

Hepatitis

PALOMA JARA
Y LORETO HIERRO

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

Hepatitis B y C en niños

Puntos clave

Las técnicas para el diagnóstico de infección por VHB son de enzimoimmunoanálisis, que permiten detectar los antígenos virales HBsAg y HBeAg y los anticuerpos antiHBC, antiHBe y antiHBs en suero.

El principal problema de la hepatitis B es la posibilidad de infección crónica. Los principales riesgos son la infección en la infancia y la hepatitis asintomática.

La terapia en la hepatitis crónica B tiene un objetivo parcial, sólo excepcionalmente curativo. Se aplica a pacientes en fase replicativa o de eliminación.

El diagnóstico de la infección por virus C se basa en la demostración de anticuerpos antiVHC determinados por enzimoimmunoanálisis y en la detección de viremia por técnicas de PCR.

En el diagnóstico de niños infectados por VHC se demuestra la posibilidad de aclarar espontáneamente la viremia en un lapso de tiempo de hasta 3 años desde el inóculo.

La cronicidad ocurre globalmente en un 70-85% de los infectados. Solamente un 13% de niños con hepatitis crónica C han referido síntomas como dolor abdominal o anorexia.

Las hepatitis virales son las hepatopatías más frecuentes en niños y en adultos. La incidencia varía dependiendo del área geográfica, y está influida por aspectos socioeconómicos, higiene y costumbres, y por la disponibilidad de medidas de prevención. La gravedad de estas infecciones difiere entre países o comunidades, dependiendo probablemente de la existencia de diferencias en el genotipo viral, del estado nutricional, de la coexistencia de otras infecciones, de tóxicos ambientales o de otras enfermedades en esos niños.

En muchas ocasiones los datos reflejados en la literatura médica entran en conflicto con lo que los especialistas observan en los pacientes de su medio. Este artículo se centra en niños no afectados de otras enfermedades. La clínica y el pronóstico pueden ser diferentes en niños con patologías añadidas.

Hepatitis B

El virus

El virus de hepatitis B (VHB) pertenece a la familia Hepadnaviridae. El genoma es un ADN circular, parcialmente de doble hebra, de 3.200 pares de bases. El ADN y una ADN polimerasa están contenidas en la nucleocápside o core, compuesto por HBcAg, y a su vez rodeados por una envoltura externa formada por HBsAg, Pre-S1 y Pre-S2. El virión mide 42 nm. La hebra (-) del ADN tiene cuatro genes que se superponen parcialmente: S (preS1/preS2/S), C (preC/C), P y X. Codifican respectivamente los antígenos de superficie o envoltura, el core, la ADN polimerasa y un complejo regulador de la transcripción con función transactivadora.

Basado en diferencias de algunos aminoácidos, en el antígeno HBsAg pueden establecerse 4 serotipos diferentes (adw, adr, ayw, ayr), todos con un determinante "a" común. Una divergen-

cia mayor del 8% en el genoma del virus es la base para diferenciar 6 genotipos denominados A, B, C, D, E y F, con diferente distribución entre países. En China predomina el genotipo B, y en España, los genotipos A y D. El genotipo F predomina en América Central y del Sur, sobre todo en la población indígena del Amazonas.

Las mutaciones del virus B son raras, por ser un ADNvirus y, por tanto, poseer sistemas de control de la exactitud de la copia de ADN. Las mutaciones descritas en el VHB se consideran adaptativas y debidas a la respuesta inmunitaria del huésped, que ejerce la presión mayor sobre los antígenos "e" y core. En los pacientes con infección crónica se han observado mutaciones en el gen precore y core. La más frecuente mutación viral (mutación precore A1896) se observa en los portadores crónicos coincidiendo con un gran descenso en la actividad replicativa del virus, con la desaparición de HBeAg del suero y la aparición de antiHBe. La mutación con sustitución de guanina por adenina en el nucleótido 1896 no permite la formación de antígeno "e" por producir un codón *stop* que impide la lectura del gen más allá de la región precore. El proceso de replicación no está dificultado en esos virus con mutación A1896 porque pueden transcribir la información del gen C posterior a la mutación y formar HBcAg. El nivel replicativo es bajo, pero en individuos infectados por genotipo B, C, D o E puede alcanzar el suficiente para tener trascendencia clínica.

Técnicas de diagnóstico. Las técnicas más disponibles son enzimoimmunoanálisis que permiten detectar los antígenos virales HBsAg y HBeAg y los anticuerpos antiHBC, antiHBe y antiHBs en el suero. Estos marcadores son suficientes en el diagnóstico y seguimiento del paciente con infección autolimitada, en los estudios de prevalencia de la infección, para el

Lectura rápida



Hepatitis B

La vía de transmisión más frecuente de la hepatitis B en la infancia es la intrafamiliar (horizontal o vertical, dependiendo de la prevalencia de la infección en cada país).

Tras el inóculo hay un tiempo de incubación de 1 a 6 meses, en el que el virus replica en el hígado sin producir daño.

En la hepatitis autolimitada los síntomas afectan a un porcentaje creciente de pacientes, según su edad.

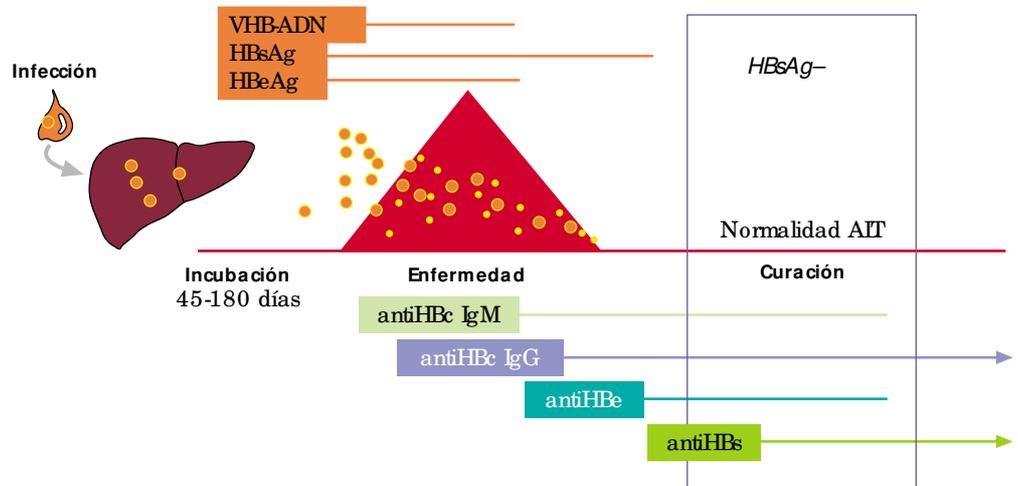


Figura 1. Evolución de los marcadores serológicos en la hepatitis aguda B.

sistema de detección de infección en donantes de sangre y órganos, para la indicación de vacuna o en el control de eficacia de la vacuna.

