

3. Ramos Amador JT, Ruiz Contreras J, Bastero R, Barrio C, Moreno P, Delgado R, et al. Estimación de la prevalencia de infección por VIH-1 en la embarazada y efectividad de la zidovudina administrada durante la gestación en la prevención de la transmisión vertical. *Med Clin (Barc)* 2000; **114**: 286-91.
4. Noguer I, García Sáiz A, Castilla J, Grupo para el estudio anónimo no relacionado de la seroprevalencia del VIH en recién nacidos. Evolución de la seroprevalencia del virus de la inmunodeficiencia humana en madres de recién nacidos entre 1996 y 1999. *Med Clin (Barc)* 2000; **115**: 772-4.
5. Suárez González A, Viejo de la Guerra G, Otero Guerra L, Solís Sánchez G. Determinación de anticuerpos frente al virus de la inmunodeficiencia humana entre gestantes del área sanitaria de Gijón. *Med Clin (Barc)* 2000; **116**: 517-8.
6. Muñoz Almagro C, Fortuny Guasch C, González-Cuevas A, Junco Morros T, García-Fruitoso MT, Latorre Otín C. Aplicación de los métodos de amplificación molecular para el diagnóstico y seguimiento de la infección por el VIH-1 en niños infectados por transmisión vertical. *Med Clin (Barc)* 2000; **114**: 769-71.
7. Iribarren JA, Ramos JT, Guerra L, Coll O, Domingo P, Fortuny C, et al. Prevención de la transmisión vertical y tratamiento de la infección por VIH en la mujer embarazada. Recomendaciones de GESIDA-SEIMC, Asociación Española de Pediatría, Plan Nacional sobre el Sida y Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. *Enferm Infecc y Microbiol Clin* 2001; **19**: 314-35.
8. Public Health Service Task Force. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1 infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. Revisión 4 Febrero 2002. (Disponible en <http://www.hivatis.org>)
9. Fortuny C. Infección por VIH en el niño. En: Gatell JM, Clotet B, Podzamczar D, Miró JM, Mallolas J, eds. Guía práctica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento. 6ª edición. Barcelona: Masson SA; 2000. p. 483-515.
10. Working Group on Antiretroviral Therapy: National Pediatric Resource Center. Antiretroviral therapy and medical management of the human immunodeficiency virus-infected child. *Pediatric Infect Dis J* 1993; **12**: 513-22.
11. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-infected Children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. Revisión 14 Diciembre 2001. (Disponible en <http://www.hivatis.org>)
12. 2001 USPHS/IDSA Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with Human Immunodeficiency Virus. Revisión 28 Noviembre 2001. (Disponible en <http://www.hivatis.org>)
13. Comité Asesor de Vacunas, Asociación Española de Pediatría. Manual de Vacunas en Pediatría. Edición 2001.
14. Colaborativo Español para la Infección VIH Pediátrica. Manual práctico de la infección por VIH en el niño. 2ª edición. Barcelona: Prous Science; 2000.
15. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Slama A, Barret B, Firtion G, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999; **354**: 1084-9.

LA HEPATITIS COMO ENFERMEDAD EMERGENTE EN PEDIATRÍA

Margarita Alonso Franch, M^a Paz Redondo Del Río, M^a Jose Castro Alija

Departamento de Pediatría. Hospital Universitario. Valladolid

INTRODUCCIÓN

Definimos la hepatitis como una inflamación hepática provocada por virus predominante o exclusivamente hepatotropos, capaces de inducir necrosis, lo que da lugar a elevación e inversión de las transaminasas. Nos referiremos exclusivamente a los agentes A, B, C, D, E y G, excluyendo otros virus que, aunque pueden afectar al hígado, lo hacen en el contexto de enfermedades multisistémicas.

Aunque emergente es definido en el diccionario de la Real Academia⁽¹⁾ como “que emerge, que sale o se origina de algo”, en esta mesa se le da la acepción de enfermedad infecciosa que sobresa o aumenta su prevalencia. De acuerdo a ello, podemos considerar emergentes a las hepatitis por virus A, B y C y en mucho menor grado del resto de los agentes virales mencionados, cuyas características comparativas se recogen en la Tabla I.

HEPATITIS A

Es, sin duda, la hepatitis más frecuente en la infancia. Su incidencia se correlaciona con el medio socioeconómico e higiénico, siendo más frecuente en ambientes desfavorecidos por el hacinamiento y la falta de higiene⁽²⁾. Los favorables cambios detectados en la evolución higiénica de nuestra sociedad explican que en los últimos 5 años hayan disminuido casi a la mitad los casos pediátricos⁽³⁾, aunque no en todas las series publicadas, ya que en la Asociación Española para el estudio del Hígado, no detectaron disminución de la prevalencia de la enfermedad en niños, durante los años 1990-1995⁽⁴⁾.

