

Prevención de la Hepatitis Viral en Niños

Dr. Jorge Luis Candela Herrera

Pediatra Asistente del Servicio de Infectología del IESN

En la actualidad se reconocen al menos seis virus hepatotrópos como causa de hepatitis en humanos (A, B, C, D, E y G). Los virus de la hepatitis A (HAV) y hepatitis E (HEV) son virus RNA sin envoltura que se diseminan predominantemente por transmisión fecal-oral y causan una enfermedad aguda autolimitada. Los virus de la hepatitis B (HBV), hepatitis C (HCV) y hepatitis D (HDV) son virus con envoltura que se diseminan por transmisión parenteral y tiene una tendencia variable a causar infección persistente, hepatitis crónica, y, en el caso de HBV y HCV carcinoma hepatocelular. Un sexto virus descubierto en años recientes, hepatitis G (HGV), se transmite por transfusiones sanguíneas y aunque puede causar infección crónica y viremia, rara vez causa inflamación hepática y la mayoría de las personas infectadas son asintomáticas.

Entre las medidas que contribuyen a la prevención de la infección por virus de transmisión fecal oral están el mejoramiento de las condiciones sanitarias (disponibilidad de agua potable, desagüe y adecuadas condiciones para la preparación de alimentos) y de higiene personal (lavado de manos) de la población. En el caso de las hepatitis de transmisión parenteral, el screening rutinario de la sangre de los donantes y la inactivación viral de cierto productos sanguíneos han permitido reducir la adquisición de estos virus en el medio hospitalario.

La inmunización contra la hepatitis viral tiene dos objetivos: el primero es prevenir la morbilidad y mortalidad asociada con las formas agudas de la infección y el segundo es reducir la ocurrencia de enfermedad hepática crónica y carcinoma hepatocelular. El primer objetivo está dirigido a la prevención de la hepatitis A, hepatitis B y hepatitis E; mientras que el segundo, a la prevención de la hepatitis B y hepatitis C^(6, 9). Secundariamente la inmunización contra HBV previene además la morbilidad y mortalidad asociada a HDV.

De estos virus, los de HAV, HBV, HCV y BEV han sido los que han tenido mayor grado de investigación. Aunque muchos factores han dificultado el desarrollo de una vacuna contra el HCV, actualmente se dispone de vacunas efectivas y seguras para la prevención de la Hepatitis A y Hepatitis B.

HEPATITIS VIRAL A

El HAV, es un virus RNA de cadena simple sin envoltura relacionado a la familia de los picornavirus. Se ha descrito un serotipo y varios genotipos del HAV. Los genotipos tienen un solo epítoto dominante altamente conservado, responsable de la generación de anticuerpos. Esta característica es ideal para la formulación de una vacuna, pues al incluir el epítoto, ésta sería efectiva en cualquier región geográfica^(5, 12).

HEPATITIS VIRALES N° A, N° B				
Genoma	RNA	RNA	RNA	RNA
Incubación	15-150 días	30-180 días	15-60 días	¿?
Transmisión	Como HBV (menos eficiente)	Sangre (con HBV)	Fecal-Oral	Sangre
Severidad	Leve-Insidiosa	Moderada-Severa	Leve (severa en gestantes)	Mínima
Curso clínico	Crónico > 85%	Fulminante/Crónico	Agudo	Persistente
Hepatocarcinoma	Si	No	No	No
Profilaxis IG	No	No	No	No
Vacuna	Investigación	Contra HBV	Investigación	No
Terapia	ITF+Ribavirina	No	No	No

IG: inmunoglobulina

ITF: interferon

La habilidad del HAV para replicarse en cultivos celulares es una característica única entre los virus de hepatitis humana. El crecimiento del virus es lento y no muestra efecto citopático. Aunque el HAV salvaje es difícil de cultivar, los pases continuos en cultivo de células incrementan la posibilidad. Tales cepas de VAH han sido usadas para la manufacturación de vacunas inactivadas^(8, 9).