Otros marcadores permiten completar el conocimiento y el control del paciente con infección crónica. El virión completo es detectado y cuantificado en suero mediante técnicas de hibridación de ADN, con técnicas comerciales cuyo límite inferior de sensibilidad varía entre 4.700 y 700.000 copias/ml. Para detectar cantidades de virus en sangre inferiores a la de la sensibilidad de las técnicas de hibridación se recurre a la proteína C reactiva (PCR). El límite inferior de detección mediante las técnicas comerciales de PCR es de 200-1.000 copias/ml¹.

Epidemiología. En un sujeto con infección activa la concentración de virus en sangre es de hasta 10^9 partículas/ml. Todas las secreciones corporales eliminan virus. La transmisión a otras personas se produce a través de pequeñas abrasiones en la piel o mucosas y puede suceder en el período perinatal, por vía sexual, o simplemente por una convivencia íntima en la familia. En los niños, la fuente de infección más frecuente es un miembro de la familia. En muchos países persiste aún el riesgo de infección por vía "sanitaria", a través de material no desechable y hemoderivados.

La frecuencia de portadores crónicos de VHB permite diferenciar áreas geográficas de muy alta (> 8%), media (2-7%) o baja (< 2%) prevalencia. En los países de alta prevalencia la transmisión predominante es vertical, horizontal intrafamiliar en los de prevalencia media, y sexual o a través del uso de drogas ilegales en los países de baja prevalencia. La vía de transmisión predominante en cada medio determina diferencias en la edad de infección, que son de importancia en la evolución de la enfermedad.

Se calcula que existen 350 millones de portadores crónicos de HBV, un 5% de la población mundial. Los portadores crónicos son la fuente de infección a otras personas. Según el tamaño de la familia y los hábitos de higiene, un 60-100% de los contactos familiares o sexuales de un portador tienen marcadores de infección HB pasada o son a su vez portadores. La infección de los niños, con su elevada tasa de evolución a cronicidad, es el principal factor de persistencia del virus en la población general.

Enfermedad por VHB

Tras el inóculo hay un tiempo de incubación de 1 a 6 meses, en el que el virus replica en el hígado sin producir daño. La enfermedad aparece coincidiendo con la respuesta inmunitaria celular y humoral del individuo, dirigida contra hepatocitos que muestran proteínas virales procesadas en la membrana. La hepatitis refleja la lisis y apoptosis inmunomediada de hepatocitos infectados. La evolución de la enfermedad dependerá de la adecuación de la respuesta inmunitaria. Si es capaz de destruir todos los hepatocitos infectados y desarrollar el anticuerpo neutralizante antiHBs, la infección cura sin lesión permanente en el hígado.

En la *hepatitis autolimitada* los síntomas afectan a un porcentaje creciente de pacientes, según su edad. En menores de 1 año ocurren en menos de un 5%; en niños de 1 a 5 años, en un 5-15%, en los mayores de 5 años y adultos afectan a un 33-50%.

En la figura 1 se representa el curso de la infección autolimitada y los parámetros serológicos y virológicos que la caracterizan a lo largo de las fase de incubación tardía, de estado y de convalecencia y curación. La propia presencia de síntomas es un factor asociado a más posibilidad de curación que el curso asintomático. La negativización del HBeAg un mes después

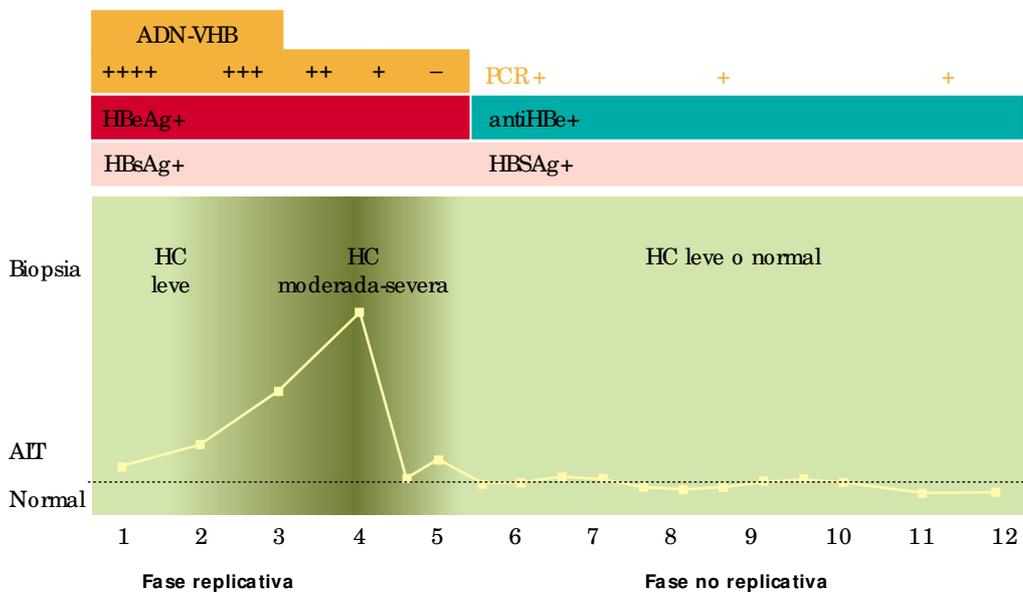


Figura 2. Caracterización por serología y ADN-VHB medido por hibridación de las fases de la hepatitis crónica B.

del comienzo de los síntomas se relaciona con curación. El seguimiento debe proseguir en cualquier caso y, por definición, la curación se establece cuando el HBsAg se ha negativizado. La mayoría de los enfermos tendrán después antiHBs detectable. La positividad para antiHBe y antiHBs persistirá toda la vida, dando inmunidad frente a nuevas infecciones por cualquier genotipo de VHB.

