

Hepatitis crónica



C. Camarena Grande

Servicio de Hepatología. Hospital Infantil Universitario la Paz. Madrid

Resumen

La hepatitis crónica viral es poco frecuente en niños españoles, por la implantación de la vacunación universal frente a VHB en la década de los 90 y el cribado de VHC y VHB en los donantes de sangre. Los niños que presentan infección crónica por VHB proceden de zonas con endemia elevada (Asia, África, Europa del Este) y pocos son hijos de madres de esos países, con infección crónica VHB en fase HBeAg+. Se produce transmisión vertical del VHC en 3-10% de hijos de madres infectadas. La hepatitis crónica B y C produce cirrosis en la vida adulta en un 20% de casos.

La mayoría de niños con infección crónica B no precisan tratamiento en la infancia. Los casos graves pueden ser tratados con tenofovir o entecavir. El peginterferón asociado a ribavirina es el tratamiento autorizado para la hepatitis C crónica en niños. Tiene efectos secundarios importantes, destaca el retraso de crecimiento y solo un 50% de respuesta en el genotipo 1, el más frecuente. Los niños con hepatitis crónica C presentan, en general, enfermedad hepática leve y parece prudente esperar a la autorización de pautas de tratamiento con combinación de antivirales de acción directa libres de interferón, más cortas, con mayor tasa de respuesta sostenida y menos efectos secundarios

Abstract

Chronic viral hepatitis is rare in Spanish children by the introduction of universal vaccination against HBV in the 90s and the screening of HCV and HBV in blood donors. Children with chronic HBV infection come from areas with high endemicity (Asia, Africa, Eastern Europe) and few are born of mothers from these countries with chronic HBV infection in HBeAg+ phase. Vertical transmission of HCV occurs in 3-10% of children of infected mothers. Chronic hepatitis B and C cirrhosis occurs in adulthood in 20% of cases.

Most children with chronic B infection does not require treatment in childhood. Severe cases can be treated with tenofovir or entecavir.

The peginterferón in combination with ribavirin is approved for chronic hepatitis C in children treatment. It has significant side effects highlights growth retardation and only 50% response in genotype 1, the most common. Children with chronic hepatitis C have generally mild liver disease and it seems prudent to wait for the approval of direct-acting antiviral agents treatment (interferón-free) with more sustained response rate and fewer side effects

Palabras clave: Hepatitis crónica B; Hepatitis crónica C; Niños.

Key words: Chronic hepatitis B; Chronic hepatitis C; Children.

Pediatr Integral 2015; XIX (3): 205-213

Hepatitis crónica B (ver algoritmo 1 al final del artículo)

Se define como infección crónica VHB a la persistencia en suero del HBsAg más de 6 meses. La vacunación universal de VHB en niños, desde principios de la década de los 90, junto al cribado de hepatitis B en embarazadas para suplementar, en las infectadas, la profilaxis con gammaglobulina específica, además de la vacuna, han logrado que la prevalencia de la infección sea muy baja en la infancia en España. Sigue siendo importante el cribado de VHB en niños que proceden por emigración familiar o adopción de áreas de endemia elevada (8-20% de la población general portadora).

Patogenia de la lesión hepática y cronicidad

El sistema inmune reconoce hepatocitos que expresan en su membrana, antígenos virales y es el responsable de la lesión. En la infección crónica por VHB, hay una respuesta humoral y celular frente al virus que es insuficiente para eliminar la infección.

El riesgo de transmisión madre-hijo de VHB es despreciable en mujeres en situación anti-e(+) con baja carga viral cuando se administra vacuna y gammaglobulina. En España, un 6% de mujeres gestantes HBsAg(+) presentan HBeAg(+) con alta carga viral ($>10^8$ copias/ml); en esta situación, el riesgo de transmisión vertical es del 8-30% a pesar de la administración de vacuna y gammaglobulina.

El riesgo de evolución a cronicidad es del 90% en la infección perinatal, del 30-50% entre el año y los tres y del 5% en niños mayores y adultos.

Fases de la infección crónica por VHB

La infección por VHB es un proceso dinámico entre el virus y el huésped, con secuencias de fases de inmunotolerancia, inmuoactivación, portador inactivo con normalización final de transaminasas y mejoría de lesiones necroinflamatorias.