La ausencia de cubierta lipídica permite el paso de virus viables del hígado hacia el intestino, a través del sistema biliar, y luego su posterior eliminación por las heces. Es resistente a las condiciones ambientales permaneciendo viable en agua y alimentos por meses. Es inactivado a temperaturas superiores a 100° C durante 5 minutos, o exposición a rayos ultravioletas, cloro y formalina. El hombre es el huésped natural y el modo más común de transmisión ocurre por la ingestión de agua o alimentos contaminados o por contacto persona a persona. Las condiciones que facilitan la diseminación del virus son el hacinamiento, pobre higiene y condiciones sanitarias deficientes. Los niños menores de 5 años de edad con infecciones subclínicas constituyen una fuente importante de diseminación de la infección a otros niños y adultos susceptibles, aunque se han descrito algunos casos de transmisión parenteral y vertical esta es rara^(2, 3, 12).

La edad es el factor epidemiológico más importante que influye en el grado de severidad de la enfermedad. En niños menores de 5 años, 9 de cada 10 niños infectados tienen infección subclínica mientras que la relación clínica / subclínica es 1:4 en adolescente y puede llegar a 9:1 en adultos⁽³⁾.

En los países con endemidad alta para Hepatitis A (> 40 casos clínicos /100,000 habitantes). La enfermedad es más común en los niños pequeños mientras que en países de baja endemidad (<10 casos clínicos/100,000 habitantes.) el espectro clínico de la enfermedad se desplaza hacia los adolescentes y adultos. Estudios en décadas pasadas muestran que la región de América Latina en general constituye un área de alta endemidad. Sin embargo en los últimos años, estudios realizados en países como Guatemala, Chile, Brasil, Argentina, Costa Rica, México; han demostrado la existencia de 2 patrones diferentes de comportamiento epidemiológico dentro de una misma región geográfica, con relación al nivel socioeconómico de la población afectada⁽¹⁰⁾. En el Perú un estudio de seroprevalencia de anticuerpos (14AV IgG) realizado en la ciudad de Lima en 1998

encontró una prevalencia en población infantil (14 años de edad) de 46,3%; siendo en los niveles socioeconómicos más favorecidos (estratos AB) del 35.6% y los de nivel socioeconómicos más bajos (estratos CD) de 55.2%⁽¹²⁾. De manera que los niños procedentes de los estratos socioeconómicos más favorecidos se comportan como niños de regiones de baja endemidad, con alta susceptibilidad a la infección en edades posteriores de la vida; en la cual la severidad de la enfermedad y el riesgo de complicaciones es mayor.

La forma severa o fulminante se presenta con una frecuencia del 0.1% a 0.35% de los casos de hepatitis A. Se estima que en América Latina se registran 1,500 casos de hepatitis fulminante al año y que el 70% son por Hepatitis A con una mortalidad del 50%. En un estudio realizado en el Instituto Especializado de Salud del Niño de Lima-Perú se reporta que el 95% de las hospitalizaciones por hepatitis viral aguda en niños corresponde a H-AV y que la Hepatitis Fulminante se desarrolla en el 3.3% de los casos hospitalizados con una mortalidad del 60%⁽²⁾. La sobrevida en países desarrollados con disponibilidad de unidades de cuidados intensivos y trasplante hepático es mayor del 60%. Aunque no se reconoce que la hepatitis A evolucione a la cronicidad, en los últimos años se ha descrito la ocurrencia de hepatitis crónica autoinmune tipo 1 como una manifestación atípica de hepatitis A.

Prevención de la Hepatitis A:

Inmunoglobulina (IG): La administración de IG humana a dosis de 0.02 mL/kg intramuscular (máximo 3 ml en niños pequeños y 5 ml en niños grandes) dentro de las 2 semanas post exposición tiene una eficacia mayor del 85% en prevenir los síntomas de infección⁽²⁾.