La hepatitis B puede tener un *curso fulminante*, que afecta a menos de un 1% de los que sufren hepatitis B icterica. Puede atribuirse a una respuesta inmunitaria demasiado intensa que origina la destrucción hipersíncrona de los hepatocitos infectados. En niños se describe especialmente tras la infección vertical a partir de una madre portadora en fase antiHBe+. Normalmente los portadores crónicos son antiHBe+.

El principal problema de la hepatitis B es la posibilidad de *infección crónica*. Se define por la persistencia del antígeno viral HBsAg en sangre durante más de 6 meses. Los principales factores de riesgo son la infección en la infancia y la hepatitis asintomática. La infección HB crónica ocurre en un 50% de los lactantes, un 25% de los menores de 5 años y un 5-10% de los mayores de 5 años y los adultos, y se adquiere por vía vertical a partir de una madre con marcadores relacionados con una elevada carga viral en sangre (HBeAg+). La tasa de evolución crónica de los niños infectados es de un 90%. Si la madre es HBeAg(-), el riesgo se reduce a un 10-30%.

La trascendencia de la hepatitis B recae fundamentalmente en el riesgo de cirrosis y/o de hepatocarcinoma en los portadores crónicos. Los estudios epidemiológicos a nivel mundial mues-

tran que un 15-40% de los portadores de VHB desarrolla secuelas graves a lo largo de la vida.

Hepatitis crónica B

Fases de la hepatitis crónica B. La hepatitis crónica consiste en un daño del hígado por persistencia del virus y en una respuesta inmunológica continuamente dirigida contra los hepatocitos pero incapaz de erradicar la infección². La secuencia esquemática consiste en tres fases sucesivas: "replicativa", de "eliminación" y "no replicativa" (fig. 2). Los sucesivos cambios de fase parecen estar determinados por modificaciones en la respuesta inmunitaria cuyo mecanismo es desconocido.

La fase "replicativa" se define por la positividad en suero de ADN-VHB por técnicas de hibridación. La cuantificación es > 750.000 copias/ml (> 2 pg/ml). Coexiste la positividad de un derivado de la proteína core, el HBeAg, y por ello se habla comúnmente de "fase HBeAg+". En esta fase hay disfunción hepática y lesiones inflamatorias en la biopsia. En niños infectados por vía vertical el sistema inmunitario parece inicialmente tolerante al VHB y suelen observarse transaminasas normales y mínimas lesiones histológicas a lo largo de meses o años, coexistiendo con HBeAg+ y muy altos valores de ADN-VHB. Tras un tiempo variable esa tolerancia se pierde y la enfermedad en fase replicativa se acompaña de disfunción hepática.

La fase de "eliminación" se caracteriza por el descenso en la carga viral, asociado a una mayor intensidad de la citólisis y empeoramiento histológico.

En la fase posterior "no replicativa" ya no se detecta ADN-VHB en sangre mediante hibri-

Lectura rápida



Hepatitis crónica B

La mayoría de los niños afectados de hepatitis crónica B son detectados sin tener síntomas. La secuencia esquemática de la hepatitis crónica consiste en tres fases: replicativa, de eliminación y no replicativa.

En el seguimiento de los niños con hepatitis B se observa el paso espontáneo a fase no replicativa con una tasa anual global del 10-13%.

Coincidiendo con la seroconversión antiHBe o años después pueden seleccionarse virus mutantes, en la mayoría de los casos con mutación precore A1896.



Lectura rápida



Tratamiento de la hepatitis crónica B

Los fármacos disponibles para el tratamiento de la hepatitis B son el interferón y la lamivudina.

El tratamiento con interferón logra un 30% de respuesta con seroconversión antiHBe al año de comenzar el tratamiento. En sujetos no tratados ocurre en un 10%.

Al cabo de un año de tratamiento con lamivudina, un 23% de los niños seroconvierten, frente a un 13% de los niños controlados.



dación, aunque sigue estando presente a niveles menores, inferiores a 10^5 copias/ml, detectables por técnicas de PCR. El marcador HBeAg desaparece y el sujeto presenta anticuerpos antiHBe. El descenso de la carga viral se asocia a una normalización de la función. La biopsia hepática muestra la regresión de las lesiones, con estadios de fibrosis variables como consecuencia de la inflamación previa. En esta fase final, parte del genoma del VHB, la que codifica el HBsAg, está integrada en el genoma del huésped.

Coincidiendo con la seroconversión antiHBe, o años después, pueden seleccionarse virus mutantes, en la mayoría de los casos con mutación precore A1896, que causan un estado conocido como "hepatitis crónica HBeAg negativa". La disfunción hepática y la lesión inflamatoria persisten y progresan en estos individuos.

Clínica y evolución en niños. La mayoría de niños afectados de hepatitis crónica B son detectados sin tener síntomas. Cuando existen, son inespecíficos, como anorexia o dolor abdominal transitorios. En la primera consulta, más del 80% de los niños se encuentran en la fase replicativa HBeAg+, asociada a elevación de transaminasas.

En 169 pacientes españoles e italianos, en la fase replicativa la biopsia detectó lesiones inflamatorias hepáticas consistentes en hepatitis crónica mínima (39% de los casos) o con actividad leve o moderada (54%). Un 3% tuvo cirrosis desde estas etapas iniciales³.

En el seguimiento de los niños se observa el paso espontáneo a fase no replicativa con una tasa anual global del 10-13%.

La probabilidad de seroconversión a antiHBe en un plazo corto, en el siguiente año, es poco predecible en cada individuo. Los estudios estadísticos muestran que es mayor a mayor intensidad de disfunción, mayor lesión inflamatoria hepática y menor concentración sérica de ADN-VHB.

