

Hepatitis C: tratamiento en niños y gestantes

P. Jara Vega

Servicio de Hepatología y Trasplante. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. España.

Los niños son solamente una pequeña proporción de los infectados por el virus de la hepatitis C (VHC) y hay pocas o ninguna manifestación clínica durante la infancia. En la población general infantil la prevalencia de anti-VHC es baja, de 0,1-0,4%. En España la incidencia de hepatitis C infantil se estima en 78-117 casos por año, basado en un modelo teórico de transmisión vertical (400.000 nacimientos/año, 0,8-1,2% mujeres anti-VHC, el 70% virémicas, con transmisión al hijo en 3,5%).

MODOS Y RIESGO DE INFECCIÓN

En la edad pediátrica la hepatitis C ocurre actualmente por transmisión madre-hijo de forma casi exclusiva, debido a las buenas medidas de cribado en los donantes de sangre. Excepcionalmente puede atribuirse a transmisión a partir de otro familiar. La transmisión madre-hijo puede suceder intraútero, al final del embarazo o en el parto. Una vez descartada la transmisión pre o perinatal, la convivencia del niño con la madre no proporciona un riesgo apreciable.

La transmisión perinatal es un riesgo circunscrito a los casos de madres anti-VHC+ con ARN-VHC detectable, que suponen un 65% de los casos de gestantes anti-VHC+. La tasa de infección en el niño es de 1,7-4% en los hijos de madre anti-VHC+, inferior a 0,1% si la madre es ARN-VHC(-), pero 4,3-10% en hijos de madre anti-VHC y ARN-VHC+¹.

FACTORES RELACIONADOS CON LA TRANSMISIÓN MADRE-HIJO

Nivel de viremia

Algunos estudios pero no todos correlacionan los niveles más altos de viremia en las gestantes con infección en el niño. En general se consideran cifras altas de viremia a

> 10⁶ copias/ml. Durante la gestación el nivel de transaminasas disminuye o se normaliza en muchas mujeres con hepatitis C, otras pueden tener cifras más elevadas que antes del embarazo; el nivel de viremia no sigue un patrón uniforme y oscila. La determinación de la carga viral al final del embarazo sería la única analizable en su posible influencia sobre el riesgo de transmisión del VHC al hijo. Debido a la presumible toxicidad para el feto del interferón y ribavirina, ninguno de esos fármacos debe ser administrado a la gestante. El genotipo viral no influirá en el riesgo de infección al niño.

Procedimientos invasivos y tipo de parto

No hay evidencia de que la realización de amniocentesis evitando atravesar la placenta constituya un riesgo adicional de infección, pero es desaconsejada en etapas tardías del embarazo. Se considera que las diversas enfermedades obstétricas (amenaza de parto prematuro, dilatación prolongada, rotura de membranas > 6 horas, distocia) y la monitorización cruenta del parto aumentan la probabilidad de infección. La modalidad del parto, vaginal o cesárea, no modifica el riesgo del niño. No hay indicación de cesárea programada para evitar la transmisión del VHC al hijo.

Lactancia materna

El VHC se detecta en el calostro y la leche, pero la lactancia materna no es fuente de infección para el niño, ni tampoco el contacto estrecho de la madre con el niño a lo largo de su vida.

Madres con infección por los VIH + VHC

La transmisión es significativamente más alta en madres con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (19% frente a 3,5% en VIH-). El tratamiento antirretroviral en la gestación y la realización de cesárea están indicados, disminuyen el riesgo de transmisión del VHC y lo equipara al de madres únicamente infectadas por VHC.

Correspondencia: Dra. Paloma Jara Vega.
Servicio de Hepatología y Trasplante Hepático Pediátrico.
Hospital Universitario Infantil La Paz.
P.º de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.
Correo electrónico. pjara.hulp@salud.madrid.org

DETECCIÓN DE LA TRANSMISIÓN MADRE-HIJO

Las pautas de vigilancia en el niño nacido de una madre con hepatitis C consisten en dos evaluaciones, a los 2-4 meses (ARN-VHC) y a los 18-24 meses (anti-VHC). En los niños no infectados el anti-VHC transferido de la madre desaparece antes de los 18 meses. El 90-100% de las infecciones son detectadas en el primer control (ARN-VHC+). Las infecciones no detectadas en el primero pueden identificarse por la presencia de anti-VHC+ a los 18 meses.