Fase de inmunotolerancia

Se caracteriza por positividad de HBeAg y valores elevados de DNA de VHB ($>10^5$ copias/ml o > 20.000 UI/ml) cuando la infección se adquiere neonatal, las transaminasas suelen ser normales y esta fase dura años. En la histología, la lesión necroinflamatoria es leve o inexistente. En los tres primeros años, la tasa de seroconversión anti-e es de solo el 2% anual, del 5% posteriormente y del 10% en la adolescencia. De forma que, la fase de alta replicación se puede mantener hasta la 3ª o 4ª década de la vida en dos tercios de los pacientes con infección neonatal, como sucede en niños chinos.

Fase de inmuoactivación

Es un periodo que dura meses o años, en el que se produce elevación de transaminasas con descenso de carga viral; en esta fase, algunos niños desarrollan un daño hepático grave. En niños y jóvenes del área mediterránea, infectados después del nacimiento, la fase de inmunotolerancia es corta o no existe y el niño desarrolla rasgos bioquímicos e histológicos de daño hepático. Al final de este periodo, se elimina el HBeAg y aparece el anticuerpo antiHBe: seroconversión antiHBe.

La mayoría (80%) de los niños son detectados en la fase HBeAg+ de la infección crónica. En esta fase, hay una correlación inversa entre la cifra de ALT y el nivel de DNA-VHB, así como una correlación directa entre la cifra de ALT y la puntuación de la inflamación histológica. La histología en niños durante la fase HBeAg+ con elevación de aminotransferasas, muestra: mínimas lesiones o hepatitis leve en un 40%, hepatitis moderada en un 45% y severa en un 10%. En la evolución natural de la infección crónica, en niños HBeAg+, la tasa anual de seroconversión es del 10%. En países mediterráneos, el 85% de los niños alcanzan la fase de baja replicación antes de llegar a la edad adulta. En niños HBeAg+, no es posible predecir fiablemente cuando ocurrirá la seroconversión antiHBe, pero es más probable si muestran cifras de ALT elevada. La tasa de seroconversión espontánea en los 12 meses siguientes es del 7%, 12% o 24% según la cifra de ALT sea 1-2, 2-5 o >5 veces el valor normal.

Fase de baja replicación-portador inactivo

Los niveles de transaminasas se normalizan, existe HBeAg(-), antiHBe(+) y DNA de VHB indetectable alternando con $<10^4$ copias/ml. En niños, la biopsia hepática muestra hepatitis leve o mínima en el 80% de casos, aunque puede persistir la fibrosis si ocurrió una lesión grave anterior e, incluso, un 3% de niños y 15% de adultos presentan cirrosis a consecuencia del daño producido durante la fase de alta replicación y eliminación. El HBsAg puede desaparecer con o sin desarrollo de antiHBs en el 0,5% anual de pacientes en esta fase. Puede aparecer hepatocarcinoma (HCC) en cualquier momento de la vida de un individuo con infección crónica por VHB, ya que parte del genoma del virus queda integrado en el genoma del hepatocito, esta integración se produce en torno a la seroconversión anti-e. A pesar de ello, el HCC se observa mayoritariamente en pacientes que han desarrollado cirrosis.

Los pacientes sometidos a tratamientos inmunosupresores o quimio-

terapia pueden sufrir reactivación de la infección con alta replicación, reaparición de HBeAg y elevación importante de transaminasas.

Hepatitis crónica HBeAg negativa

Se define por la reaparición de alto nivel de DNA-VHB asociado a elevación de aminotransferasas de forma crónica. El problema es infrecuente en niños⁽¹⁾ (6%), pero sucede hasta en un 25%, en estudios prospectivos en adultos seguidos 5 años desde que ocurre la seroconversión antiHBe. Las cifras altas de DNA-VHB pueden ser mantenidas u oscilantes con cifras bajas. Las aminotransferasas pueden ser altas continuamente o en brotes. El daño hepático histológico es progresivo, con riesgo de cirrosis de hasta el 23% a los 8 años. Esta situación, tiene muy baja posibilidad de remitir espontáneamente y es el motivo principal de cirrosis en las series de adultos con hepatitis crónica B. La reaparición de alta replicación se produce por mutación en la región precore del virus (A1896G) o a cambios en el gen promotor de la región core. Son mutaciones que permiten al virus una mayor replicación a pesar de que el paciente tenga antiHBe.

El principal riesgo tras la seroconversión antiHBe es la reaparición de disfunción con alta replicación viral (hepatitis crónica HbeAg negativa), con progresión a cirrosis.

