28 días en promedio, pudiendo oscilar de 15 a 50 días.¹³ Los síntomas prodrómicos de la hepatitis aguda son sistémicos y poco variables, incluyen anorexia, náusea, vómito, fatiga, mal estado general, artralgias, mialgias, cefalea, fotofobia, faringitis, tos y coriza; todos ellos pueden preceder 1 a 2 semanas la instalación de la ictericia. La coluria y la acolia pueden presentarse de 1 a 5 días antes de la ictericia.²⁸ El cuadro clínico que es de instalación súbita, incluye fiebre, mal estado general, anorexia, náusea, dolor abdominal, coluria e ictericia. La gravedad de los síntomas depende de la edad del paciente: el 70% de los menores de 6 años cursa asintomático, mientras que niños mayores y adultos son sintomáticos.²⁹ Pocas semanas después del inicio de los síntomas la mayoría de los pacientes (98%) se recupera totalmente.^{12,30} Algunos niños pueden presentar síntomas inespecíficos como náuseas, vómitos y diarrea, cediendo por sí solos. De manera típica, la ictericia y los síntomas intestinales muestran resolución dos a tres semanas después de su comienzo; sin embargo, se han reportado evoluciones atípicas con hepatitis colestásica, ictericia y prurito intenso que dura más de 12 semanas, y hepatitis recidivante en el 5-10% de los casos de adultos.⁸

La ictericia se relaciona con la edad del paciente, presentándose en el 5% de los menores de 3 años, el 30% de 3 a 10 años y 75% de los adolescentes y adultos.³¹ Con la aparición de la ictericia, los síntomas prodrómicos disminuyen, permaneciendo algunos pacientes con pérdida ponderal de 2.5 a 5 kg. Hay hepatomegalia, la cual se asocia a dolor en el cuadrante superior derecho. Raramente los pacientes presentan coloración colestásica, esplenomegalia,

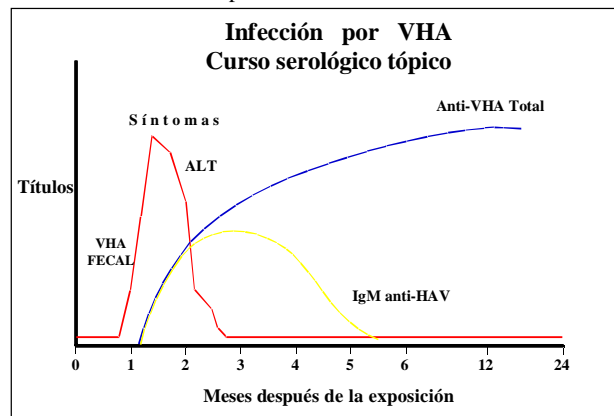
adenopatía cervical y angiomas en araña durante la fase icterica. Durante la recuperación, los síntomas generales desaparecen, pero la hepatomegalia suele persistir.²⁸

La hepatitis fulminante es una complicación de la hepatitis A, caracterizándose por deterioro rápidamente progresivo de la función hepática. Produce irritabilidad ó somnolencia, insomnio, confusión, edema, diátesis hemorrágica, vómito incoercible y encefalopatía.³ Personas con enfermedad hepática crónica tienen mayor riesgo de padecerla.³²⁻³⁶

DIAGNÓSTICO POR LABORATORIO

La HVA no puede ser clínica ó epidemiológicamente diferenciada de otras hepatitis virales.^{13,37} Para establecer el diagnóstico es necesario confirmar la presencia de inmunoglobulina M (IgM) contra las proteínas de cápside del VHA (IgM anti-VHA) en suero, pudiendo ser detectada desde 5 a 10 días antes de la instalación de los síntomas, hasta más de 6 meses después de la infección.^{38,39} La inmunoglobulina G (IgG anti-VHA) confiere protección de por vida contra la enfermedad (Figura 2).⁴⁰

FIGURA 2. Infección por VHA



FUENTE: Modificado de: Centers for Disease Control and Preventios Epidemiology and Prevention of Viral Hepatitis A to E: An overview hepatitis branch. Slides 9. 03/01/00.