HISTORIA NATURAL DE LA HEPATITIS C EN NIÑOS

La hepatitis C adquirida por vía madre-hijo cursa de forma asintomática, con baja frecuencia de hepatomegalia. Hay elevación de transaminasas en la mayoría, pero no se han comunicado casos de hepatitis ictericia. En el seguimiento posnatal, el 20% de los niños infectados aclaran el virus^{2,3}; con mayor probabilidad en niños infectados por genotipo 3 y en los que presentan mayor elevación de alanino-aminotransferasa (ALT), ($> \times 5$ valor normal). En los que curan el ARN-VHC pasa a ser indetectable en algún momento a lo largo de los primeros 3 años de vida, y la positividad de anti-VHC persiste. Por ello, la definición de infección crónica VHC en niños debiera restringirse a niños con ARN-VHC+ más de 3 años después del momento presumible de inóculo, o con más de 3 años de edad en el caso de hijos de madre anti-VHC+.

La lesión histológica es leve en niños infectados a través de la madre, en biopsias efectuadas en los primeros años de vida. En pacientes pediátricos con epidemiología diversa, transfusional o madre-hijo, la histología muestra fibrosis avanzada (Metavir F3/F4) en 5,3%. La fibrosis significativa es infrecuente en los primeros diez años de evolución⁴.

En los niños afectados de otras enfermedades crónicas por las que fueron tratados con hemoderivados (tumores, hemoglobinopatías, hemofilia...) la tasa de cirrosis era superior, pero esas poblaciones han pasado a ser de edad adulta y no representan un problema en niños de nuestro medio, tras 16 años de aplicación del cribado de donantes.

JUSTIFICACIÓN DE TRATAMIENTO

La importancia de la infección crónica por VHC en adultos radica en la posibilidad de progresión del daño hepático a lo largo del tiempo. En edad pediátrica (0 a 18 años) resulta excepcional observar una hepatopatía clínicamente significativa debida a VHC^{3,4}. Sin embargo, es lógico asumir progresión en edades posteriores, con mayores dificultades de vigilancia y tratamiento en los adultos jóvenes. La posibilidad de curación en un porcentaje apreciable constituye la razón de administrar tratamiento en niños.

TRATAMIENTO

Las pautas de tratamiento en niños han sido a lo largo del tiempo las mismas que en pacientes adultos fueron previa-

mente investigadas y aplicadas. Las series pediátricas son pequeñas y poco numerosas, como corresponde a una patología poco frecuente a esa edad. Las conclusiones de eficacia y seguridad no pueden ser basadas en poblaciones de pacientes tan amplias como los estudios en adultos.

La experiencia de tratamiento en niños se refiere exclusivamente a pacientes afectados de infección crónica por VHC y de edad superior a 3 años. Los niños menores de 2 años no son susceptibles de tratar por esta enfermedad, el empleo de interferón en niños tan pequeños podría tener toxicidad neurológica inaceptable descrita en niños tratados por procesos diferentes. El tratamiento en la fase aguda, aunque suele ser identificada en el seguimiento rutinario de niños nacidos de madre infectada, no es aplicable por ese motivo.

El tratamiento en niños se ha realizado en centros especializados, de medio hospitalario, en forma de ensayo clínico o uso compasivo. El ámbito de tratamiento debiera ser exclusivamente hospitalario, vigilado por pediatras especialistas en el área. La Food and Drug Administration aprobó en 2003 la terapia con interferón alfa y ribavirina en niños con hepatitis C. En España no hay autorización legal general para el empleo de terapia combinada en niños.

Monoterapia con interferón alfa

Los resultados de tratamiento con interferón alfa a dosis de 3 a 5 MU/m² tres veces por semana durante 48 semanas han sido evaluados en conjunto, con la experiencia publicada entre 1990 y 2000⁵. La eficacia (respuesta virológica sostenida) en 366 niños tratados se obtuvo en un 36% (27% en genotipo 1 y 70% en genotipo no-1). Ello sugería mayor respuesta que en adultos, pero debe recordarse el escaso número de pacientes en cada serie, el posible sesgo de publicación de resultados más favorables, y el empleo de una dosis más alta de interferón (3-5 MU/m² en niños vs. 3-5 MU en adultos). En España e Italia⁶ se obtuvieron resultados semejantes a los de series de adultos (10% en genotipo 1, 50% en genotipo 3). Los respondedores sostenidos han mantenido ARN-VHC negativo y función hepática normal en el seguimiento⁶ (1-5 años).