TABLA I. CARACTERÍSTICAS COMPARATIVAS DE LAS HEPATITIS VIRALES

Hepatitis	Virus	Vía	Clínica	Cronicidad	Marcadores	Vacuna
A	RNA Picornavirus.	Orofecal	Aguda o fulminante	No	IgM-antiVHA (clínica) IgG-antiVHA (epidemiológico)	Sí
B	DNA Hepadnavirus	Sangre y secreciones T. vertical	Aguda o fulminante o crónica	Si, ++ niños pequeños Cirrosis Hepatocarcinoma	AgHBc, AgHBe, iniciales. Ag HBs, DNA (replicación viral), Ag-PreS1, Ag-PreS2 AcHBc, AchBe, Ac HBs	Sí
C	RNA Flavivirus	Sangre y Secreciones. T. vertical	Aguda o crónica	Sí, la mayoría Cirrosis Hepatocarcinoma	Ac-VHC RNA-VHC por PCR	No
D	RNA "defectivo"	Sangre y secreciones	Aguda Crónica Agravamiento	Coinfección <5% Sobreinfección >75%	Ag delta, RNA-VHD Ac HVD (IgG e IgM)	No
E	RNA Calcivirus	Orofecal Vertical	Aguda Fulminante	No	IgM e IgG anti VHE RNA-VHE	No
G	RNA Flavivirus	Sangre y secreciones	Aguda o No hepatitis	No	RNA-VHG	No

Está producida por un picornavirus RNA, del que se conocen 1 serotipo y 4 genotipos que se transmite por vía oro-fecal (agua o alimentos contaminados aunque también puede vehiculizarse por insectos). Los contagios se detectan en ambiente familiar o escolar y sobre todo en guarderías e internados. Aunque posible, el contagio por otras vías (sangre, secreciones) es excepcional.

Tras la llegada del virus se inicia el *período de incubación* que oscila entre 15-60 días (media de 30), durante el cual el virus se multiplica en el hígado, pasa a la bilis y de ahí a las heces, siendo el periodo de máximo peligro de contagio especialmente una o dos semanas antes de la clínica, aunque la viremia, y por lo tanto el peligro de contagio, persisten durante todos los periodos de la infección.

La *clínica* es prácticamente inexistente en el 75-90% de los casos, y cuando aparece los síntomas son tan inespecíficos como febrícula, anorexia, vómitos y/o dolor abdominal. La ictericia es excepcional, así como la forma colestática (ictericia y prurito). En general la sintomatología es siempre más leve que en los adultos. Finalmente el *período de convalecencia* puede ser de varias semanas, por lo que la duración total de la enfermedad (y su peligro de contagio) puede extenderse a varios meses, aunque siempre menos de 6⁽⁵⁾.

Esta forma de hepatitis no evoluciona hacia la cronicidad, considerándose en la infancia como una enfermedad benigna y autolimitada. Un bajo porcentaje de casos (siempre menor que en los adultos) puede evolucionar hacia una hepatitis fulminante, cuya tasa de mortalidad es del 1%, necesitando un trasplante urgente, de forma que hasta un 10% de los trasplantes hepáticos se realizan por este motivo.

El diagnóstico se realiza por la elevación e inversión de las transaminasas (entre 10-100 veces la tasa normal), y la determinación de los marcadores virales. Dentro de éstos, los más importantes son la *IgM anti VHA* que aparece unos días antes de la clínica y persiste hasta el final del período agudo de la enfermedad y la *IgG anti VHA* que, apareciendo unos 30 días después del contagio, permanece toda la vida. El primero de ellos es un marcador eminentemente clínico, mientras que el segundo tiene sobre todo interés epidemiológico.

Dada la, todavía, alta prevalencia y el hecho de que sea una enfermedad más grave en el adulto, obligan a una inmunoprofilaxis, tanto activa como pasiva. Esta última se lleva a cabo con gammaglobulina hiperinmune (dosis de 0,02-0,06 cc/kg), de gran utilidad en cortar la cadena epidemio-

lógica, e incluso, cuando ya existe contagio puede ser útil en las dos primeras semanas. Más interés tiene la inmunización activa con vacuna, de recomendación universal en la infancia, y rentable a pesar de su elevado coste⁽⁶⁾. Además de su inocuidad, es bien tolerada e inmuniza en el 100% de los casos de forma permanente⁽²⁾.

HEPATITIS B

La hepatitis por virus B constituye un los mayores problemas infecciosos a nivel mundial. En efecto, la Organización Mundial de la Salud calcula que existen más de 350 millones de portadores crónicos de este virus⁽⁷⁾ capaz de provocar lesiones hepáticas irreversibles, con una mayor predisposición a degenerar en cirrosis o hepatocarcinoma, lo que supone unos 2 millones de muertes al año por esta causa⁽⁸⁾. En España la tasa de portadores está entre 0,25 y 1,8%⁽⁹⁾. No obstante la incidencia está disminuyendo drásticamente no solo por la mejoras en las condiciones socioeconómicas e higiénicas de la población, sino también, y sobre todo, por la inmunoprofilaxis.

El virus de la hepatitis B es un hepadnavirus DNA cuyo genoma se encuentra dentro de la nucleocápside, donde se incluyen además el antígeno del core (Ag-HBc), el antígeno e (Ag-HBe) y la enzima DNA polimerasa (ADN-p), ésta última responsable de la replicación viral. En el genoma se identifican 4 regiones de lectura abierta que sintetizan diferentes proteínas estructurales y antigénicas. Las mutaciones en la secuencia de estas regiones provocan cambios en la estructura o función de los antígenos que codifican.