Vacuna Hepatitis A: Existen 4 vacunas a virus inactivados disponibles en Latinoamérica; sin embargo con la que se tiene más experiencia es la producida a partir de la cepa vacunas HM 175 y que es adsorbida en hidróxido de aluminio como adyuvante. La inmunización con esta vacuna induce la producción de anticuerpos específicos a un nivel más alto que el conseguido con la administración de IG, dando una inmunidad protectora prácticamente en el 100% de los niños vacunados y se estima que perdura por lo menos entre 16 a 25 años. En infantes se logran porcentajes elevados de seroconversión pero la media geométrica de títulos de anticuerpos séricos

es significativamente menor en infantes con anticuerpos antiHAV adquiridos transplacentariamente.

La vacuna es bien tolerada. La mayoría de las reacciones adversas comunes son leves a moderadas y se presentan dentro de las primeras 24 a 48 horas. Las manifestaciones locales (dolor, tumefacción y enrojecimiento) y las manifestaciones generales (fiebre y malestar) se presentan en menos del 10 % de los vacunados. La anafilaxia es rara.

Aunque las indicaciones precisas de la vacunación contra hepatitis A para América Latina aún no se han definido; esta ha sido incluida en el calendario vacunal propuesto por la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE). Las indicaciones de la vacunación incluyen a niños y adolescentes que viven en zonas de alta endemicidad (sobre todo los pertenecientes a estratos socioeconómicos altos), contactos familiares pediátricos de un caso índice y los expuestos a brotes epidémicos en guarderías, escuelas, etc. Así mismo a drogadictos, hombre que tiene sexo con hombres, hemofílicos y portadores de hepatopatía crónica^(2,3).

HEPATITIS VIRAL B

El HBV, prototipo del grupo Hepadnaviridae, es un virus de genoma DNA de doble cadena que posee una estructura compleja. Esta formado en su parte externa por una envoltura denominada antígeno de superficie (HbsAg), que cubre al core o nucleocapside y es llamado antígeno core (HbcAg); que contiene el DNA viral y una DNA polimerasa con actividad de transcriptasa reversa. En el suero de los pacientes infectados se detectan viriones completos e incompletos, formados en su totalidad por HBsAg y un péptido derivado del core, producido en el hepatocito

por ruptura del core, llamado antígeno e (HbeAg) y que se relaciona con la replicación viral y la capacidad de infectividad. El HBV no es citopático, induce mecanismos inmunes de citotoxicidad y lisis mediada por células, dirigidos contra los antígenos expresados en la membrana de los hepatocitos, siendo la respuesta individual la responsable de la superación o persistencia de la infección⁽¹²⁾.

El HVB es transmitido a través de la sangre o fluidos corporales, tales como exudados de heridas, semen, secreción cervical, y saliva de las personas portadoras del HBsAg, tanto sean asintomáticos o presenten una infección aguda o crónica. Los modos de transmisión incluyen la transfusión de sangre o productos sanguíneos, uso de agujas contaminadas, exposición percutánea o mucosa a sangre o fluidos corporales, y actividades homosexuales y heterosexuales. La acupuntura, tatuajes y perforación para pendientes son también mecanismos de transmisión vigentes. La transmisión vertical o perinatal se da con más frecuencia en zonas de prevalencia intermedia y alta y es la principal vía de transmisión a nivel mundial que permite la perpetuación de la enfermedad pues aproximadamente el 90% de estos niños pasarán a la cronicidad. La transmisión persona a persona puede ocurrir en situaciones de contacto interpersonal por períodos prolongados, tales como la residencia con un infectado crónico. En el hogar la transmisión no sexual ocurre primariamente de niño a niño y los más pequeños tienen un mayor riesgo de infección. La transmisión por compartir objetos inanimados tales como ropas de baño, toallas, cepillo también puede ocurrir debido a que el HBV puede sobrevivir en el medio ambiente por una semana o más. Independientemente de la vía de transmisión, si el caso indi-