Pronóstico

En la infección crónica por VHB, cambia la relación entre el virus y el huésped. En la edad infantil, es excepcional observar problemas clínicos; aunque, al menos, un 3% tienen cirrosis histológica. Sin embargo, se estima que un 15-25% de los sujetos con infección crónica verán influenciada su supervivencia por cirrosis o HCC.

Los datos de la hepatitis crónica B en adultos sirven para estimar el posible pronóstico a largo plazo de la infección crónica en niños. En estudios realizados en adultos chinos, el pronóstico es mejor si la seroconversión se produce antes de los 30 años, con

menos posibilidades de reactivación y hepatitis HBeAg(-) en comparación con los pacientes que seroconvierten mayores de 40 años.

En la hepatitis crónica B, habrá complicaciones a lo largo de la vida (cirrosis o hepatocarcinoma), al menos, en un 15% de pacientes⁽²⁾.

Tratamiento

Objetivos e indicaciones

Actualmente, no hay tratamiento eficaz para curar la infección crónica B. Sería deseable obtener negativización mantenida del HBsAg para parar la progresión de la enfermedad y reducir el riesgo de HCC, aunque esto ocurre en una minoría de pacientes tratados.

El tratamiento disponible tiene el objetivo de disminuir el riesgo de cirrosis y mejorar a los pacientes con hepatopatía grave.

Existen indicaciones urgentes de tratamiento, estas son:

- Cirrosis descompensada (independientemente de la cifra de ALT, con DNA-VHB detectable en cualquier valor).
- Cirrosis compensada (con cualquier valor de ALT si DNA-VHB >2.000 UI/ml, o con ALT elevada si DNA-VHB <2.000 UI/ml).
- Hepatitis aguda grave con insuficiencia hepática.
- Las reactivaciones graves (ALT>10 veces lo normal, con DNA-VHB detectable).

De forma general, los pacientes susceptibles de tratamiento son los que presentan elevación de transaminasas asociada a alta carga viral (>10⁵ copias/ml) en fase HBeAg+ o hepatitis crónica HBeAg(-). Para iniciar el tratamiento es necesario evaluar al paciente un tiempo mínimo de 6 meses, con carga viral, función hepática y biopsia.

En los adultos, la indicación de tratamiento es la presencia de disfunción crónica (ALT>2 veces la normal) con lesiones inflamatorias significativas (grado 2 y estadio 2 en la escala de METAVIR) asociadas a una carga viral >2.000 UI/ml o 10⁵ copias/ml. El objetivo del tratamiento será man-

tener indefinidamente una carga viral indetectable y transaminasas normales. Esto es posible tras el desarrollo de fármacos antivirales de administración oral. Diferentes sociedades de hepatología de adultos (americana, europea, asiática) han publicado recomendaciones dirigidas a ordenar la práctica clínica. Se basan en datos de la historia natural de la hepatitis crónica en adultos y en la experiencia de los fármacos en adultos, por lo que no pueden ser aplicadas de la misma forma en niños^(3,4).

En el momento actual, resulta difícil indicar tratamiento a niños con hepatitis crónica⁽⁵⁾. La mayoría son hepatitis crónica HBeAg+. Los fármacos investigados y disponibles en niños son: interferón alfa, que puede tener efectos adversos importantes; lamivudina y adefovir, que pueden facilitar la resistencia a otros antivirales mejores; tenofovir, solo aprobado en niños mayores de 12 años; y entecavir, en mayores de 16 años. En situaciones de alto riesgo [reactivación grave, hepatitis HBeAg(-), cirrosis, riesgo de reactivación por inmunosupresión, trasplantados por hepatitis B], el tratamiento con entecavir o tenofovir debe indicarse en niños con autorización particular de las autoridades sanitarias.

Fármacos

Interferón-alfa

El objetivo es acelerar la seroconversión en pacientes HBeAg(+). Tiene efecto inmunomodulador, antiviral y antiproliferativo. El paciente respondedor muestra elevación de transaminasas durante el tratamiento, seguido por eliminación de HBeAg con descenso de la carga viral y desarrollo de de antiHBe.

La seroconversión se obtiene en un 30% en los 12 meses siguientes, frente a un 10% en los no tratados, y hay aclaramiento de HbsAg en el 3-10%.

La dosificación es, en administración subcutánea: 1) interferón-alfa, 5 MU/m² dosis x 3 veces por semana; o 2) interferón-pegilado alfa2b, 1,5 µg/kg/semana; o 3) interferón-pegilado alfa-2a, 100 µg/m²/semana.