El daño hepático se produce por la interacción entre el virus HB (que en si no es citopático) y la respuesta inmunológica del huésped. La expresión de los Ag HBc y Hbe en la superficie de los hepatocitos infectados provocan la respuesta al ser identificados por los linfocitos T, CD4, CD8 y células natural killer que procesan la información y ponen en marcha el mecanismo de destrucción de las células hepáticas⁽¹⁰⁾.

La evolución natural viene determinada por esta interacción agente-huésped. Cuando el virus se está replicando da lugar a fenómenos de inflamación y necrosis hepática (con elevación e inversión de las transaminasas). En este

momento el huésped pone en marcha la respuesta inmunológica y ésta puede ser:

- Adecuada: provocando una hepatitis aguda con clínica más o menos evidente, elevación de transaminasas, y, finalmente erradicación de la infección dejando una protección duradera por los anticuerpos elaborados. No precisa tratamiento, salvo evitar drogas hepatotóxicas.
- Excesiva : provocando destrucción importante del hígado, hepatitis fulminante, que precisará tratamiento y medidas excepcionales.
- Ineficaz : con destrucción lenta y controlada de los hepatocitos lo que da lugar a una hepatitis crónica con escasa repercusión.

En todo caso, el tipo de respuesta depende en gran medida de la edad de la infección. Así, cuando el contagio es perinatal, hasta el 90% de los casos se cronifican, frente al 20-30% que lo hacen cuando la infección se adquiere antes de los 5 años, y del 6-10% en adultos^(11,12). Por lo tanto son los niños el principal reservorio de la infección^(13,14). En la transmisión vertical, existen dos tipos de comportamiento: los recién nacidos de países asiáticos que toleran altas tasas de viremia con niveles de transaminasas normales, incluso durante varios años, el patrón mediterráneo en el que las tasas de DNA viral son mas bajas y le lesión hepática algo mayor, aunque nunca con patrones de afectación grave.

El virus se encuentra en todas las secreciones, siendo transmitido principalmente por sangre, saliva y semen. La alta prevalencia de portadores hace que la transmisión vertical (especialmente durante el parto) sea muy importante en la cadena epidemiológica. Tras el nacimiento, el contagio puede llevarse a cabo a través de la leche materna o por contactos intrafamiliares, mientras que en los adolescentes la vía principal es la transmisión sexual, el uso de drogas por vía endovenosa y actualmente la colocación de *piercing*^(11,15,16).

El diagnóstico, además de la elevación e inversión de las transaminasas, se hace por la positividad de los antígenos Ag-HBs y Ag-HBe entre la 3ª y 6ª semana del contagio. Tres meses después aparecen los anticuerpos Ac-IgM y entre 3-4 meses la seroconversión a anti HBe. El último en aparecer es el Ac-HBs hacia los 5 meses del contagio, persistiendo ya de por vida. Para el diagnóstico de hepatitis crónica se exige que la elevación e inversión de transaminasas persista más

de 6 meses⁽¹¹⁾. En esta situación, la evolución habitualmente cursa en las siguientes etapas⁽¹⁷⁾.

- 1ª etapa: elevación de transaminasas, con presencia de AgHBs y DNA viral e histológicamente inflamación portal o periportal, histólisis y necrosis. Los marcadores expresan replicación viral por lo que la capacidad infectiva es máxima. La duración de este periodo es variable (hasta 20 años), siendo mayor en las de transmisión vertical.
- 2ª etapa se caracteriza por la aparición de anti-HBe con persistencia de AgHBs: van disminuyendo las transaminasas y mejora el daño histológico. Sin embargo, desde que aparece el anti-HBe pasa más de un año para que la mejoría histológica sea evidente.
- 3ª fase se inicia con la seroconversión del del Ag-HBs a anti-HBs lo que ocurre con una frecuencia espontánea del 2% al año⁽¹¹⁾. En este periodo el ADN viral solo es detectable en tejido hepático. Histológicamente persiste la fibrosis, aunque suele ser residual. En casos de no seroconversión, la progresión hacia la cirrosis ocurre en el 10-40% de los casos con más de 30 años de evolución.
- Es posible que exista una 4ª etapa en la que a pesar de la aparición de Anti-HBs, el pronóstico de la hepatitis permanezca incierto pues puede existir riesgo de reactivación del virus ya integrado en el genoma hepático en cualquier momento de la vida adulta, con la posibilidad de desarrollar un carcinoma hepatocelular⁽¹⁸⁾.

La *prevención* de la hepatitis B se realiza mediante inmunoprofilaxis con vacuna obtenida por ingeniería genética mediante inserción del gen del AgHBs en una levadura⁽¹⁹⁾. Existen suficientes argumentos para recomendarla de forma universal y desde el nacimiento⁽²⁰⁻²²⁾:

- La vacunación selectiva de grupos de riesgo no ha logrado disminuir el riesgo de infección en los 15 últimos años.
- La infección durante los primeros meses tiene mucho mayor riesgo de cronificarse y evolucionar a cirrosis/hepatocarcinoma en el adulto.
- La vacunación en este periodo es segura, eficaz y duradera.
- Se consigue una mejor cumplimentación cuando se incluye dentro del calendario vacunal habitual, a la vez que resulta más sencillo y menos costoso.

- Precisa menos dosis que en edades posteriores, lo que la hace más barata.