VACUNAS CONTRA HEPATITIS A DISPONIBLES EN LATINOAMÉRICA

Havrix (GSK)	Hidróxido	Niños: 1 a 18 años Adultos:	720 U.EL/0.5mL 1440 U.EL/1mL	2 dosis IM: 0,6-12m 2 dosis IM: 0,6-12M
Avaxim (Aventis Pasteur)	Hidróxido aluminio	Desde los 18 meses de edad:	160 RIA/0.5mL	2 dosis IM: 0,6 mes
Epaxal (Berna)	Virosoma de virus influenza	Desde los 6 años de edad:	500 U.RIA/0,5IM	2 dosis IM: 0,2 meses
Twinnix* HAV+HBV (GSK)	Hidróxido aluminio	Niños: 1 a 15 años > 15 años y adultos:	360 U.EL (HAV)+10ug HBsAg/0.5mL 720 U.EL (HAV)+20ug HBsAg/1.0 mL	3 dosis IM: 0,1,6m

* Vacuna combinada contra hepatitis viral A y hepatitis B

ce es HBeAg positivo, el riesgo de transmisión es sustancialmente mayor, por lo menos por un factor de 10. El HBV no se transmite por vía fecal-oral.

El riesgo de infección crónica por HBV es inversamente proporcional a la edad de adquisición de la infección. En neonatos se estima del 90%, en comparación con 20 a 50% en niños de corta edad y de 5% a 8 % en adultos.

La hepatitis B representa un importante problema de salud pública mundial. Se calcula que unos 350 millones de personas están infectadas. El 30 a 40% de los portadores crónicos han adquirido la infección en la época infantil. Esta infección causa anualmente en todo el mundo la muerte de dos millones de personas ya sea en el curso de la infección aguda por una hepatitis fulminante, o en infecciones crónicas, como consecuencia del desarrollo de cirrosis y hepatocarcinoma.

En Latinoamérica existen zonas de alta prevalencia (> 10%) como la Cuenca del Amazonas, de prevalencia intermedia (2 - 10%) como la caribeña, Haití o República Dominicana o en América Central como Guatemala y Honduras o algunas zonas de América del Sur cercanas a la Cuenca del Amazonas o prevalencia baja «2%) como los países del cono sur de América del Sur o algunos países de América Central y el Caribe⁽³⁾.

El Perú es considerado entre los países de prevalencia intermedia para HBV, pero la prevalencia no es homogénea existiendo diferencias significativas entre las diferentes regiones y aún dentro de ellas en las diferentes localidades. Así en la selva la endemicidad está entre intermedia y alta con prevalencias que van del 2.5% en la población de Iquitos, hasta el 20% en la población nativa. En la costa la prevalencia fluctúa entre 1 a 3.5%. En la sierra la prevalencia es baja en las localidades de la vertiente occidental de los Andes e intermedia a alta en valles interandinos de la vertiente oriental de los Andes⁽¹³⁾.

En Lima se registra el mayor número de casos con-

firmados de HBV debido a que es la ciudad con una mayor densidad poblacional, mayor flujo migratorio desde las zonas de mayor endemicidad y por contar con el mayor número de hospitales e institutos de referencia con facilidades para el diagnóstico confirmatorio. Se debe tener en cuenta que los departamentos de Cusco; Huánuco, Loreto, Junín, Amazonas y San Martín han sido considerados como departamentos endémicos para la transmisión de la HBV. Si se analiza la letalidad de la HBV por departamentos Apurímac (17%), Ayacucho (911/o) y Loreto (8%) tienen la más alta letalidad, frente al 2% de promedio nacional⁽¹³⁾.

Prevención Hepatitis B:

Inmunoprofilaxis: La inmunización rutinaria universal preexposición de las personas susceptibles con la vacuna de hepatitis B es el medio más efectivo de prevenir la transmisión de la infección y por consiguiente las manifestaciones agudas y las complicaciones de las formas crónicas como cirrosis y cáncer del hígado^(1,2,13).

La inmunización contra hepatitis B esta recomendada en todos los infantes como parte del Calendario de Inmunizaciones, y en todo niño que no ha sido previamente inmunizado^(3, 4).

La inmunoprofilaxis postexposición con vacuna Hepatitis B e inmunoglobulina Hepatitis B (HBIG) o vacuna hepatitis B sola puede prevenir efectivamente la infección después de la exposición al HBV. Es esencial realizar la determinación de HBsAg en todas las gestantes para identificar a los infantes que requieren inmunoprofilaxis postexposición al nacer para prevenir la infección perinatal⁽³⁾.