El RNA del virus puede ser detectado en sangre y heces durante la fase aguda de la infección. Sin embargo, estos métodos no se utilizan con fines diagnósticos.⁴¹ La concentración del VHA en las heces es más alto durante las 2 semanas previas a la ictericia, persistiendo alrededor de una semana después de la aparición de la ictericia en los adultos. Los niños pueden eliminar VHA por períodos más prolongados después de la instalación clínica de la enfermedad.⁴²

Las aminotransferasas se incrementan de 400 a 4000 UI o más durante la fase prodrómica previo al aumento de la bilirrubina, disminuyendo progresivamente durante la fase de recuperación. La ictericia generalmente es visible en la esclera o piel cuando la bilirrubina sérica excede los 2.5 mg/dl. Se produce neutropenia y linfopenia, seguidos de linfocitosis relativa, con linfocitos atípicos en 2-20% de los

pacientes. El tiempo de protrombina prolongado refleja un defecto severo de síntesis, necrosis hepatocelular extensa y mal pronóstico. La fracción gammaglobulina se eleva durante la fase aguda.²⁸

PROFILAXIS

Como profilaxis preexposición se han desarrollado vacunas inactivadas y atenuadas contra la HVA,^{43,44} sin embargo, sólo las inactivadas han probado su eficacia.^{45,46} La administración simultánea de la vacuna anti-VHA con otras vacunas no disminuye la respuesta inmunitaria producida por otras vacunas, ni incrementa la respuesta de efectos adversos.^{47,48}

La gammaglobulina se utiliza como profilaxis post exposición; es una preparación estéril de anticuerpos concentrados de plasma humano procesado por fracción de etanol frío, y un paso de inactivación viral.⁴⁹ No se ha reportado la transmisión de alguna enfermedad con la administración de la gammaglobulina.^{50,51} Los títulos de anti-VHA difieren de un lote a otro y se han observado en la actualidad títulos ligeramente más bajos con relación a décadas pasadas, lo que no altera su acción protectora.⁵² La gammaglobulina confiere protección contra la HVA por medio de la transferencia pasiva de anticuerpos. La dosis de 0.02 ml/Kg de IgG administrada intramuscularmente (IM) confiere protección por menos de 3 meses, y una dosis de 0.06 ml/Kg IM confiere protección hasta por 5 meses. Cuando es administrada dentro de las 2 semanas siguientes a la exposición su efectividad es mayor al 85%.^{53,54} Si se aplica posteriormente, la gammaglobulina sólo atenúa la expresión clínica de la infección.⁴⁹

En México se utiliza la gammaglobulina humana Seroglobulin®, la cual se presenta en caja con frasco ampula de 2 ml. Su formulación es: Inmunoglobulina humana 165 mg, glicina (estabilizador) 0.02 g, timerosal 0.0001 g, agua inyectable (c.b.p.) 1 ml. El embarazo y la lactancia no son contraindicaciones para la administración de la gammaglobulina, sin embargo Seroglobulin® no debe aplicarse en estos casos ya que contiene timerosal.³⁷ No debe aplicarse a personas conocidas como deficientes de inmunoglobulina A (IgA), debido a que se han reportado casos raros de anafilaxia.⁵⁵

Las vacunas vivas y atenuadas deberán administrarse de 3 a 5 meses después de la aplicación de la gammaglobulina; mientras que ésta no debe administrarse hasta después de 2 semanas de la administración de este tipo de vacunas, a menos que su beneficio exceda al de la vacunación.⁵²

Las concentraciones de anticuerpos después de la transferencia pasiva con gammaglobulina ó inducción activa por vacunación, son más bajas que las producidas después de una infección natural.⁵⁶ El límite menor absoluto de anticuerpos requerido para prevenir la infección por VHA no ha sido definido, pero se ha visto que niveles bajos de anticuerpos (menos de 20 mIU/ml) pueden ser neutralizados.⁵⁷ Sin embargo, se ha determinado que niveles

bajos de anticuerpos (menos de 10 mIU/ml), no protegen contra la infección, pero sí previenen la manifestación clínica y la eliminación de virus.⁵⁸

No se recomienda realizar análisis previos de inmunidad a los contactos, ya que esto resultaría más costoso que la gammaglobulina y podría retrasar su administración. Se debe aplicar invariablemente gammaglobulina a contactos sexuales y no sexuales de personas con confirmación serológica de HVA, así como a quienes comparten drogas I.V. En las guarderías se deberá vacunar a todo niño no vacunado y al personal que allí labore en los siguientes casos: a) se reconozcan 1 o más casos de hepatitis A, b) se reconozcan casos en 2 ó más contactos. En los jardines en que se atiende a niños que utilicen pañal, debe ser aplicada sólo a los contactos del salón del paciente. La gammaglobulina no está indicada como rutina si ocurre sólo un caso en escuelas, oficinas o alguna otra área de trabajo y la fuente de infección se encontró fuera de ella. De forma similar, cuando un paciente con HVA es ingresado a un hospital, no se deberá aplicar gammaglobulina como rutina a los demás pacientes que compartan su habitación, ni al personal de salud que con él labore; sin embargo, se deberá hacer énfasis en las prácticas higiénicas.³⁷