Existen diferentes esquemas vacunales, comenzando en todos en el periodo neonatal (0-1-6; 0-1-7; 0-2-6 meses) salvo para los pretérmino con madres HBs (-) que puede diferirse la 1ª dosis hasta los 2 meses para conseguir una seroprotección más potente. Habitualmente se administra de forma simultánea, en otro punto de inyección, a la vacuna DTP, con la que es compatible.

En los casos de ausencia de vacunación neonatal, se debe mantener la protección universal a los adolescentes⁽²³⁾ y la administración a determinados grupos de riesgo como trabajadores de la salud, de prisiones, de tutela de menores, acupunturistas, manicura, pedicura, hostelería, pacientes con hemoderivados o trasplante, personas convivientes con pacientes afectos de VHB, drogadictos por vía parenteral, homosexuales, heterosexuales promiscuos, viajeros a países con endemia de HB⁽²⁴⁾.

La *inmunoprofilaxis* pasiva consiste en administrar inmunoglobulina hiperinmune en casos de contagio accidental o transmisión vertical. Se pone 0,5 mL en las primeras horas después del parto ó 0,06 mg/kg tras el accidente sospechoso de contagio acompañados de la 1ª dosis vacuna o revacunación en ambos casos⁽²⁵⁾.

Hasta hace pocos años, el *tratamiento antiviral de la HCVB* estaba sometido a controversias, sin embargo, gracias a estudios multicéntricos programados, en el momento actual disponemos de Consenso sobre los motivos para realizarlo y la forma de llevarlo a cabo^(26,27). El objetivo del mismo se centra en mejorar los síntomas, si los hubiere, disminuir la evolución hacia lesiones hepáticas graves y controlar el riesgo infeccioso. Los fármacos utilizados son fundamentalmente el Interferón-alfa (INFa) recombinante o linfoblástico y la Lamivudina, aunque ésta última todavía está sujeta a regulación y se utilizan dentro de ensayos clínicos. En la actualidad el protocolo aconsejado por la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición⁽²⁸⁾ procede del análisis de estudios experimentales de 18 Centros Europeos, con seguimiento de más de 1.000 niños y analizados en sus diferentes aspectos.

El INFa se administra por vía subcutánea, a dosis de 5 millones de unidades por m², 3 veces/semana, durante 6 meses. Su empleo puede provocar neutropenia y síndrome gripal (mal estar, dolores inespecíficos y fiebre) bien controlado con paracetamol. El criterio de curación es la negativi-

zación del DNA viral, seguida de la desaparición del Ag-HBe, con aparición posterior del Ac-Hbe (seroconversión) y normalización de las transaminasas. Esta respuesta suele obtenerse en un plazo de 6-12 meses, en el 30-50% de los infectados, frente a un 10-14% de los controles no tratados. Aunque los resultados no son tan esperanzadores como se esperaba, es evidente que son superiores a la tasa de curación sin tratamiento^(26,27), y que acortan el periodo de replicación viral y por tanto disminuyen las complicaciones y el reservorio viral.

La respuesta al tratamiento es muy variable, habiéndose podido identificar como factores favorables a la respuesta, la selección de pacientes con:

- Niveles elevados de transaminasas.
- Niveles séricos de DNA viral en ningún caso por debajo de 1.000 pg/mL.
- Mayor índice de actividad histológica.
- Menor expresión de Ag-HBs en la membrana de los hepatocitos.

Los criterios de exclusión, para la mayoría de los autores son:

- Menores de 2 años. Aunque se señala que el INFa podría interferir el crecimiento, los autores que lo han utilizado en este grupo de edad, no han observado ningún efecto secundario, y precisamente es el grupo con niveles de DNA viral más elevado, aunque con transaminasas más bajas.
- Lesiones hepáticas mínimas.
- Coexistencia con otros virus. Este criterio tampoco es universalmente aceptado, ya que no hay razón para la exclusión en el caso de virus C, aunque la coexistencia es rara. Con HIV podría iniciarse tratamiento en ausencia de citopenia, aunque es raro que el tratamiento de la hepatitis B sea prioritario al del HIV.
- Virus D. También hay desacuerdo en los resultados.
- Cirrosis: aunque es rara en la infancia, usualmente los niños con cirrosis aclaran rápidamente el virus y se seroconvierten a anti-HBe, por lo que el tratamiento no estaría indicado. En los casos de persistencia del AgHBe y cirrosis tipo A, podría intentarse el tratamiento, siempre que estuviera bien controlado el hiperesplenismo y el tiempo de protrombina.
- Coexistencia con autoanticuerpos. Aunque es rara, contraindica la utilización del IFNa, porque aumentaría el daño hepático.

La Lamivudina es un análogo de los nucleósidos que ha demostrado mayor efectividad que el INFA en el tratamiento de la HVB del adulto. En niños existe poca experiencia, aunque tiene un perfil de seguridad muy amplio. Actúa en un punto de la replicación viral, impidiendo su replicación. Se emplea a dosis de 3 mg/kg/día (hasta un máximo de 100 mg/d) durante 12 meses. A las 4 semanas de tratamiento desaparece el DNA-VHB y se normalizan las transaminasas en casi la totalidad de los tratados. A partir de los 9 meses de tratamiento pueden aparecer mutantes de la DNA polimerasa resistentes a la lamivudina, a pesar de lo cual se ha observado que la prolongación del tratamiento continúa aumentando la tasa de seroconversión de forma superior a lo esperado. En la actualidad se está probando un nuevo fármaco, lovucavir, unas 5 veces más potente que la lamivudina, del que no hay experiencia en niños.