Las ventajas son: que la administración se realiza un tiempo prefijado (6

meses en niños) y la ausencia de inducción de resistencias virales. Los efectos adversos se producen en la mayoría de niños (fiebre, pérdida de peso y retraso en el crecimiento durante el tratamiento, leucopenia) y el riesgo bajo de favorecer enfermedades autoinmunes y depresión. Está contraindicado en niños menores de 2 años y en hepatopatías avanzadas.

Los niños con HBeAg+ con ALT elevada (>2 veces el valor normal) son susceptibles de tratamiento con interferón alfa. Acelera la seroconversión en un tercio de los pacientes; sin embargo, el seguimiento indica que, pasados 3 años, la proporción de niños en baja replicación es igual en los tratados que en los no tratados. Su empleo tiene que ser balanceado con los efectos adversos que causa.

Antivirales: análogos de nucleósidos y nucleótidos

Hay 5 fármacos antivirales orales autorizados en la hepatitis B en adultos. Son análogos de nucleósidos (lamivudina, telvibudina, entecavir) o de nucleótidos (adefovir, tenofovir). El mecanismo de acción principal es su incorporación en la cadena de DNA en crecimiento y, por tanto, inhiben la síntesis de DNA-VHB. Su administración es oral, una vez al día, y no causan efectos adversos reseñables. Todos deben ser modificados si existe insuficiencia renal, disminuyendo o espaciando la dosis.

Los fármacos son diferentes en su "potencia antiviral", medida por el porcentaje de pacientes tratados que obtienen la negativización de DNA-VHB. La tasa de negativización de este y normalización bioquímica en pacientes con hepatitis crónica HBeAg(-) es superior a la de pacientes HBeAg(+).

Durante el tratamiento, los fármacos difieren entre sí por su "barrera genética", estimada por la frecuencia en la aparición de mutaciones en el gen P (codificante de la DNA polimerasa) del virus B que lo hacen resistente al fármaco, reapareciendo niveles elevados de DNA-VHB y actividad de la hepatitis. Las mutaciones desarrolladas ante un fármaco predisponen al desa-

rollo de resistencia a otro fármaco antiviral, especialmente si es de la misma familia.

El objetivo principal del tratamiento en pacientes HBeAg+ es conseguir la seroconversión antiHBe. Una vez conseguida, pasados 6-12 meses de consolidación, el antiviral se suspende. Los diferentes fármacos tienen similar tasa de seroconversión, alrededor del 20% tras doce meses. Por tanto, en la mayoría de pacientes HBeAg+ (80%), el fármaco se utilizará para mantener continuamente niveles indetectables de DNA-VHB, con lo que se logra la normalización de transaminasas y mejoría histológica. Se requieren tratamientos prolongados y es imprescindible que el fármaco asocie una baja tasa de aparición de resistencia (“alta barrera genética”).

Considerando la potencia antiviral y barrera genética, los fármacos de elección son entecavir y tenofovir. Son los más potentes en su acción antiviral, con una tasa de DNA indetectable mediante PCR del 81 y 76%, respectivamente, tras un año en paciente HBeAg+. La seroconversión tras 1 año de tratamiento es del 21% para ambos. La frecuencia de aparición de mutaciones virales que confieren resistencia es mínima (<1%) para entecavir y no ha sido descrita para tenofovir. La dosis para adultos es de 0,5 mg/día para entecavir y de 300 mg/día para teno-

fovir en adultos y niños mayores de 12 años⁽⁶⁾. En niños menores que requieren su aplicación, la dosis se adapta al peso y su uso debe ser aprobado por las autoridades sanitarias.

Un caso especial son las gestantes con carga viral elevada (>10⁸ copias/ml), en las que se aconseja su tratamiento con tenofovir en el último trimestre del embarazo para prevenir el riesgo de transmisión vertical.

La problemática de la indicación de tratamiento antiviral en la hepatitis crónica B deriva de la posible inducción de resistencias, de la necesidad de buen cumplimiento en tiempos de administración prolongados, durante años en la mayoría de pacientes, y de la reactivación de la enfermedad si se interrumpe el tratamiento, con posibilidad de una hepatitis grave (Tabla I).

La lamivudina y el adefovir están autorizados para el tratamiento de la hepatitis crónica por VHB en niños, pero inducen la aparición de mutantes resistentes, por lo que ambos fármacos no se aconsejan en la actualidad.

El tratamiento con tenofovir es eficaz y está aprobado en niños mayores de 12 años, así como entecavir en mayores de 16 años. Entecavir y tenofovir se recomiendan para niños con hepatopatía grave o situaciones de riesgo especial. La actitud de tratamiento será expectante en pacientes con características habituales.