Complicaciones de la hepatitis crónica B en niños.

Un estudio longitudinal con 10 a 20 años de seguimiento, en muchos casos hasta la edad de adulto joven, detectó diferentes problemas asociados a la hepatitis crónica B adquirida en la infancia en España e Italia³. Un 6% de los casos llegó a eliminar el HBsAg. La mayoría de los enfermos, un 84%, tuvieron una evolución sin incidencias y alcanzaron función normal sostenida con antiHBe. Un 6% de los niños seroconvirtió, pero tuvieron más adelante disfunción hepática crónica. Hubo un 3% con cirrosis inicial: estos pacientes seroconvirtieron y evolucionaron con transaminasas normales, sin ocurrir descompensación, pero en un 40% de

los casos apareció hepatocarcinoma. La incidencia total de hepatocarcinoma fue de 1,1%.

Tratamiento de la hepatitis crónica B. La terapia tiene un objetivo parcial, sólo excepcionalmente curativo. Se aplica a pacientes en fase replicativa o de eliminación y va dirigido a acelerar el paso a fase no replicativa respecto a lo que ocurriría en la evolución natural. Ello significa que el proceso de inflamación y disfunción se acorta. Los fármacos disponibles son interferón alfa y lamivudina.

Interferón alfa. El tratamiento con interferón alfa, un agente inmunomodulador y antiviral, consiste en la administración subcutánea de 5 MU/m² 3 veces a la semana durante 4 a 6 meses. En niños con elevación de ALT de cualquier grado se logra un 30% de respuesta con seroconversión antiHBe al año de comenzar el tratamiento, y en sujetos no tratados ocurre en un 10%⁴. Un 14% de los respondedores eliminan también el HBsAg en los 5 años siguientes⁵, un hecho que rara vez se aprecia en los pacientes controles.

Los más proclives a respuesta son aquellos con mayor elevación de ALT (> 2 veces el valor normal), niveles de ADN-VHB medios o bajos y/o lesiones histológicas con inflamación periportal⁴.

Los efectos adversos del interferón son frecuentes e incluyen fiebre y mialgias en un 80% de los casos. Sólo de forma excepcional (< 2%) aparecen efectos graves, como crisis febriles, trombopenia o enfermedades autoinmunes^{4,6}. En los pacientes que no responden al interferón, el curso posterior de la enfermedad no experimenta cambios. En los respondedores se logra la misma mejoría funcional e histológica que acompaña a la seroconversión natural^{5,7}.

Lamivudina. La lamivudina es un análogo de nucleósido que impide la formación de nuevos virus interrumpiendo la síntesis de ADN-VHB por parte de la ADN-polimerasa viral. El mecanismo de acción no resulta tóxico para las células del huésped, y por eso es un fármaco muy bien tolerado. Se utiliza vía oral en una administración única diaria de 3 mg/kg, con dosis máxima de 100 mg/día. Todos los pacientes tratados experimentan un brusco descenso en los valores de viremia, que se negativiza en la mayoría. Pocas semanas después las transaminasas se normalizan o disminuyen significativamente. Al cabo de un año un 23% de los niños ha logrado la seroconversión (frente a un 13% en los niños controles), muchos sin haber sufrido el empeoramiento funcional transitorio típico de la evolución espontánea o de la respuesta mediada por interferón (fig. 3). La

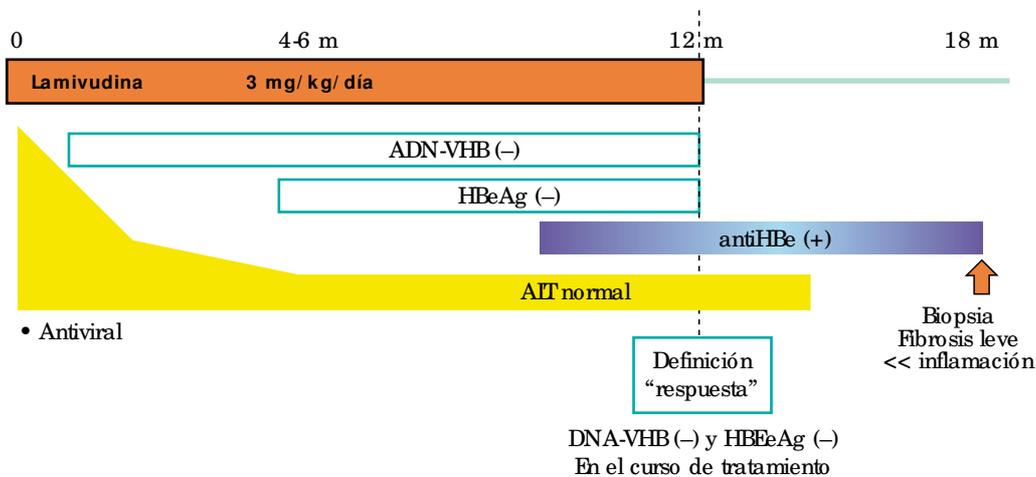


Figura 3. Evolución del paciente con hepatitis crónica B HBeAg+ respondedor a tratamiento con lamivudina. En comparación con los respondedores a interferón, en muchos casos no existe la intensificación de la alteración de ALT antes de la seroconversión.

lamivudina debe mantenerse de 3 a 6 meses después de obtener la seroconversión para evitar una reactivación⁸.

La administración continuada de lamivudina por períodos de hasta 3 años se asocia a tasas más altas de seroconversión antiHBe pero tiene la limitación de la aparición de mutantes virales resistentes. Se detectan en un 19% de niños tras un año y en un 30% al cabo de dos años. Unos meses después de su detección se acompañan de disfunción hepática y de reaparición de viremia. En casos aislados se ha descrito una disfunción grave asociada a la aparición de mutantes resistentes a lamivudina.

Prevención de la hepatitis B

El elevado número de portadores crónicos en el mundo, la falta de tratamientos eficaces para la hepatitis crónica B y la disponibilidad de vacuna eficaz hacen que el medio más racional de enfocar el problema de la hepatitis B sea su prevención.