Desde el punto de vista de la asistencia primaria, el problema que planteaban los niños con HVB crónica en su convivencia familiar y escolar, ha sido superado. Existe acuerdo generalizado de que los niños con HVB crónica deben hacer una vida, tanto familiar como escolar normal, con normas de higiene básicas respecto al tratamiento de las heces, orina, saliva y sangre a través de las cuales pueden transmitir la infección. No obstante, con inmunoprofilaxis pasiva y sobre todo con la vacunación universal de los recién nacidos y de los convivientes ha disminuido de forma importante el riesgo de contagio. Por lo que respecta a la lactancia de madres afectas de HVB crónica, no está claro si la transmisión es más importante a través de la misma o más bien está en relación con el contacto íntimo que se establece entre madre e hijo. En todo caso, siendo tan claras las ventajas de la leche de mujer frente al riesgo de contagio que puede ser controlado con inmunoprofilaxis, que no está indicada la supresión de la misma, especialmente en medios socioeconómicos desfavorables.

HEPATITIS C

La hepatitis VC es otra enfermedad emergente en cuanto a que además de pasar a la cronicidad en más del 50% de los casos, no tiene aún profilaxis vacunal, ni tratamiento totalmente efectivo. Se calcula que existen en el mundo más de 300 millones de portadores, de ellos 5 en Europa. En Espa-

ña, estudios cooperativos en donantes de sangre evidencian una prevalencia del 0,9%, con diferente importancia dependiendo de las Comunidades. De acuerdo a ellos se considera de baja prevalencia (hasta 0,67%) Cantabria, Castilla y León, País Vasco y Aragón; intermedia (0,68-0,96%) Asturias, La Rioja, Andalucía y Navarra y alta (>0,96%) Galicia, Cataluña, Valencia, Castilla-La Mancha, Baleares y Madrid⁽²⁸⁾.

Está producida por un virus RNA de la familia flaviviridae. En su genoma se han identificado distintas regiones que dan lugar a las proteínas estructurales y a las implicadas en el ciclo reproductivo del virus. Se han descrito diversas hasta 6 tipos de mutaciones, con varios subtipos cada una de diferente poder patogénico. En España predomina el 1b, exceptuando el grupo de adictos a drogas parenterales en los que predomina el 3a⁽²⁹⁾. En general es un virus fácilmente mutable ya que sus RNA polimerasas tiene baja fidelidad de copia y dificultad en corregir los errores. Por ello no es infrecuente la coexistencia, en el mismo enfermo, de diferentes genotipos⁽³⁰⁾.

La prevalencia de la HVC es relativamente baja en la infancia, ya que la vía de entrada principal es la percutánea y en el momento actual hay un buen control de los hemoderivados⁽³¹⁾. La transmisión vertical madre-hijo es del 5-6% cuando la madre tiene únicamente anti-VCH, aumentando al 50% si además es portadora de ARN-VHC cercano al parto⁽³²⁾. No se ha demostrado que la lactancia materna incremente el riesgo, así como tampoco la convivencia familiar, o al menos lo hace en mucho menor grado que en la HVB. En la mayor parte de los casos infantiles no es posible detectar la fuente de contagio⁽³¹⁾.

Pocas veces el episodio infeccioso evidencia manifestaciones clínicas y, cuando aparecen, no se diferencian de las de cualquier otro tipo de hepatitis. Por ello, lo habitual es que el diagnóstico se haga por el hallazgo, más o menos casual, de elevación de las transaminasas. Dicha elevación suele ser moderada y tiene carácter fluctuante, pero lo determinante en el diagnóstico es la positividad del Ac-HBc y sobre todo del RNA viral.

Los hijos de madres portadoras pueden tener viremias positivas sin patología, durante los primeros meses (falsos positivos) o por el contrario puede no evidenciarse el marcador anti HVC por la escasa respuesta inmunológica inicial (falsos negativos). Por ello las determinaciones deben

hacerse a partir del primer año de vida y de forma evolutiva^(32,33).

La evolución debe ser seguida, a través de transaminasas durante 3-6 meses, incluyendo anti VHC, presencia de ARN-VHC e incluso genotipo y carga viral. Al igual que en la hepatitis B, confirmado el diagnóstico y a partir de los 6 meses de seguimiento estaría indicado realizar una biopsia hepática para estudio del daño tisular y de la carga viral de los hepatocitos.

La historia natural de la enfermedad en la infancia es poco conocida. Lo habitual es que curse de forma subaguda y se cronifique en un 30-60% de los casos. Rara vez evoluciona de forma fulminante. También hay descritos casos de portadores crónicos asintomáticos, con la positividad del anti VHC, pero no del RNA viral⁽³⁴⁾.

El tipo de evolución depende en gran medida del estado inmunológico del huésped, y la coexistencia con otras infecciones virales o tóxicos hepáticos, que empeoran el pronóstico.