La HVA es un problema potencial en caso de desastres ambientales, debido a que grandes números de personas están en condiciones de aglomeración, saneamiento inadecuado y deficiencia en el abastecimiento de agua. En estos casos, habrá que hacer mayores esfuerzos para mejorar las medidas sanitarias y la pureza del abastecimiento de agua, ya que la administración masiva de inmunoglobulina no sustituye las medidas ambientales.

REFERENCIAS

1. Lom-O H, Ramos-N F. Nomenclatura actual de la hepatitis. Rev Med IMSS MÉXICO 1991; 29: 1.
2. Sartwell-P E. Infectious diseases: Hepatitis A. Rev Enf Inf Ped, Octubre-Diciembre, 1995; 4(8):56-61.
3. Hernández-P M, Martínez-Z R. Hepatitis Viral Tipo A: Patrones de Inmunización. Rev Enf Infecc Ped 1995;4(8):57.
4. Bachmann L. Infectious Hepatitis in Europe. En: World Atlas of Epidemic Diseases. Ed Roden Walt E. 1952:67.
5. Lurman A. Eine Icterus Epidemie. Ed Ver Klin Wschr. 1885; 22:20.
6. Havens-W P Jr, Ward R, Drill-V A y cols. Experimental production of hepatitis by feeding icterogenic materials. Proc Soc Exp Biol Med 1954; 57:206-210.
7. Neefe-J R, Gellis-S S, Stokes J. Homologous serum hepatitis and infectious (epidemic) hepatitis. Estudios in volunteers bearing on immunological and other characteristics of the etiological agents. Am J Med 1946; 1: 3.
8. Blumberg-B S, Alter-H J, Visnich S. A new antigen in Leukimia. JAMA 1965; 191: 541-546.
9. Feinstone-S M, Kapikian-A Z, Purceli-R H. Hepatitis