La inmunización universal es la clave para conseguir una disminución notable de la prevalencia de portadores crónicos en una sociedad^{9,10}.

La vacuna contiene HBsAg, obtenido por ingeniería genética, mediante la inserción en la levadura *Saccharomyces cerevisiae* de la región del gen del virus que codifica HBsAg. Las presentaciones comerciales pediátricas están indicadas para menores de 16 años (Engerix[®] 10 µg) o 18 años (Recombivax[®] 5 µg). En mayores de esa edad la presentación adulta contiene una dosis doble. Se aplica mediante inyección intramuscular en el deltoides. Después de 3 dosis, con secuencia 0, 1 y 6 meses, la vacuna induce en el 95-98% de los sujetos una respuesta con producción de antiHBs, eficaz para

impedir la infección si los valores son superiores a 10 mU/ml. En los individuos respondedores a la vacuna que con el paso de los años tienen concentraciones de antiHBs < 10 mU/ml se cree que el contacto con el virus B induciría una respuesta a sus linfocitos de memoria y no requieren nuevas dosis de vacuna¹¹. La pauta de vacuna permite flexibilidad y puede adaptarse en niños no nacidos de una madre portadora para aplicarse junto a otras vacunas de la infancia, por ejemplo a los 2, 4 y 6 meses de edad. Actualmente hay presentaciones de vacuna de hepatitis B combinada con DTP, polio y *Haemophilus influenzae* (Infanrix Hexa[®], Hexavac[®]).

En los hijos de madre portadora, o en los nacidos sin conocer el estado serológico de la madre, se indica la administración de la primera dosis de vacuna HB en las primeras 24-48 h de vida, asociada a 0,5 ml de inmunoglobulina específica antiHBs, y las siguientes dosis de vacuna se administran al mes y a los 6 meses de edad.

Hepatitis C

El virus

El virus de la hepatitis C pertenece a la familia Flaviviridae. Es un virus de 40-50 nm de diámetro, con envoltura lipídica. El genoma es ARN de cadena simple positiva y contiene un solo gen que codifica una poliproteína de 3.010 aminoácidos que es escindida por proteasas del huésped o del propio virus, dando lugar a las proteínas estructurales y enzimáticas del virus. En el extremo 5' del ARN genómico hay una región no codificante (UTR) que contiene un lugar de unión a ribosoma. Las pro-

Lectura rápida



Hepatitis C

El diagnóstico de cronicidad debida a infección por virus C se debe basar en la demostración de ARN-VHC positivo al menos 3 años después del contacto de riesgo.

En los niños resuelta evidente que la transmisión por el VHC tiene unas vías nítidas: parenteral o vertical.



Lectura rápida



Hepatitis C vertical

El 3,5% de los niños nacidos de madre con viremia VHC positiva (HIV negativa) resultan infectados. Los altos valores de viremia materna se implican como favorecedores de transmisión.

La positividad de antiVHC a partir de los 18 meses indica que el niño ha sido infectado. Antes de esa edad, la infección se diagnostica mediante la determinación de viremia (PCR).



teínas estructurales que forman el core y envoltura viral son codificadas en regiones del ARN llamadas C, E1, E2 y NS1. Las proteínas no estructurales son codificadas por las regiones NS2, NS3, NS4 y NS5.

El lugar de replicación predominante es el hígado, pero el virus también tiene tropismo por células mononucleares de la sangre.

Las mutaciones son frecuentes en el proceso de replicación¹². La mayoría no permite la supervivencia de ese virus mutado. A lo largo del proceso de infección en un mismo individuo puede identificarse que el VHC tiene poblaciones con pequeñas diferencias (< 2%) en el genoma (cuasiespecies).

En el genoma del VHC entre individuos pueden identificarse amplias diferencias en la secuencia, que afectan a más del 30% de los nucleótidos y se denominan genotipos¹². Hay 6 genotipos, con diferente prevalencia según los países. El más común en Europa y América es el genotipo 1. Los genotipos 1, 2 y 3 tienen una distribución mundial, el 4 se detecta en África Central y Oriente Medio, el 5 en Sudáfrica y el 6 en Asia. En cada genotipo se distinguen subtipos, con un 10-15% de diferencias en su secuencia de ARN.

Métodos de diagnóstico. El diagnóstico se basa en la demostración de anticuerpos antiVHC determinados por enzimoanálisis y en la detección de viremia por técnicas de PCR. Los tests para detectar antiVHC emplean péptidos virales sintéticos para capturar los anticuerpos específicos del suero. Las técnicas de tercera generación incluyen proteínas virales derivadas del core, regiones NS3, NS4 y NS5. Con ellas se detecta la infección en un 99-100% de individuos inmunocompetentes infectados por VHC.

El ARN-VHC es detectable en el suero de 7 a 21 días después de la exposición, y los anticuerpos antiVHC aparecen en un plazo de 20 a 150 días (media = 50 días). Al comienzo de la fase sintomática, identificable en pocos individuos, los anticuerpos antiVHC se detectan en un 50-70% de los casos. Los demás los positivizan de 3 a 6 semanas después.

La infección crónica por VHC no tiene en este momento una definición exacta.

En el seguimiento de niños se demuestra la posibilidad de aclarar espontáneamente la viremia en un lapso de hasta 3 años desde el inoculo. Por eso es razonable que el diagnóstico de cronicidad sea basado en la demostración de ARN-VHC+ al menos 3 años después del contacto de riesgo.

En cada paciente con infección crónica es conveniente conocer el genotipo viral. No tiene valor para predecir la gravedad de la enferme-

dad, pero es un factor determinante en la respuesta al tratamiento.

Epidemiología. El VHC tuvo una expansión enorme en el siglo XX, y se calcula afecta a 170 millones de personas en todo el mundo. La transmisión ha sido mediada por transfusiones y actividades médicas con materiales no desechables¹³. De forma natural se difunde poco entre individuos. Los estudios de prevalencia detectan entre un 0,5 y un 2% de sujetos antiVHC+, según los países. En los niños resulta evidente que la transmisión del VHC tiene unas vías nítidas: parenteral o vertical.

