

Tratamiento de la hepatitis C

PALOMA JARA

Servicio de Hepatología y Trasplantes. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. España.
pjara.hulp@salud.madrid.org

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.

Resumen

El estudio consiste en un ensayo en niños del tratamiento recomendado para adultos con hepatitis C crónica. No hay datos previos de la eficacia y la tolerabilidad de peginterferón (pegIFN) combinado con ribavirina en pacientes pediátricos. El estudio fue abierto, sin grupo control. Todos los genotipos de virus de la hepatitis C, rangos de amino-transferasas y diferentes vías de infección se aceptaron para el estudio.

Se trató a 62 niños y adolescentes (2 a 17 años) con pegIFN alfa 2b 1,5 µg/kg/semana combinado con ribavirina 15 mg/kg/día, durante 48 semanas.

Se documentó respuesta virológica sostenida en 22/26 (47,8%) pacientes con genotipo 1, en 13/13 (100%) con genotipo 2 o 3,

en 1/2 con genotipo 4. La respuesta según la vía de infección fue 19/27 (70,4%) con origen transfusional, 12/25 (48%) casos de transmisión vertical y 5/9 de origen desconocido.

El tratamiento fue en conjunto bien tolerado. El 83% tuvo leucopenia, pero solamente 3 niños requirieron reducir la dosis de pegIFN. El 10,3% desarrolló anticuerpos antitiroideos y disfunción tiroidea.

En conclusión, el tratamiento combinado con pegIFN y ribavirina tuvo resultados esperanzadores y fue bien tolerado en niños y adolescentes con hepatitis C crónica. La dosificación semanal de pegIFN es un avance considerable en este grupo de edad.

Jara P, Hierro L, De la Vega A, Díaz C, Camarena C, Frauca E, et al. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C. Pediatr Infect Dis J. 2008;27:142-8.

Puntos clave

● En la infancia y la adolescencia solamente un 5% de casos de hepatitis C crónica desarrollan fibrosis avanzada. La posibilidad de curación, para evitar riesgos de progresión en la edad adulta, es el motivo de considerar el tratamiento en niños.

● El genotipo viral es el factor que más influye en la respuesta al tratamiento, los genotipos 2 y 3 (aproximadamente, el 20-30% de los pacientes) tienen una elevada probabilidad de curación (100%), mientras que el genotipo 1 (70-80% de las infecciones) se cura en el 47% de los casos.

● Los efectos adversos del tratamiento son muy frecuentes. La ribavirina motiva descenso de hemoglobina (media, -1,4 g/dl) y es mutagénica. El peginterferón (pegIFN) causa neutropenia y puede inducir enfermedades autoinmunitarias. La enfermedad tiroidea inducida por interferón puede ser transitoria o permanente una vez suspendido el fármaco.

● El tratamiento combinado pegIFN alfa + ribavirina no está autorizado aún por las autoridades sanitarias en España para niños con hepatitis C. Su uso es restringido y debe efectuarse en centros especializados.

Resumen

Treinta niños de 3-16 años con hepatitis C crónica recibieron tratamiento con peginterferón (pegIFN) alfa 2b, 1 µg/kg/semana combinado con ribavirina 15 mg/kg/día durante 24 semanas (genotipos 2 o 3) o 48 semanas (genotipos 1 o 4). El objetivo fue lograr respuesta virológica sostenida, definida como ácido ribonucleico (ARN)-virus de la hepatitis C (VHC) indetectable en la semana 24 de seguimiento después de completado el tratamiento.

Se obtuvo respuesta en el 50% de los pacientes (3/3 genotipo 3; 12/27 genotipo 1-4). En la semana 12 de tratamiento, el 52% de los pacientes mostraba ARN-VHC negativo y el 72% presentaba un descenso de la carga viral de > 2 log₁₀ comparado con la viremia previa al tratamiento. El 87 y el 71% de esos pacientes, respectivamente, consiguieron respuesta virológica sostenida.

El tratamiento se suspendió en 3 niños debido a efectos adversos. El 23% de los pacientes necesitó una reducción de la dosis de pegIFN debido a neutropenia. Ningún caso precisó reducción de dosis de ribavirina.