Las vacunas contra hepatitis B utilizadas actualmente son producidas por la tecnología del DNA recombinante, contienen de 10 a 40 microgramos de proteína HBsAg por mililitro adsorbida en hidróxido de aluminio, y algunas contienen timerosal como preservante, La vacuna debe administrarse por vía intramuscular en el área anterolateral del muslo (me-

ESQUEMAS RECOMENDADOS DE VACUNA HEPATITIS B

Infantes de madre HBsAg negativa y Niños menores de 11 años	10	0.5	0,1,6 meses
Niños menores de 11 años			
Adolescentes 11 a 19 años	10	0.5	0,1,6 meses o 0,12,24 meses*
Adultos 20 años o más	20	1.0	0,1,6 mese
Adultos inmunocomprometidos y pacientes en diálisis	40	2.0	0,1,2 6 a 12 meses

* Intervalo alternativo para adolescentes con imposibilidad de acceder al estándar (6)

nores de 18 meses de edad) o en el deltoides (niños mayores). Esta vacuna puede administrarse simultáneamente con otras vacunas⁽³⁾.

La vacuna DNA recombinante tiene una eficacia 90% a 95% para prevenir la infección HBV en niños y adultos susceptibles. Estudios a largo tiempo indican que la memoria inmunológica permanece intacta por 12 años o más y protege contra la infección crónica BBV, aun cuando las concentraciones de anticuerpos anti-HBs se vuelvan bajas o indetectables. En personas inmunocompetentes no se recomienda rutinariamente la administración de dosis de refuerzo, después de haber completado el esquema de vacunación⁽³⁾.

En prematuros nacidos de madre HBsAg (-) y de menos de 2 Kg de peso al nacer se debe posponer el inicio de la inmunización hasta que alcance 2 Kg o más, o hasta los 2 meses de edad. Si la madre es HBsAg (+) se debe administrar HBIG (0,5 ml) y la primera dosis de vacuna antes de las 12 horas de vida, pero esta dosis no se contará dentro de las 3 dosis requeridas para completar la inmunización⁽³⁾. La determinación de anti-HBs se aconseja 1 a 2 meses después de la tercera dosis de vacuna sólo en las siguientes circunstancias.⁽¹⁾ hemodiálisis,⁽²⁾ personas

con infección VIH,⁽³⁾ personas con riesgo de exposición ocupacional,⁽⁴⁾ inmunocomprometidos en riesgo de exposición al HBV,⁽⁵⁾ contactos sexuales de persona HBsAg positivo, y⁽⁶⁾ infante nacido de madre HBsAg positivo. En general es una vacuna segura con reacciones locales leves. La anafilaxis es rara^(3,4).

VACUNAS COMBINADAS:

El rápido desarrollo en la biología molecular y la ingeniería genética han permitido grandes avances en el campo de las inmunizaciones y dentro de estos están el desarrollo de nuevas vacunas combinadas, las cuales combinan distintos antígenos vacunales sin afectar la eficacia y seguridad de los mismos. El uso de estas vacunas permitirá simplificar e incorporar a los esquemas de vacunación rutinarios nuevas combinaciones las cuales a su vez mejorarán la adherencia, reducirán los costos y permitirán ampliar las coberturas vacunales con la consiguiente reducción en la morbilidad y mortalidad por estas enfermedades^(4, 5, 8).