Con el inicio de las pruebas de detección obligatoria de la infección en donantes de sangre, se observa un gran cambio en la epidemiología de la hepatitis C en niños. En niños nacidos desde 1990 tanto en Italia como en España, la infección vertical justifica el 85-93% de los casos de hepatitis C. La transmisión por hemoderivados es excepcional desde 1993, pero se ha observado en pacientes con inmunodeficiencias tratados con globulinas.

Tras el análisis de la bibliografía desde 1990 a 2000, Yeung et al¹⁴ estimaron que un 3,5% de niños nacidos de madres con viremia VHC positiva (HIV negativas) resultan infectados. Los valores altos de viremia materna se implican como favorecedores de transmisión. Resti et al¹⁵ han demostrado que si la madre tiene antecedentes de uso de drogas ilegales o consumo durante la gestación, la transmisión al niño es mayor. Las mujeres infectadas por HIV y VHC tienen el mayor riesgo de transmisión madre-hijo del VHC, un 19,4%¹⁴.

La realización de cesárea por criterio obstétrico tiene el mismo riesgo de transmisión que el parto vaginal. El virus existe en la leche materna, pero no se asocia a la transmisión de la infección. La tasa de infectados es igual en los niños alimentados con leche materna o comercial. En los niños no infectados se detecta antiVHC+ transferido de la madre hasta una edad máxima de 16 meses. La positividad de antiVHC a partir de los 18 meses indica que el niño ha sido infectado. Antes de esa edad, la infección debe diagnosticarse mediante la determinación de viremia (ARN-VHC).

Hepatitis C vertical: evolución aguda y crónica

Un gran porcentaje de niños con hepatitis C tiene como único antecedente una madre infectada, y la experiencia demuestra que solamente se transmite en el momento del parto. Sin embargo, las publicaciones y los estudios de hepatitis C vertical deben restringirse a los niños cuya madre era antiVHC+ en el momento del parto.

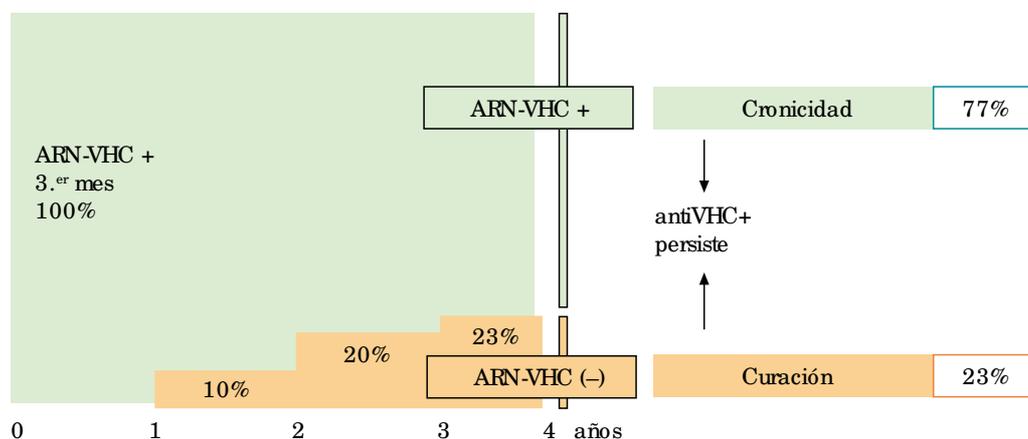


Figura 4. Evolución de la hepatitis C vertical. El diagnóstico se basa en la detección de ARN-VHC+ en el primer año. Durante los tres primeros años de vida un 23% de los niños adoran la infección.

Una casuística de 7 centros europeos incluyó a 75 niños con hepatitis C vertical. Ninguno tuvo ictericia ni otros síntomas. El 90% tuvo a lo largo del primer año elevación de transaminasas, pero un 22% tuvo ALT normal cuando se detectó la viremia por primera vez. En el 30% de los niños la cifra de ALT máxima en el primer año fue superior a 5 veces lo normal, y el máximo fue 21 veces lo normal. Un 37% de los niños tienen las cifras más elevadas en los primeros 6 meses de vida, y un 63% las presentan en el segundo semestre. Con un seguimiento de 1 a 10 años, solamente un 12% de los niños tuvo negativización sostenida de la viremia y función hepática normal; otro 10% tenía función normal pero mantenía positiva la viremia VHC.

En la experiencia de los niños controlados en nuestro hospital observamos que la viremia al tercer mes de edad fue detectable en todos los pacientes. Al final del primer año la viremia se había negativizado en un 10% de los niños, al final del segundo año en otro 10%, y al final del tercer año en un 3% adicional. Por tanto, el 23% curó la infección y el 77% tiene infección crónica (fig. 4). Todos mantienen antiVHC+ persistente.

Hepatitis crónica C

El patrón de niños con infección vertical sugiere que el diagnóstico de hepatitis crónica C debe realizarse cuando un individuo es virémico (ARN-VHC+) y han transcurrido al menos tres años desde el inóculo de riesgo. La cronicidad ocurre globalmente en un 70-85% de los infectados¹⁶.

El contexto en que se diagnostica una hepatitis C crónica en niños suele ser en programas de detección, en sujetos de riesgo por tener antecedentes de exposición parenteral, o tras el descubrimiento de un familiar afectado. Solamen-

te un 13% de los niños con hepatitis crónica C han referido síntomas, como dolor abdominal, o anorexia.

La biopsia hepática en el 75% de los casos infantiles muestra inflamación muy leve, en el 22% moderada y en el 2% grave. Un 2% de los casos detectados en la infancia tiene cirrosis¹⁷. La estimación matemática es que la progresión con la edad conduciría a cirrosis tras un tiempo de 28 años como mediana.

La infección por VHC se ha asociado en adultos a numerosas enfermedades extrahepáticas de tipo autoinmune. El rasgo más referido en niños, que afecta a un 7%, es la coexistencia de infección VHC con anti LKM1 positivo¹⁸. En el 39% de los casos tiene la misma reactividad antiCYP IID6 que el que se detecta en niños con hepatitis autoinmune.