En conclusión, el tratamiento combinado con pegIFN alfa 2b y ribavirina fue eficaz en niños con hepatitis C crónica. El estado virológico en la semana 12 de tratamiento identificó a los futuros respondedores y a los no respondedores. Los fármacos fueron razonablemente bien tolerados, sin efectos adversos permanentes.

Cambios en el diagnóstico, cuidado y tratamiento de la enfermedad

La hepatitis C es una infección poco frecuente en niños de la población general. En Europa y Estados Unidos, la positividad de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (anti-VHC), indicando infección pasada o crónica, se detecta en el 0,1-0,4% de los niños.

En 1990 se iniciaron buenas medidas de cribado obligatorias en los donantes de sangre, con técnicas de serología muy sensibles a partir de 1993. La infección infantil en países desarrollados ocurre desde esa fecha casi únicamente por transmisión madre-hijo.

La transmisión madre-hijo puede suceder intraútero, al final del embarazo, o en el parto. El tipo de parto o lactancia no influyen en el riesgo de transmisión¹. Ocurre en un 1,7-4% de niños nacidos de madre anti-VHC positiva (en muchas ocasiones la serología es el único marcador conocido de la madre), y en 4-10% en los nacidos de madre anti-VHC positiva con viremia detectable (ARN-VHC positivo, indicador de infección activa). Una vez descartada la transmisión prenatal o perinatal, la convivencia del niño con la madre, o con otros familiares infectados, no conlleva riesgo de infección.

En España, la incidencia de hepatitis C infantil se estima en 78-117 casos por año, basado en el modelo teórico de transmisión vertical (400.000 nacimientos/año, 0,8-1,2% de las embarazadas anti-VHC positivas, el 70% de ellas virémicas, con transmisión al hijo en 3,5%).

La hepatitis C adquirida por vía madre-hijo cursa sin astenia o anorexia apreciables ni ictericia. Se detecta mediante programas de seguimiento en hijos de mujeres anti-VHC positivas o en chequeos sistemáticos.

En el seguimiento posnatal, el 20% de los niños infectados aclara el virus^{2,3}, con mayor probabilidad los infectados por genotipo 3 y en los que presentan cifras de alanina-amino-transferasa (ALT) mayores de 5 veces el límite normal. En los niños que curan, el ARN-VHC pasa a ser indetectable en algún momento durante los primeros 3 años de vida, y la positividad de antiVHC persiste.

La persistencia de ARN-VHC positivo más de 3 años después del momento del inóculo (el parto) es el parámetro que en niños define una infección crónica por el VHC. Los datos del seguimiento prospectivo de niños con infección vertical indi-

can que después de ese tiempo la curación espontánea es excepcional.

Por un mecanismo no citopático directo, sino mediado por la respuesta inmunológica, la infección crónica por el VHC determina lesiones inflamatorias hepáticas, con elevación de aminotransferasas y grados variables de infiltrado inflamatorio en el espacio porta, citólisis lobular y fibrosis.

La lesión histológica es leve en niños con hepatitis C crónica, en biopsias efectuadas en los primeros años de vida. En pacientes pediátricos con epidemiología diversa, transfusional o madre-hijo, la biopsia hepática muestra fibrosis avanzada (metavir F3/F4) solamente en el 5,3%. La fibrosis significativa es infrecuente en los primeros 10 años de evolución^{4,5}.

La importancia de la infección crónica por el VHC radica en la posibilidad de progresión del daño hepático en el tiempo, en la vida adulta.

El desarrollo de tratamientos eficaces en la hepatitis C crónica ha conducido a la necesidad de definir su aplicación a los niños. Los tratamientos son caros, largos y asocian efectos adversos. La enfermedad sólo excepcionalmente es grave en niños, y podría posponerse el tratamiento a la edad adulta, e incluso es posible el beneficio de los avances terapéuticos en ese período. Sin embargo, los niños cuentan con un cuidado excelente de sus padres, y ello permite un buen cumplimiento y la detección de efectos adversos. El tratamiento puede ser beneficioso en niños. La eficacia es excelente en los pacientes respondedores, ya que consigue la curación definitiva de la infección (el término utilizado es “respuesta virológica sostenida”), la normalización de la función hepática y la regresión de las lesiones inflamatorias hepáticas. La curación de la infección evita la estigmatización social del padecimiento de una hepatitis crónica.