- A: Detection by immune electron microscopy of a virus like antigen associated with acute illness. *Science* 1973; 182: 1026-1028.
10. CDC. Summary of notifiable diseases, United States, 1997. *MMWR* 1998;46:1-87.
 11. Secretaría de Salud. Manual para la vigilancia epidemiológica de las hepatitis virales. México, DF. 1990:1-74.
 12. Palacios-S GC, Castañeda-N JL. Hepatitis Viral. En: González-S N, Torales-T N. *Infectología Clínica Pediátrica*. 5ª. ed. Ed. Trillas, México 1993: 514.
 13. Krugman S, Giles-J P. Viral Hepatitis: New light on an old disease. *JAMA* 1970;212:2019-1029.
 14. Shapiro-C N, Margolis-H S. Worldwide epidemiology of hepatitis A virus infection. *J Hepatol* 1993;18(2):S11-S14.
 15. Fishman-N Lourie y cols. Actualización sobre Hepatitis. En: *Clínicas Pediátricas de Norteamérica. Gastroenterología parte 1*. Ed McGraw-Hill/Interamericana. 1996;1:55-57.
 16. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Informe epidemiológico de la semana 30, 1999. Casos acumulados.
 17. Tapia-Conyer R, Santos-Preciado JI, Et al. Hepatitis A in Latin America: A changing epidemiologic pattern. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61(5):825-829.
 18. Alter-M J, Mast-E E. The epidemiology of viral hepatitis in the United States. En: *Gast Clin North Am* 1994;23:437-455.
 19. Shiff-E R. Atypical clinical manifestations of hepatitis A. *Vaccine* 1992; 10 (1):S18-S20.
 20. Lemon-S M. The natural history of hepatitis A: The potential for transmission by transfusion of blood or blood products. *Ed Vox Sang* 1994;67(4):19-23.
 21. Soucie-J M, Robertson-B H, Bell-B P, McCaustland- K A, Evatt-B L. Hepatitis A virus infections associated with clotting factor concentrate in the United States. *Transfusion* 1998;38:573-579.
 22. Corey L, Holmes-K K. Sexual transmission of hepatitis A in homosexual men. *N Engl J Med* 1980;302:435-438.
 23. Coutinho-T A, Albrecht-Van Lent P, Lelie N, Nagelkerke N, Kuiperes H, Rijdsdijk T. Prevalence and incidence of hepatitis A among male homosexuals. *Br Med J (Clin Res)* 1983;287:1743-1745.
 24. Villano-S A, Nelson-KE, Vlahov D, Purcell-R H, Saah-A J, Thomas-D L. Hepatitis A among homosexual men and injection drug users: More evidence for vaccination. *Clin Infect Dis* 1997;25:726-728.
 25. Cohen-J I, Feinstone S, Purcell-R H. Hepatitis A virus infection in a chimpanzee: Duration of viremia and detection of virus in saliva and throat swabs. *J Infect Dis* 1989;160:887-890.
 26. Staes C, Schlenker T, Risk I y cols. Source of infection among persons with acute hepatitis A and no identified risk factors. *Clin Infect Dis* 1997;25:411.
 27. Smith-PF, Grabau-J C, Werzberger A y cols. The role of young children in a community-wide outbreak of hepatitis A. *Epidemiol Infect* 1997;118:243-252.
 28. Fauci, Baunwald, Isselbacher y cols. Infectious Diseases. En: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. Ed. Internacional 1998(2):1677-1692.
 29. Hadler-S C, Webster-H M, Erben-J J, Swanson-J E, Maynard-J E. Hepatitis A in day-care centers. A community wide assesment. *N Engl J Med* 1980;302:1222-1227.
 30. Glikson M, Galun E, Oren R, Tur-Kaspa R, Shouval D. Relapsing hepatitis A. Review of 14 cases and literature survey. *Medicine* 1992;71:14-23.
 31. Romero R, Lavine-J E. Viral hepatitis in children. *Sem Liver Dis* 1994; 300-389.
 32. Williams I, Bell B, Kaluba J, Shapiro C. Association between chronic liver disease and death from hepatitis A, United States, 1989-1992 [Abstract A39].
 33. Akriviadis-E A, Redeker-A G. Fulminant hepatitis A in intravenous drug users with chronic liver disease. *Ann Intern Med* 1989;110:838-839.
 34. Willner-I R, Uhl-M D, Howard-S C, Williams-E Q, Riely-C A, Waters B. Serious hepatitis A: An analysis of patients hospitalized during an urban epidemic in the United States. *Ann Intem Med* 1998;111-114.
 35. Vento S, Garofano T, Rnzini C, y cols. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;338:286-290.
 36. Keefe-E B. Is hepatitis A more severe in patients with chronic hepatitis B and other chronic liver diseases? *Am J Gastroenterol* 1995;90:201-205.
 37. US Department of Health and Human Services of CDC. Morbidity and Mortality Weekly Report. October 1, 1999;48(12):2.
 38. Bower-W A, Nainan-O V, Margolis-H S. Duration of viremia in naturally-acquired hepatitis viral infections. [Abstract 103] En: *Abstracts of the Infectious Diseases Society of America 35th Annual Meeting*. Alexandria, VA Infectious Diseases Society of America, 1997.
 39. Liaw-Y F, Yang-C Y, Chu-C M, Huang-M J. Appearance and persistence of Hepatitis A IgM antibody in acute clinical hepatitis A observed in an outbreak. *Infection* 1986;14:156-158.
 40. Stapleton-J T. Host immune response to hepatitis A virus. *J Infect Dis* 1995; 171(1):S9-14.
 41. Hutin-Y JF, Pool V, Cramer-E H y cols. A multistate, foodborne outbreak of hepatitis A. *N Engl J Med* 1999;340:595-602.
 42. Shapiro-C N, Coleman-P J, McQuillan-G M, Alter-M J, Margolis-H S. Epidemiology of hepatitis A: Seroepidemiology and risk groups in the USA. *Vaccine* 1992;10(1) S59-S62.
 43. D'Hondt E. Possible approaches to develop vaccines against hepatitis A. *Vaccine* 1992;10(1):S48-52.
 44. D'Hont E. Possible approaches to develop vaccines against hepatitis A. *Vaccine* 1992;10(1):S48-52.
 45. Dentinger-C M, Heinrich N, Fox L y cols. A prevalence study of antibody to hepatitis A virus in migrant children: Is hepatitis A vaccination indicated? [Abstrct]. In: *Proceedings of the 48th Annual Epidemic*

Intelligence Service (EIS) Conference. Atlanta, GA: CDC, 1999:61.