En la transmisión vertical, la remisión solo aparece en el 14-20% de los casos y siempre a partir del 2º año de vida. Tanto con esta vía, como en los hemoderivados, el 60-80% evolucionan hacia la cronicidad con ausencia de clínica y bajos niveles de transaminasas, lo que se corresponde con escaso daño histológico comparado con los adultos (necrosis e inflamación que rara vez llega a la cirrosis) quizá por la inmunotolerancia del niño frente al virus^(28,34,35).

En la actualidad no se dispone de vacuna debido a la variabilidad genética del virus, falta de replicación in vitro y escasez de modelos animales para la experimentación. Es esperable que la aparición de una vacuna eficaz, sea capaz de controlar la extensión, cada día mayor de esta enfermedad.

Las normas preventivas para evitar el contagio, de acuerdo con la Academia Americana de Pediatría y el Centro de Enfermedades de EE.UU.^(21,23,31) establecen que no se deben compartir cubiertos, cuchillas de afeitar, cepillos de dientes etc. Evitar el contacto con la sangre (cubrir las heridas, utilización de guantes para las curas, etc.). No existe contraindicación para la asistencia de estos niños a guarderías, escuelas o cualquier otra actividad social.

Dado que la coexistencia con otros virus hepatotropos puede complicar la evolución, se aconseja realizar también la vacunación contra VHB y VHA. Por el mismo motivo es aconsejable evitar tóxicos hepáticos y alcohol.

A pesar de este curso relativamente benigno en la infancia, y la escasa experiencia de los protocolos de tratamiento pediátricos, parece aconsejable iniciar el tratamiento en la infancia que cuando existe mayor replicación viral. El protocolo propuesto por la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica⁽³⁶⁾ aconseja el tratamiento ya que es la única forma de evitar el riesgo de cirrosis y complicaciones a largo plazo (unos 28 años) en los niños con HVC crónica activa, en fase de replicación viral, antes de que se produzca su integración en el genoma del hepatocito.

El objetivo del tratamiento es la erradicación del VHC y la curación de las lesiones hepáticas (aunque puede quedar un daño residual). Al igual que en el tratamiento de la HVB, el Interferón alfa es el medicamento de elección y se emplea a dosis de 3-5 millones/m², tres veces por semana, durante 1 año. Los resultados de pequeñas series –con un total de 200 casos–, muestran una tasa de respuesta del 34%. Entre los factores que predicen una mejor respuesta se encuentran el genotipo viral siendo de mejor pronóstico los tipo 1b. La tasa de seroconvertidores que de forma espontánea no llega al 10%, con el tratamiento asciende al 40% (muy superior a la de los adultos). Recientemente se ha utilizado el PEG-Interferón que es una forma farmacológica de interferón + polietilenglicol en la que su lenta eliminación permite administrarla una vez por semana (en lugar de 3), además de disminuir la aparición de mutantes ya que mantiene niveles más estables (y se cree que la aparición de las mismas está en relación con las fluctuaciones de la tasa sérica de Interferón). La dosificación es de 0,5-1,5 microg/kg/semana, evidenciando los mismos efectos secundarios que el Interferón, pero con aumento de la respuesta favorable.

En los últimos años se ha ensayado, la terapia combinada PEG-Interferón (1-1,5 mcg/K/semana) + Ribavirina (8-15 mg/k/día), durante 1 año, con mejores resultados, aunque en niños está todavía en fase de experimentación⁽³⁶⁾.

HEPATITIS D, E Y G

La descripción de tipos de hepatitis virales va avanzando en el alfabeto⁽³⁸⁾, aunque evidentemente las hepatitis D, E y G no pueden considerarse emergentes.

La **hepatitis D** fue descrita por Rizzetto en 1977⁽³⁹⁾ y está producida por un virus RNA tan pequeño que carece de las propiedades necesarias para su multiplicación, y por tanto para producir patología. Estas propiedades las toma del virus HB, en cuya presencia si es capaz de comportarse como patógeno asociando el daño de la HB al suyo propio. La asociación con la HB puede ocurrir en forma de coinfección o sobreinfección. En el primer caso condicionan una hepatitis que suele ser más benigna ya que solo el 5% evolucionan a la cronicidad. Por el contrario, cuando una HVB se sobreinfecta por el HVD se produce un empeoramiento de la situación (más del 80% se cronifican y un 5% hacen una hepatitis fulminante), a pesar de que, como consecuencia de la interferencia en el genoma, disminuye la carga viral por VHB⁽³⁹⁾.

La hepatitis delta es especialmente frecuente en politransfundidos y adictos a drogas parenterales. Una parte del genoma del VD es capaz de sintetizar una proteína, el antígeno HVD, de gran utilidad diagnóstica. También se pueden detectar otros marcadores como Ac-HVD, que cuando es tipo IgM indica infección activa, y RNA viral que permite estudiar la replicación viral. Hasta el momento no existen medidas profilácticas, ni terapéuticas para el control de este virus defectivo.

La **hepatitis E** (Hepatitis entéricamente transmitida, a través de aguas contaminadas) tampoco se puede considerar una enfermedad emergente. Se trata de una hepatitis clínicamente similar a la A, aunque con peor pronóstico (mortalidad 1-2%, fundamentalmente embarazadas). Está producida por un virus RNA causante de algunas epidemias en países con bajo nivel higiénico.