Por todo ello, la obtención de datos comparativos de respuesta a tratamiento y efectos adversos es importante en niños.

La información aportada por los 2 estudios piloto publicados permite calibrar la tasa de eficacia (tabla 1) y la frecuencia de efectos adversos graves o permanentes (tabla 2). Ambos han aplicado el esquema de tratamiento actualmente considerado más eficaz en pacientes adultos.

En resumen, el tratamiento con peginterferón (pegIFN) alfa 2b combinado con ribavirina permite la curación del 47% de los niños con hepatitis C genotipo 1 y de la práctica totalidad de niños con genotipos 2-3. La duración completa del tratamiento (6 meses en genotipos favorables y 1 año en genotipo

Tabla 1. Eficacia de peginterferón alfa combinado con ribavirina. Características previas al tratamiento y respuesta virológica sostenida (RVS = viremia [ARN-VHC] negativa 6 meses tras el fin del tratamiento)

	Wirth et al	Jara et al		
Característica pretratamiento	N.º de pacientes	RVS	N.º de pacientes	RVS
Todos los pacientes	61	36 (59%)	30	15 (50%)
Infección parenteral	27	19 (70,4%)	9	7 (78%)
Infección vertical	25	12 (48%)	21	8 (38%)
Genotipo 1	46	22 (47,8%)	26	12 (46%)
Genotipos 2 y 3	13	13 (100%)	3	3 (100%)

Tabla 2. Efectos adversos del tratamiento combinado

Efecto adverso	N.º pacientes	Wirth et al Porcentaje	Jara et al N.º pacientes	Porcentaje
Seudogripal (fiebre, dolor muscular, etc.)	50	82	30	100
Pérdida de peso, más de 5% peso basal	12	19,7	7	23
Trastornos del ánimo (ansiedad, irritabilidad, etc.)	9	14,8	12	40
Diabetes	1	1,6	0	0
Disfunción tiroidea (hipo, hiper)	5	8,1	2	6,6
Descenso de hemoglobina		Descenso medio 1,6 g/dl		Descenso medio 1,4 g/dl
Neutropenia	< 40% = 34	55,7%	< 1.000/ μ l: 9	30%

1) puede evitarse con la valoración de la respuesta a la semana 12, con una buena capacidad predictiva del resultado temprano logrado. Si no ha habido un descenso $> 2 \log_{10}$ en la carga viral es esperable el fracaso, y el tratamiento se suspende.

Limitaciones clínicas de los ensayos

1. En ambos trabajos, se incluyó a pacientes que representan todo el espectro de la hepatitis C crónica en niños, sin otras enfermedades, el prototipo de pacientes que son actualmente atendidos. No incluye a pacientes que eventualmente puedan necesitar tratamiento por hepatitis C en circunstancias especiales: trasplantados de órganos, con insuficiencia renal, afectados de enfermedades hematológicas.

2. Los 2 trabajos incluyen a pacientes con infección de origen transfusional adquirida en la época anterior al cribado en los donantes. Actualmente, esa forma de adquirir la infección es rara. La eficacia del tratamiento en hepatitis C transfusional fue cuantitativamente superior a la eficacia en la hepatitis adquirida por transmisión vertical. La edad en el momento del tratamiento no parece haber sido el determinante de la diferente respuesta. Dado que actualmente los candidatos a tratamiento tienen mayoritariamente infecciones de origen vertical, la eficacia del tratamiento combinado se reduce al 35-38% (en el caso de genotipo 1).

3. La dosificación de pegIFN alfa 2b fue 1-1,5 μ g/kg/semana, sin aparente diferencia en los resultados, ni en la frecuencia o intensidad de efectos tóxicos. No se realizó un estudio farmacocinético previo, las dosis se eligieron según datos basados en pacientes adultos. La dosis que se ha seleccionado para el ensayo internacional en curso en niños es de 60 μ g/m²/semana. La dosificación de ribavirina 15 mg/kg/día se seleccionó a partir de datos de eficacia en niños, en un estudio anterior de tratamiento con interferón alfa convencional combinado con ribavirina.