46. Innis-B L, Snitbhan R, Kunasol P, y cols. Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. JAMA 1994;271:28-34.

47. Kruppenbacher J, Bienzle U, Bock-H L, Clemens R. Co-administration of an inactivated hepatitis A vaccine with other travellers vaccines: interference with the immune response [Abstract H115]. In: 1994 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Washington, DC. American Society for Microbiology: 1994:256.

48. Jong-E C, Valley H, Altman J, Taddeo C, Kuter B. Seroconversion rates when hepatitis A vaccine (VAQTA®) is administered together with travelers vaccines, typhoid fever vaccine and yellow fever vaccine [Abstract 79] In: Programs and abstracts of the 47th Annual meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. Am J Trop Med Hygiene 1998;3:59.

49. Cohn-E J, Oncley-J L, Strong-L E, Hughes-W L Jr, Armstrong-S H. Chemical, clinical and immunological studies on the products of human plasma fractionation. I. The characterization of the protein fractions of human plasma. J Clin Invest 1944;23:417-432.

50. CDC. Safety of therapeutic immune globulin preparations with respect to transmission of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infection. MMWR 1986;35:231-233.

51. Bresee-J S, Mast-E E, Coleman-P J y cols. Hepatitis C virus infection associated with administration of intravenous immune globulin. JAMA 1996;276:1563-1567.

52. Tankersley-D L, Preston-M S. Quality control of immune globulins. En: Krijnen-H W, Strengers-P FW, Van Aken, eds. Immunoglobulins: proceedings of an international symposium. Central Laboratory of Netherlands Red Cross Blood Transfusion Service, Amsterdam 1988:381-399.

53. Stokes J, Neefe-J R. The prevention and attenuation of infectious hepatitis by gamma globulin: preliminary note. JAMA 1945;127:144-145.

54. Kluge T. Gamma-globulin in the prevention of viral hepatitis: A study on the effect of medium-size doses. Acta Med Scand 1963;174:469-477.

55. Ellis-E F, Henney-C S. Adverse reactions following administration of human gammaglobulin. J Allergy Clin Immunol 1969;43:45-54.

56. CDC. Hepatitis Surveillance report No. 56. Atlanta GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, CDC. 1996.

57. Lemon-S M, Binn-L N. Serum neutralizing antibody response to hepatitis A virus. J Infect Dis 1983;148:1033-1039.

58. Purcell-R H, D'Hondt E, Bradbury R, Emerson-S U, Govindarajan S, Binn L. Inactivated hepatitis A vaccine: active and passive immunoprophylaxis in chimpanzees. Vaccine 1992;10 (1):S148-151.

RETOS DE LA REFORMA EN MÉXICO

Dentro del Seminario Internacional "Reformas a los Sistemas de Salud: Financiamiento y Equidad," organizado por la Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL) y el Centro de Investigación y Docencias Económicas (CIDE), el Dr. Julio Frenk Mora, Secretario de Salud Nacional comentó entre otros puntos, lo siguiente: En salud, en México y en el mundo en general, la segunda mitad del siglo XX presenció los avances más espectaculares que ha habido en toda la historia de la humanidad y fue justamente sobre la base de esos avances, que hoy enfrentamos retos mucho más complejos de abordar y que hacen que podamos esperar aumentos importantes en la demanda de necesidades.

Sin haber terminado todavía con el rezago que representan las infecciones comunes, la desnutrición y los problemas de salud reproductiva, enfrentamos ya los nuevos problemas o los retos emergentes de las enfermedades no transmisibles y de las lesiones.

En un afán de ser sintéticos identificamos tres grandes retos: el reto de la equidad, el reto de la calidad y el reto

de la protección financiera.

El reto de la equidad proviene por un lado del cambio en el perfil epidemiológico, pero por otro lado, proviene del hecho de que el progreso pasado no ha sido parejo. El reto de la calidad emerge por la gran heterogeneidad que tenemos en los niveles de desempeño en las distintas regiones e instituciones del país. Y el reto de la protección financiera surge por la inseguridad en la que viven muchas de las familias mexicanas en términos de enfrentar los gastos a su salud.

¿Qué podemos hacer y que está planteando el nuevo gobierno para hacer frente a estos tres retos?

La Secretaría de Salud propone siete líneas de acción

- Comunidades Saludables y Mujer y Salud
- Enfrentar los rezagos
- Enfrentar lo emergente
- Federalización efectiva
- Cruzada por la calidad
- Protección financiera
- Libertad de elección y participación ciudadana

Fuente: Memorias del Seminario Internacional "Reformas a los Sistemas de Salud: Financiamiento y Equidad."