La **hepatitis G**, última incorporada a la lista de hepatitis víricas, está producida por un flavivirus tipo RNA, con alta prevalencia en la población sana (9% de los donantes) y sobre todo en adictos a drogas por vía parenteral (41%)⁽⁴⁰⁾. También es frecuente encontrarlo asociado a HVC (20%) y HVB (32%) aunque no parece modificar la evolución en ninguna de ellas ni a corto, ni a largo plazo⁽⁴¹⁾. Se cree que la vía de infección es parenteral o sexual, aunque se desconoce el papel que pueda tener en la patología hepática. La transmisión vertical se ha demostrado en el 33% de los hijos de madres portadoras del VG. Solo puede diagnosticarse identificando el genoma viral, careciendo de otros marcadores que puedan identificar la evolución de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Real Academia Española. Diccionario de la Lengua Española. Ed Espasa Calpe, Madrid 1984; tomo I: 353.
2. Center Disease Control and Prevention. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 1999; **48**: 37.
3. Perez Trallero E, Cill G, Urbieta M, Dorronsoro M, Otero F, Mari-món JM. Falling incidence and prevalence of hepatitis A in northern Spain. *Scand J Infect Dis* 1994; **26**: 133-6.
4. Bruguera M, Buti M, Diago M, et al. Indicaciones y prescripción de la vacuna de la hepatitis A en España. Informe de la Asociación Española para el Estudio del Hígado. *Gastroenterol Hepatol* 1997; **20**: 357-73.
5. Cof RS. Hepatitis A. *Lancet* 1998; **341**: 1643-9.
6. American Academy of Pediatrics. Hepatitis A. En: Red Book 2000. Report of the Committee on Infectious Disease, Washington 2000; III: 332-240.
7. World Health Organization. Global disease elimination and eradication as public health strategies. *WHO Bulletin* 1998; **76**: 94-102.
8. Maynard JE. Hepatitis B. Global importance and need for control. *Vaccine* 1990; **1**: 18-20.
9. Salleras L, Plans J, Vidal J, et al. Serological evaluation of the universal hepatitis B vaccination programme of pre-adolescents in Catalonia (Spain). *Vacunas* 2000; **18**: 677-82.
10. Peters M, Vierling J, Gerchwin ME. Immunology and the liver. *Hepatology* 1991; **13**: 977-94.
11. Bortolotti F. Chronic viral hepatitis in childhood. *Bailliere's Clinical Gastroenterology* 1996; **10**: 185-206.
12. Balistreri WF. Viral hepatitis. *Pediatr Clin North Am* 1988; **35**: 637-41.
13. Margolis HS, Alter MJ, Hadler SC. Hepatitis B: Evolving epidemiology and implications for control. *Sem Liver Dis* 1991; **11**: 84-92.
14. Stevens CE, Neurath RA, Beasley RP, Szmuness W. HBeAg and anti-HBe detection by radioimmunoassay. Correlation with vertical transmission of hepatitis B virus in Taiwan. *J Med Virol* 1979; **3**: 237-41.
15. Ruiz Moreno M. Hepatitis por virus B en niños. *Hepatol Clin* 1996; **10**: 185-206.
16. Hayes MO, Harkness GA. Body piercing as a risk factor for viral hepatitis: an integrative research review. *Am J Infect Control* 2001; **29**: 271-4.
17. Ruiz Moreno M, Otero M, Millán A, et al. Clinical and histological outcome after hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in children with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999; **29**: 572-5.
18. Wu TC, Tong MJ, Hwang B, Lee SD, Hu MM. Primary hepatocellular carcinoma and hepatitis B infection during childhood. *Hepatology* 1987; **7**: 46-8.
19. Stephenne J. Development and production aspects of a recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1990; **8**: 69-73.
20. Center for Disease Control and Prevention. Hepatitis B virus: A comprehensive strategy for eliminating transmission in the U.S. through universal childhood vaccination. Recommendations of the immunization. Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* 1991; **40**: 1-13.
21. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases: Universal hepatitis B immunization. *Pediatrics* 1992; **89**: 795-9.
22. Aristegui J. Estrategias en la vacunación de la hepatitis B: recién nacidos. Calendario vacunal. En: Hepatitis y SIDA. 2ª ed JJ Picazo y J Romero. C.E Ciencias de la Salud. Madrid, 1997: 173-84.
23. Center for Disease Control and Prevention. Immunization of adolescents: Recommendations of Advisory Committee on Immunization Practices. American Medical Association. *MMWR* 1996; **45**: 1-14.
24. Calbo F, Oña S, Calbo MC. Grupos de riesgo y vacunación de la hepatitis B. En Hepatitis y SIDA. 2ª ed JJ Picazo y J Romero. C.E Ciencias de la Salud. Madrid, 1997: 159-71.
25. Comité on Infectious Diseases. Hepatitis B. En Red Book 25 Ed. American Academy of Pediatrics. Washington 2000: 340-54.
26. Jara P, Bortolotti F. Interferon-alfa treatment of chronic hepatitis B in childhood: A Consensus advice based on experience in european children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; **29**: 163-70.
27. European Consensus Group on hepatitis B immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity. *Lancet* 2000; **355**: 561-5.
28. Picazo JJ. Hepatitis C. En: Hepatitis y SIDA. 2ª ed JJ Picazo y J Romero. C.E Ciencias de la Salud. Madrid, 1997: 83-96.
29. Esteban JL, Esteban R, Viladomiu L, et al. Hepatitis C virus among risk group in Spain. *Lancet* 1989; **2**: 294-7.
30. Brechot C. Le virus de l'hepatite C: une decouverte de la biologie moleculaire. *Gastroenterol Clin Biol* 1990; **14**: 54-5.
31. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 1998; **101**: 481-5.
32. Bernard O. Mother-to-infant transmission of hepatitis C. *Acta Gastroenterol Belg* 1998; **61**: 192-4.
33. Ohto H, Terzawa S, Sasaki N, Hino K, Ishiwata C, Kako M. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N Engl J Med* 1994; **330**: 744-50.
34. Ruiz Moreno M, Leal A, Millán A. Hepatitis víricas. *An Esp Ped* 2000; **52**: 245-50.
35. Bortolotti T, Faggion S, Con P. Natural history of chronic viral hepatitis in childhood. *Acta Gastroenterol Belg* 1998; **61**: 198-201.