Terapia combinada

Interferón alfa y ribavirina

El efecto de tratamiento combinado fue estudiado en un ensayo en 41 niños alemanes, con respuesta en el 61% de los pacientes⁷. Datos más amplios provienen de otro ensayo realizado entre 1998 y 2001, en 29 centros de Europa, Canadá, Israel y Estados Unidos⁸. En la fase 1 se determinó, en 56 niños de 5 a 16 años, la farmacocinética de interferón alfa2b (3 MU/m² subcutáneo 3 veces por semana) y la de ribavirina; y fue investigada la dosis óptima de ribavirina (administrada a 8, 12 o 15 mg/kg/día oral, dividida en dos dosis). Los niveles séricos de interferón de los niños eran aproximadamente el doble que en adultos, ya que reciben aproximadamente el doble de dosis (3

MU/m² vs. 3 MU). Normalizando para la dosis, la exposición al interferón (AUC) y C_{máx} fueron similares a adultos. La ribavirina tuvo una farmacocinética similar a adultos (8,12 y 15 mg/kg comparable a adultos con 800,1.000 y 1.200 mg/día, respectivamente). El grupo de niños recibiendo ribavirina a 15 mg/kg/día tuvo la mayor supresión viral en las semanas 4 y 12, sin diferencias en la naturaleza o intensidad de efectos adversos hematológicos, de manera que el estudio prosiguió (fase 2 y 3) aplicando esa dosis.

Un total de 118 niños de 3 a 16 años de edad recibieron IFN 3 MU/m² 3 veces por semana y ribavirina 15 mg/kg/día. El 80% eran caucásicos, el 42% de transmisión madre-hijo, el 8% tenían antecedente de enfermedad oncológica, el 78% estaban infectados por genotipo 1 y la carga viral basal fue mayor de 2 millones de copias/ml en el 54% de los casos. La duración estimada de la infección fue de 10,6 años (mediana). Ciento trece niños completaron 24 semanas de tratamiento; el tratamiento fue retirado entonces por falta de respuesta en 38 niños.

El análisis, por intención de tratamiento, mostró que el 59% (70/118) de los niños tuvieron ARN-VHC indetectable a la semana 48, y 46% (54/118) obtuvieron respuesta virológica sostenida⁸. El 94% de los respondedores con ALT basal elevada normalizaron el nivel al final del seguimiento, frente a 32% de los no-respondedores. En niños con genotipo 1 hubo respuesta sostenida en 36% (33/92), frente a 84% (21/25) con genotipo 2/3 (p < 0,001).

En el grupo total, no hubo una diferencia estadísticamente significativa en la obtención de respuesta dependiendo de la raza, peso, sexo, fuente de la infección, duración estimada de la infección, o ALT basal. Los niños de 5-12 años obtuvieron respuesta sostenida en 57% (43/75) frente a 26% (11/43) en adolescentes > 12 años, pero la diferencia fue atribuida en parte a datos ignorados del seguimiento en un 35% de los adolescentes. Con genotipo 1 hubo mejor respuesta en los que tenían < 2 millones de copias/ml comparado con los de carga viral mayor (48% vs. 26% p < 0,05).

Los efectos adversos incidieron en la misma frecuencia e intensidad según la edad. Hubo eventos adversos en todos los niños, similares a los reportados en adultos. El tratamiento afectó el peso y el crecimiento, de una manera no permanente, pues en el seguimiento hubo una ganancia de peso y de talla parcialmente compensadoras del efecto inhibidor previo de la terapia. El descenso medio de hemoglobina fue de 1,5 g/dl. El 31% precisaron modificar la dosis, por anemia o neutropenia principalmente. Un 7% suspendió el tratamiento debido a depresión, neutropenia, cefalea, dolor en el lugar de inyección o elevación de transaminasas. Dos niños recibieron L-tiroxina por hipotiroidismo transitorio, y un caso desarrolló diabetes mellitus e hipotiroidismo persistente.

Interferón pegilado y ribavirina

Este tratamiento, estándar para adultos, se encuentra en fase de investigación en niños. Está en curso un estudio

multicéntrico de farmacocinética, eficacia y seguridad en niños de peginterferón alfa2b 60 µg/m²/semana combinado con ribavirina 15 mg/kg/día.