Complicaciones de la hepatitis crónica C en niños

En conjunto, la evolución de la hepatitis C a lo largo de la infancia es clínicamente buena. Sin embargo, la trascendencia de la hepatitis crónica C y el resultado de la progresión de la fibrosis puede no apreciarse salvo con un seguimiento muy largo, superior al de observación por parte del pediatra.

La infección en edad infantil puede ser un factor protector en el curso de la infección crónica.

Tratamiento de la hepatitis C

La justificación de tratar se basa en que ninguna infección crónica cura espontáneamente y la progresión de las lesiones es la norma, aunque con diferente rapidez en el tiempo según el individuo. Además, el tratamiento de la hepatitis C puede obtener la curación en muchos casos. La "respuesta" se define como la negativización del ARN-VHC en suero al final del tratamiento, que se mantiene negativa 6 meses des-

Lectura rápida



Hepatitis C crónica

La cronicidad ocurre globalmente en un 70-85% de los infectados por VHC.

La biopsia hepática en el 75% de los casos infantiles infectados por VHC muestra inflamación muy leve.

En conjunto, la evolución de la hepatitis C a lo largo de la infancia es clínicamente buena. Sin embargo, la trascendencia de la hepatitis crónica C y el resultado de la progresión de la fibrosis puede no apreciarse salvo con un seguimiento muy largo.

Lectura rápida



Tratamiento de la hepatitis C

Se define respuesta al tratamiento a la negativización del ARNvirus hepatitis C en el suero, al final del tratamiento, que se mantiene negativa 6 meses después. Después de ese tiempo la recaída es muy rara.

La aplicación de interferón asociado a ribavirina en la hepatitis crónica C consigue un 50% de respuesta, y actualmente este tratamiento es el más adecuado.

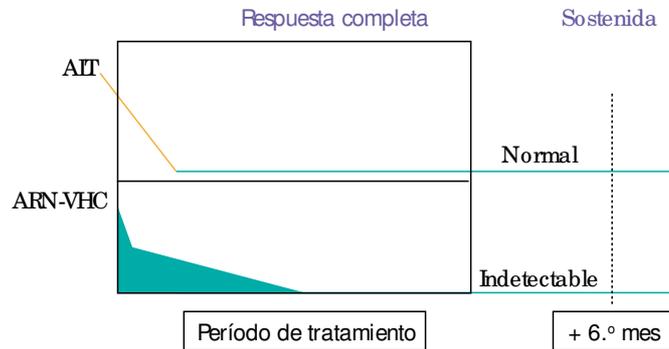


Figura 5. Respuesta completa en pacientes con hepatitis crónica C tratados con interferón alfa combinado con ribavirina. La respuesta completa sostenida se define como la obtención de función hepática normal y viremia VHC negativa 6 meses después de terminar el tratamiento. El 98% de estos pacientes mantienen la respuesta de forma indefinida y pueden considerarse curados.

pués (fig. 5). Después de ese tiempo la recaída es muy rara. Además de esta respuesta, que equivale a curación de la infección, en muchos casos se obtiene mejoría histológica o normalidad persistente de la función hepática con menor progresión de la enfermedad.

La mayor parte de la experiencia publicada en niños es por el momento el tratamiento con interferón alfa en monoterapia durante 12 meses. Una revisión de Jacobson et al¹⁹ reúne 366 casos tratados en 19 estudios, en los que se obtuvo respuesta en el 36% del total, 27% en el caso de los infectados por genotipo 1.

El tratamiento aceptado actualmente consiste en la combinación de interferón alfa subcutáneo (3 MU/m² 3 veces a la semana) y ribavirina oral (15 mg/kg dividido en dos dosis). Los resultados son claramente superiores a la monoterapia con interferón, como evidenciaron dos estudios multicéntricos comparativos llevados a cabo en Europa y en Estados Unidos, publicados por Poynard et al²⁰ y McHutchison et al²¹.

Actualmente se dispone de un preparado de interferón unido a polietilenglicol (pegilado) que permite la administración de una sola inyección semanal con más comodidad, parecidos efectos adversos y probablemente mayor eficacia al inducir concentraciones sostenidas del fármaco. En la experiencia de Manns et al²² en adultos, el tratamiento combinado de interferón pegilado alfa2b 1,5 µg/kg y ribavirina consiguió un 80% de respuesta en pacientes con genotipo 3 y 42% en los de genotipo 1.

La aplicación de interferón asociado a ribavirina en niños se encuentra en evaluación. En pequeños grupos de niños ex oncológicos se obtuvo respuesta en el 50% de los de casos^{23,24}. Un estudio multicéntrico en Estados Unidos y

Gran Bretaña trató a 61 niños con interferón-K 3 MU/m² 3 veces por semana y ribavirina a 8, 12 o 15 mg/kg/día durante 12 meses²⁵. El 79% de esos niños tenía el genotipo 1 del VHC. El aclaramiento de interferón y ribavirina fue similar al de los adultos y la dosis de ribavirina de 15 mg/kg/día se identificó como la más eficaz, llevando a la curación de un 45% de los niños, mientras que dosis menores, de 8 o 12 mg/kg, consiguieron un 33-35% de respuesta¹⁵. La experiencia descrita por Wirth et al²⁶ en 41 niños alemanes, en los que obtuvo

respuesta en el 61%, apoya que los niños puedan responder al tratamiento combinado con al menos la misma tasa que los adultos.

La toxicidad de los fármacos en niños incluye los derivados de interferón (fiebre, mialgias, neutropenia, pérdida de peso), y se asocia un retraso en el crecimiento que es más apreciable que en los pacientes tratados por VHB, ya que la duración de la terapia es más prolongada. Los efectos adversos de la ribavirina son principalmente de hemólisis, con descenso en la cifra de hemoglobina. La ribavirina causa un descenso medio en la hemoglobina de -1,8 g/dl.