INMUNOPROFILAXIS PARA PREVENIR TRANSMISIÓN PERINATAL DE INFANTES NACIDOS DE MADRE HBsAg POSITIVO

Al nacimiento (< 12 horas)	Primera dosis y HBIG 0.5 mL IM*
1 a 2 meses	Segunda dosis
6 meses	Tercera dosis

* HBIG: Inmunoglobulina Hepatitis B, debe ser administrado en sitio diferente a la vacuna

RECOMENDACIONES PARA INMUNOPROFILAXIS CONTRA HBV POST EXPOSICIÓN PERCUTÁNEA O MUCOSA

No vacunado	vacunar	HBIG+Vacuna	vacunar
Parcialmente	vacunado	HBIG+vacunar	Vacunar
Vacunado	no	no	no
Respuesta a la vacuna dificiente (<10uU/ml)	no	vacunar	vacunar

HBIG: dosis 0.06 mL/kg IM, debe ser administrada en sitio diferente a la vacuna

VACUNAS COMBINADAS CON COMPONENTE CONTRA HEPATITIS B DISPONIBLES EN EL PERÚ

Nombre comercial (Laboratorio)	Composición	Administración	Conservación
Tritanrix HB (GSK)	DPT + HBV	Inyección por vía intramuscular profunda, de preferencia en la cara anterolateral del muslo	En refrigerador entre 2° y 8°C (hasta 2 años). No congelar. Proteger de la luz.
Tritanrix HB + Hib (GSK)	DPT + HBV + Hib		
Infanrix HB (GSK)	DPaT + HBV		
Infanrix Hexa (GSK)	IPV + DPaT + HBV + Hib		
Hexavac (Aventis Pasteur)	IPV + DPaT + HBV + Hib		
Twinrix (GSK)	HAV + HBV	Intramuscular profunda (deltoides)	

DPT: Vacuna contra difteria, tétanos y pertussis
 DPaT: Vacuna contra difteria, tétanos y pertussis acelular
 Hib: Vacuna conjugada contra *H. Influenzae* tipo b
 IPV: Vacuna contra virus polio inactivada

BIBLIOGRAFÍA

- Cabezas C et al. Impacto del programa de vacunación contra hepatitis viral B integrado al programa ampliado de inmunizaciones en Huanta (Perú) 1994 -1997. *Rev, Gastroent. Perú* 2000, 20:201-212.
- Candela J, Sapaico J, Chávez C, Kubota P. Falla hepática fulminante por hepatitis viral tipo A en niños. Congreso Peruano de la Sociedad Peruana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales, Lima 1997.
- Committee on Infectious Diseases American Academy of Pediatrics. 2000 Red Book: 280-309.
- Comité Asesor de Vacunas Asociación Española de Pediatría. Manual de Vacunas en Pediatría. 2ª edición 2000:116-133.
- Díaz-Nfítoma F, et al. A combined vaccine against hepatitis A and B in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*, 1999,18:109-14.
- Fishman L, et al, Actualización en hepatitis viral, *Pediatr Clí North Am*, 1996, 1:5 5 -71.
- Halsey N et al. Hepatitis B vaccine administered to, children and adolescents at yearly interval. *Pediatrics* 1999, 103 (6).
- Lopalco P et al. Hepatitis A and B in children and adolescents- what can we learn from Puglia (Italy) and Catalonia (Spain). *Vaccine* 19 (2001): 478-82.
- Malay Sh et al. Current of pediatric hepatitis vaccine use. *Pediatr Cli North Am*.2000, 47(2):395-406.
- Stanley M et al. Vaccine to prevent viral hepatitis. *N. Engl J Med*. 1997, 16:196-204.
- Tanaka J. Hepatitis A shifting epidemiology in Latin America. *Vaccine*.2000, 18:S57-S60.
- Vildósola K Colichón A, Rubio M, Well J. Prevalencia de anticuerpos contra hepatitis A en una población de 1 a 39 años de Lima. *Revista de Gastroenterología del Perú*. 2000, 20 (2):141-5.
- Vildósola H. Impacto de la vacunación contra hepatitis B, sobre la tasa de hepatitis aguda, portadores crónicos y hepatocarcinoma. *Rev. gastroenterología. Perú* 2000, 20: 414-21.
- Yepes N. Hepatitis viral. En *Nutrición clínica y gastroenterología pediátrica*. Editorial médica internacional LTDA. 1999: 434- 49.
- Zavala D, Cabezas C. Hepatitis virales B y D. Módulos técnicos Ministerio de Salud. 2000, 5:11-43.