Los datos disponibles provienen de dos ensayos. Uno fue realizado en España, en 30 niños que recibieron peginterferón alfa2b 1 µg/kg/semana y ribavirina 15 mg/kg/día⁹. Otro fue realizado en Alemania, en 61 niños tratados con peginterferón alfa2b 1,5 µg/kg/semana y ribavirina 15 mg/kg/día¹⁰. En ambos ensayos el tratamiento fue aplicado 24 semanas en infecciones por genotipos 2/3 y durante 48 semanas en genotipo 1. Los resultados fueron similares en ambos, e indican que la respuesta es obtenida en un porcentaje igual o ligeramente superior a pacientes adultos.

En el estudio español, con criterios de inclusión estrictos de infección crónica (más de 3 años desde inóculo), edad entre 3,5 y 16 años, el 69% de los casos eran debidos a infección madre-hijo, el 86,6% eran genotipo 1, y la viremia fue > 10⁵ UI/ml en el 66,6%. La respuesta sostenida fue evidenciada en 50% (46,6% de 26 niños con genotipo 1 y en el 100% de 3 pacientes con genotipo 3). En la semana 4 solamente un paciente obtuvo ARN-VHC negativo. En la semana 12 de tratamiento, el 51,7% había negativizado ARN-VHC, el 72% tuvo un descenso > 2 log respecto a la carga viral basal. Hubo respuesta sostenida en el 87% y 71% de los que presentaron esas características a la semana 12, respectivamente. Ningún caso con descenso < 2 log a la semana 12 obtuvo respuesta. El tratamiento continuado hasta la 48.^a semana en 6 niños con viremia positiva a la semana 24 no obtuvo respuesta sostenida en ninguno.

En el estudio alemán, los niños tenían una edad de 2 a 17 años, el 40,3% eran debidos a infección vertical, el 75,8% genotipo 1. Hubo respuesta sostenida en 47,8% (22/46) de los niños con genotipo 1 y 100% (13/13) en niños con genotipo 2/3 (p = 0,0003). En la semana 12 el 62,3% de los tratados obtuvieron ARN-VHC negativo. El 91% de los pacientes con genotipo 1 y el 92,3% de los casos con genotipos 2/3 que consiguieron respuesta sostenida tuvieron viremia indetectable en la semana 12 de tratamiento.

En estos ensayos no hubo diferencias de respuesta según la edad (menores de 12 años comparado con mayores: 54,8% vs. 63,3% en el estudio alemán, 45% vs. 60% en el estudio español), ni en la cifra de ALT basal o comparando niños con transaminasas normales con los que presentaban alteración funcional previa al tratamiento. La carga viral basal y el índice de Knodell no influyeron en la respuesta en niños españoles. En ambos estudios, la respuesta de los pacientes con adquisición de la infección por vía transfusional tuvo una tendencia a ser superior a la de niños infectados por vía madre-hijo (niños alemanes: 70,4% vs. 48% p = 0,087; niños españoles 78% vs. 38% p = 0,1). En el grupo de niños que actualmente constituyen la población más numerosa, consistente en infectados por genotipo 1 por vía madre-hijo, el tratamiento combinado es eficaz en el 37,5% y 35% de los casos (España y Alemania, respectivamente).

Los efectos adversos del interferón pegilado combinado con ribavirina se comparan favorablemente con el empleo