Bibliografía



● Importante ● Muy importante

- Metaanálisis
- Ensayo clínico controlado
- Epidemiología

1. Pawlotsky JM. Molecular diagnosis of viral hepatitis. *Gastroenterology* 2002;122:1554-68.
2. ●● Lok ASF, MacMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:1225-41.
3. ●● Bortolotti F, Jara P, Crivellaro C, Hierro L, Cadrobbi P, Frauca E, et al. Outcome of chronic hepatitis B in Caucasian children during a 20-year observation period. *J Hepatol* 1998;29:184-90.
4. Jara P, Bortolotti F. Interferon-K treatment of chronic hepatitis B in childhood: a consensus advice based on experience in European children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:163-70.
5. ●● Bortolotti F, Jara P, Crivellaro C, Gregorio GV, Vegnente A, Zancan L, et al. Long term effect of alpha interferon in children with chronic hepatitis B. *Gut* 2000;46:715-8.
6. Gerlach JT, Diepolder HM, Jung MC, Gruener NH, Schraut WW, Zachoval R, et al. Recurrence of hepatitis C virus after loss of virus-specific CD4+ T-cell response in acute hepatitis C. *Gastroenterology* 1999;117:933-41.

7. ●● Yuen MF, Hui CK, Cheng CC, Wu CH, Lai YP, Lai CL. Long-term follow-up of interferon alpha treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B infection: the effect on hepatitis B e antigen seroconversion and the development of cirrhosis-related complications. *Hepatology* 2001;34:139-45.
8. Jonas MM, Kelly DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002;346:1706-13.
9. ● Chang MH. Hepatitis B vaccination and control of hepatitis B-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:112-7.
10. Ni YH, Chang MH, Huang LM, Chen HL, Hsu HY, Chiu TY, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescent in a hyperendemic area: 15 years after mass Hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med* 2001;135:796-800.
11. ●● European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000;355:561-5.
12. Brechot C. Hepatitis C virus: molecular biology and genetic variability. *Dig Dis Sci* 1996;41:6-21.
13. Deuffic S, Buffat L, Poynard T, Valleron AJ. Modeling the hepatitis C virus epidemic in France. *Hepatology* 1999;29:1596-601.
14. Yeung LT, King SM, Roberts EA. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology* 2001;34:223-9.
15. ●● Resti M, Azzari C, Galli L, Zuin G, Giacchino R, Bortolotti F, et al. Maternal drug use is a preeminent risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission: results from a multicenter study of 1372 mother-infant pairs. *J Infect Dis* 2002;185:567-72.
16. Boyer N, Marcellin P. Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C. *J Hepatol* 2000;32(Suppl 1):98-112.
17. ● Guido M, Rugge M, Jara P, Hierro L, Giacchino R, Lamauri J, et al. Chronic hepatitis C virus infection in childhood: the pathological and clinical spectrum. *Gastroenterology* 1998;115:1525-29.
18. Jara P, Hierro L, Díaz MC, Frauca F, De la Vega A, Camarena C, et al. Hepatitis C asociada a anti LKM + en niños. Estudio multicéntrico. *Gastroenterología Hepatología* 2002;25:93.
19. 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.
20. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *International Hepatitis Interventional Therapy Group. Lancet* 1998;352:1426-32.
21. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Schiffman ML, Lee WH, Rustgi VK, et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatitis Interventional Therapy Group. N Engl J Med* 1998;339:1485-92.
22. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Schiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. A randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
23. ● Christenson B, Wiebe T, Akesson A, Widell A. Interferon-K and ribavirin treatment of hepatitis C in children with malignancy in remission. *Clin Infect Dis* 2000;30:585-6.
24. ● Lackner H, Moser A, Deutsch J, Kessler HH, Benesch M, Kerbl R, et al. Interferon-alpha and ribavirin in treating children and young adults with chronic hepatitis C after malignancy. *Pediatrics* 2000;106:E53.
25. Kelly DA, Bunn SK, Apelian D, Baczkowski A, Gupta S, Laughlin M, Cohard M, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of interferon alpha-2b plus ribavirin in children with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:342A.
26. Wirth S, Lang T, Gehring S, Gerner P. Recombinant alpha-interferon plus ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:1280-4.

Bibliografía recomendada

Bortolotti F, Jara P, Crivellaro C, Hierro L, Cadrobbi P, Frauca E, et al. Outcome of chronic hepatitis B in Caucasian children during a 20-year observation period. *J Hepatol* 1998;29:184-90.

Se revisa la evolución de 169 niños con hepatitis crónica B seguidos durante un período de 10 a 20 años. En el seguimiento se observa el paso espontáneo a fase no replicativa con una tasa anual global de un 10-13%. Un 6% de los casos llegaron a eliminar el HBsAg. Un 84% tuvo una evolución sin incidencias. Hubo un 3% con cirrosis inicial y hepatocarcinoma en el 1,1%.

Jara P, Bortolotti F. Interferon-alpha treatment of chronic hepatitis B in childhood: a consensus advice based on experience in European children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:163-70.

Se revisa la respuesta al tratamiento con interferón-alfa en 1.240 niños con hepatitis B seguidos en 19 centros europeos. Se analizan los factores que influyen en la seroconversión y se comparan los resultados con los niños que no recibieron tratamiento.

Jonas MM, Kelly DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002;346:1706-13.

Un estudio internacional llevado a cabo desde 1988 a 2000 valoró el efecto de lamivudina en niños con hepatitis B. Se valora la eficacia del tratamiento y la relación de la respuesta con el valor de las transaminasas. Se analizan los efectos secundarios del fármaco, los costes y los beneficios en los no respondedores.

Resti M, Azzari C, Galli L, Zuin G, Giacchino R, Bortolotti F, et al. Maternal drug use is a preeminent risk factor for mother to child hepatitis C virus transmission: results from a multicenter study of 1,372 mother-infant pairs. *J Infect Dis* 2002;185:567-72.

Revisión amplia que explica los mecanismos de transmisión vertical de la hepatitis por virus C y cuáles son los factores de riesgo que aumentan dicha transmisión.

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 Disease* 2003;36:275-80.

De 224 niños españoles e italianos con hepatitis C, la primera consulta observó en el 90% elevación de ALT, en el 50% la cifra es menor de 2 veces lo normal. En un seguimiento medio de 5 años, un 4,5% evolucionó con transaminasas normales mantenidas. El patrón más frecuente fue la disfunción continuada, y un 40% tuvo fluctuaciones con valores normales.