4. Los efectos adversos graves debidos a los fármacos no pueden ser previstos antes del tratamiento. El riesgo de los niños tratados para desarrollar enfermedades de tiroides inducidas por interferón es la principal desventaja del tratamiento de la hepatitis C. Hay elevaciones leves transitorias de anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa en un 20% de niños, sin trascendencia. Los pacientes con tiroiditis clínica (7 casos de

los 92 niños totales entre ambos trabajos) pueden evolucionar a normalidad a corto plazo, pero otros precisan tratamiento indefinido por hipotiroidismo.

5. El impacto del interferón en el crecimiento es leve-moderado y tiene una evolución a normalización tras la retirada del fármaco. A causa del seguimiento de 6 meses solamente post-tratamiento, aún no se ha establecido si los niños tienen un retorno a percentiles de talla semejantes a antes del tratamiento. Esta información es importante para decidir tratamientos en adolescentes.

Limitaciones metodológicas de los ensayos

Ambos estudios se han realizado sin un grupo control. El número de pacientes es bajo. Estas características no impiden la valoración aceptable de sus resultados. La hepatitis C es una enfermedad infrecuente y grupos amplios de pacientes solamente pueden reunirse en ensayos multicéntricos internacionales. De hecho, estos 2 estudios piloto generaron la base para el diseño y el comienzo de un ensayo de esas características, actualmente en curso.

La medida de la eficacia ha sido la obtención de ARN-VHC negativo mantenido 6 meses después de completar el tratamiento. Ese objetivo no sucede en la evolución natural de la hepatitis C crónica, por lo que no es imprescindible el grupo control. La valoración de los efectos adversos de los fármacos tampoco hace necesario un grupo control. El interferón tiene un espectro conocido de toxicidad que incluye neutropenia, trombopenia, fiebre, malestar, aftas bucales, depresión, irritabilidad, desencadenamiento de enfermedades autoinmunitarias (tiroiditis, hepatitis autoinmunitaria, diabetes, etc.), pérdida de peso y enlentecimiento del crecimiento durante su administración. La ribavirina causa hemólisis, y es una droga mutagénica que precisa medidas en varones y mujeres para evitar embarazo (durante el tratamiento y en los 6 meses siguientes).

En ambos estudios, hubo una buena evaluación secuencial de problemas clínicos, de laboratorio básico y función tiroidea. En ambos fue deficitaria la evaluación psicológica-psiquiátrica, del rendimiento intelectual y del impacto global en la cali-

dad de vida del niño, con métodos científicos. En estudios previos, el interferón ha causado irritabilidad, depresión, ideación suicida. En pediatría, esos aspectos quedan apartados de una evaluación experta, y se confía en una detección correcta por parte de los padres. Sin embargo, en adolescentes debería evaluarse mejor, así como también los métodos más eficaces para evitar la gestación.

Significado e implicación de los métodos utilizados

1. La conclusión de ambos estudios es que no hay características pretratamiento (cifra de ALT, intensidad de la inflamación en la biopsia, carga viral, etc.) que permitan seleccionar a los pacientes más proclives a tener respuesta. El número de niños con genotipos 2 y 3 (respuesta, 100%) fue muy bajo, lo que impidió demostrar que en niños es un factor favorable. Sin embargo, numerosos estudios en adultos permiten utilizar ese dato como factor pronóstico principal.
2. Es necesario realizar trabajos más amplios que permitan evaluar el posible impacto de la vía de transmisión de la infección y de la edad en los resultados.

3. El pronóstico de respuesta al tratamiento según la carga viral a la semana 12, aunque basado en pocos pacientes, muestra los mismos resultados, cuantitativamente muy diferentes y mejores para niños con descenso $> 2 \log_{10}$, los cuales en adultos se han identificado como factores predictivos comprobados en estudios amplios.

Bibliografía



1. Pembrey L, Newell ML, Tovo PA, and the European Paediatric HCV network Collaborators The management of HCV infected pregnant women and their children. *J Hepatol*. 2005;43:515-25.
2. European Paediatric Hepatitis C Virus Infection Network, Tovo PA, Pembrey LJ, Newell ML. Persistence rate and progression of vertically acquired hepatitis C infection. *J Infect Dis*. 2000;181:419-24.
3. 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.
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. Iorio R, Giannattasio A, Sepe A, Terracciano MA, Vecchione R, Vagnente A. Chronic hepatitis C in childhood: a 18-year experience. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1431-7.