ANEXO 1. Grado de evidencia de las afirmaciones señaladas

Cribado VHC universal en embarazo: no indicado (infrecuente y sin posibilidades preventivas de transmisión)	A
Tratamiento de hepatitis C en gestante: contraindicado por riesgo de toxicidad fetal	C
Riesgo de infección VHC en hijo de madre anti-VHC+:1-7%	A
Anti-VHC+ ARN-VHC+: 4-10%	A
Factores implicados en la transmisión	
Modalidad de parto (vaginal vs. cesárea): no influye	A
Rotura prematura de membranas, distocia: favorece transmisión	C
Madre VIH+: aumenta el riesgo (5) de transmisión, pero similar con HAART y cesárea	A
Lactancia artificial vs. natural: no influye	A
Riesgo de evolución crónica de la infección vertical: 78-81%	A
Definición de infección crónica VHC: persistencia de ARN-VHC tras 3 años	A
Hepatopatía crónica clínica o histológicamente grave por VHC en niños y adolescentes: 1-2%	A
Aplicabilidad de tratamiento con IFN + ribavirina: mayores de 2-3 años	C
Riesgos del tratamiento combinado:	
Habitualmente bien tolerado: descenso de Hb 1,5 g/dl, neutropenia, fiebre	A
Inhibición transitoria del crecimiento	A
Recuperación compensadora del crecimiento postratamiento	B
Alteraciones de función tiroidea clínicamente significativas: 2-8%	A
Diabetes mellitus: 0-1,6%	A
Ideación suicida: 0-2,5%	B
Eficacia del tratamiento	
No influyen características basales, salvo genotipo (2/3 mejor respuesta que 1)	A
Mayor eficacia en hepatitis C postransfusional	B
Carga viral a la semana 12 predictiva de RVS	B
Respuesta virológica sostenida	
alfaIFN 3 MU/m ² 3 veces por semana + RBV 15 mg/kg/d 48 semanas	
Genotipo 1: 36%	A
Genotipo 2/3: 84%	A
Peginterferón 1-1,5 µg/kg/semana + RBV 15 mg/kg/d	
48 semanas en genotipo 1, 24 semanas en genotipo 2/3	
Genotipo 1: 47%	B
Genotipo 2-3: 100%	B

IFN: interferón; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

de interferón alfa, al disminuir el número de inyecciones y de reacciones inmediatas a la inyección. Otros efectos adversos han sido de igual naturaleza e intensidad. Todos pudieron mantener la asistencia al colegio. El cambio transitorio de carácter o estado de ánimo se ha observado en 15-30% de los niños, sin casos severos. La cifra de hemoglobina desciende 1,6-1,4 g/dl respecto al valor basal; en el 5-23% de los casos la neutropenia indicó reducción de la dosis de peginterferón. Las alteraciones significativas de función tiroidea fueron observadas en 5/61 niños alemanes, los 5 niños fueron tratados con L-tiroxina y mantuvieron el tratamiento combinado, 2 siguieron precisando hormona tiroidea a los 12 meses de seguimiento. Hubo un caso de diabetes mellitus. En el estudio español, el tratamiento combinado fue suspendido por hipertiroidismo en 2 niños, y las alteraciones se resolvieron en ambos. En conclusión, la eficacia del tratamiento combinado en niños avala su aplicación. Sin embargo, debe ser estudiado más profundamente, y ampliada la investigación de los factores involucrados en el desarrollo de alteraciones tiroideas y diabetes en algunos niños. Aunque la aplicabilidad del tratamiento es alta, factores basales que podrían ser favorables, como el menor tiempo de evolución, menor severidad histológica, y ausencia de otras enfermedades, no parecen determinar una respuesta claramente mejor en niños. Todo lo comentado sobre el grado de evidencia de los diferentes aspectos de la hepatitis C en el niño se refleja en el anexo 1.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yeung LT, King SM, Roberts EA. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology*. 2001;34:223-9.
2. Resti M, Jara P, Hierro L, Azzari C, Giacchino R, Zuin G, et al. Clinical features and progression of perinatally acquired hepatitis C virus infection. *J Med Virol*. 2003;70:373-7.
3. The European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2005;41:45-51.
4. Jara P, Resti M, Hierro L, Giacchino R, Barbera C, Zancan L, et al. Chronic hepatitis C virus infection in childhood: clinical patterns and evolution in 224 white children. *Clin Infect Dis*. 2003;36:275-80.
5. Jacobson KR, Murray K, Zellos A, Schwarz KB. An analysis of published trials of interferon monotherapy in children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;34:52-8.
6. Bortolotti F, Iorio R, Nebbia G, Marcellini M, Giacchino R, Zancan L, et al. Interferon treatment in children with chronic hepatitis C: long-lasting remission in responders, and risk for disease progression in non-responders. *Dig Liver Dis*. 2005; 37:336-41.
7. Wirth S, Gehring S, Lang T, Gerner P. Recombinant alfa-interferon plus ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36:1280-4.
8. González-Peralta R, Kelly DA, Haber B, Molleston J, Murray KF, Jonas MM, et al. Interferon alfa-2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Hepatology*. 2005;42:1010-8.
9. Jara P, Hierro L, Camarena C, De la Vega A, Díaz MC, Frauca E, et al. Peg-interferon alfa 2b plus ribavirin therapy in children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003; 36:572.
10. Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, Ballauf A, Kullmer U, Gerner P, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005;41:1013-8.