36. Jara P. Protocolo de tratamiento de la hepatitis crónica C. Página Webb de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, 2002.
37. Ruiz Moreno M, Rúa MJ, Castillo I. Treatment of children with chronic hepatitis C with recombinant alpha: a pilot study. *Hepatology* 1992; **16**: 882-5.
38. Nowicki MJ, Balistreri WP. Hepatitis de la A a la E: avanzando en el alfabeto. *Contemporary Pediatr* 1993; **3**: 85-93.
39. Picazo JJ. Hepatitis delta. En: Hepatitis y SIDA. 2ª ed JJ Picazo y J Romero. C.E Ciencias de la Salud. Madrid, 1997: 75-81.
40. Berenguer M, Berenguer J. Hepatitis G (HVG). *Gastroenterol Hepatol* 1996; **19**: 529-33.
41. Alter MJ, Gallagher M, Morris T. Acute non-A-E hepatitis in United States and the role of G virus infection. Sentinel Counties Viral Hepatitis Study Team. *N Engl J Med* 1977; **336**: 741-6.

CONFERENCIA DE CLAUSURA

LAS VACUNAS: ENTRE LA CIENCIA Y EL MARKETING

Francisco Salmerón García, Aurora Limia Sánchez
División de productos biológicos y biotecnología. Agencia Española del Medicamento

RESUMEN

Aunque la investigación y producción de vacunas estaba ligada a Instituciones Públicas, tras la Segunda Guerra Mundial la producción pasó a ser efectuada básicamente por la industria farmacéutica. Desde los años 80, la investigación para el desarrollo de nuevas vacunas se financia básicamente por las Corporaciones Farmacéuticas.

La incorporación de España a la Unión Europea produjo cambios en la comercialización de las vacunas en el mercado español. La autorización para comercializar productos farmacéuticos es más rápida como consecuencia de la aplicación de los procedimientos europeos de autorización de comercialización (centralizado y reconocimiento mutuo). Además, se tiende a un aumento de los precios con el fin de evitar el fenómeno de las importaciones paralelas. Ello ha impulsado una actividad promocional antes poco impor-

tante en el campo de las vacunas, que tiende a superar las recomendaciones de las Autoridades Regulatorias (criterio riesgo/beneficio) o de las Autoridades de Salud Pública (criterio coste/efectividad o de oportunidad política). En este documento se repasan los elementos esenciales en los que se basan las recomendaciones de Salud Pública de algunas vacunas de tétanos, difteria, tos ferina (acelular/completa, combinadas o no con otras vacunas), vacuna antipoliomielítica (atenuada/inactivada), vacuna frente a meningitis C, vacuna antineumocócica y vacuna de varicela.

Palabras clave: Vacunas; Poliomiélitis; Meningitis C; Neumococos; Tos ferina; Tétanos; Difteria.

INTRODUCCIÓN

La autorización de medicamentos (incluidas las vacunas) se realiza en las Agencias Regulatorias tras una valoración de su calidad, seguridad y eficacia, utilizando el criterio riesgo/beneficio. Una vez autorizada una vacuna, las Autoridades de Salud Pública deben evaluar la introducción de la misma teniendo en cuenta el criterio coste/efectividad, o de oportunidad política. El criterio coste/efectividad supone una mayor exigencia que el criterio riesgo/beneficio, ya que además de implicar que los beneficios del uso de la vacuna superan los riesgos asociados a su empleo, los costes de la intervención sanitaria deben ser adecuados a la magnitud del problema que se pretende resolver.

Como consecuencia de la incorporación de España a la Unión Europea, se han modificado los procedimientos de autorización de medicamentos, incluidas las vacunas. Esto ha favorecido la comercialización de vacunas muy novedosas sobre las que, en ocasiones, se tiene una información muy parcial y no suficiente para justificar una recomendación sanitaria. Este hecho genera, en ocasiones, aproximaciones preliminares divergentes por parte de distintos expertos en cada uno de los temas. Por otra parte, los precios de las nuevas vacunas son a menudo altos, con el fin de evitar el fenómeno de las importaciones paralelas, y esto ocasiona que el coste económico de las intervenciones sanitarias no sea un elemento despreciable. Inevitablemente, la puesta en el mercado de vacunas novedosas y de coste elevado hace que cualquier discusión sobre estos temas pueda