Hepatitis crónica C

(ver algoritmo 2 al final del artículo)

La infección por VHC en niños sucede casi exclusivamente por transmisión perinatal en países desarrollados. Ocurre transmisión perinatal en un 3-10% de los hijos de madre VHC+. Los adultos y niños mayores tienen como principal vía la transfusión con hemoderivados en la época anterior a 1992 (fecha de inicio de cribado de donantes de sangre por técnicas muy sensibles). Otras vías de infección son: exposición parenteral a través de material no desechable, mal esterilizado (endoscopia, biopsia, cirugía, dentistas), adicción a drogas parenterales, contaminación de viales de medicación para uso en múltiples pacientes, tatuajes, *pearcing*, etc. La transmisión sexual es infrecuente (<5% de parejas tras larga convivencia). La convivencia en familia, escuela o trabajo no se asocia con transmisión VHC.

El VHC no es citopático directo y la inflamación en el hígado es debida a la respuesta inmunológica frente al virus.

La hepatitis aparece tras un tiempo de incubación en el que hay replicación viral pero no disfunción hepática. Desde el comienzo de la disfunción, >70% de pacientes tienen anticuerpos antiVHC, el resto los desarrolla en el siguiente mes. La curación se define

Tabla I. Tratamientos disponibles para la hepatitis crónica por VHB

| Tratamiento | Autorizado | Dosis | Duración | Ventajas | Inconvenientes |
|-------------|-----------------------------|--|---|--|--|
| IFN-alfa | ≥2 años | 5-10 MU/m ² sub x 3 veces semana | 6 meses | No resistencias Corto | Efectos 2º, crecimiento No en cirrosis |
| Lamivudina | ≥3 años | 3 mg/kg/24 horas | ≥1 año 12 meses tras seroconversión | Pocos efectos secundarios, oral | Resistencias |
| Adefovir | ≥12 años | 10 mg/24 horas oral | >1 año 12 meses tras seroconversión | Oral | Resistencias |
| Entecavir | ≥16 años 2-17 a fase III | 0,5 mg/24 horas | >1 año 12 meses tras seroconversión | Oral, baja toxicidad, pocas resistencias | No aprobado <16 años |
| Tenofovir | ≥12 años | 300 mg/24 horas oral | >1 año 12 meses tras seroconversión | No resistencias, pocos efectos secundarios Oral Alta tasa respuesta | Reduce la densidad ósea en niños |

por la normalización de la función hepática y la determinación negativa repetida del RNA-VHC en suero, el anti-VHC permanece detectable de forma indefinida.

Cronificación de la infección por VHC

El VHC condiciona una infección crónica en el 70-80% de infectados. El comienzo de la infección es asintomática o con síntomas inespecíficos, no se ha descrito clínica inicial con ictericia en niños y, rara vez, aparece en adultos.

Se define infección crónica en adultos, cuando persiste disfunción y RNA-VHC+ en suero más de 6 meses después de la primera determinación. En estudios prospectivos en niños, tras la infección perinatal por VHC, se ha comprobado en los que curan, que la negativización de RNA-VHC ocurre tras 1-3 años; por ello, es preferible hablar de cronicidad cuando persiste RNA-VHC más de 3 años. De forma excepcional, algunos niños han eliminado la infección en 5-7 años.

La hepatitis crónica C es una enfermedad necro-inflamatoria persistente en el tiempo, que ocasiona lesión progresiva del hígado, con riesgo de cirrosis a largo plazo. Se caracteriza por replicación viral continuada en el hígado, con una permanente detección de viremia de VHC.

La infección VHC en niños sucede por transmisión perinatal con evolución a cronicidad en un 80% de casos. La cronicidad en niños se define por la persistencia de RNA-VHC en suero más de 3 años desde el inicio de la detección o desde el momento presumible de la infección, que es el parto en el caso de los hijos de madre VHC positiva.

Prevalencia en niños

Antes del cribado en donantes de sangre, la infección por VHC afectaba a niños pertenecientes a grupos de riesgo por haber sido transfundidos: cardiopatas, hemodializados, trasplantados, enfermos hemato-oncológicos, etc. En la época actual, en países desarrollados que han implantado sistemas de cribado de los donantes de sangre, la infección VHC solo afecta a hijos de

madres RNA-VHC+ en el momento del parto.

Un 0,2-0,4% de niños de la población general son antiVHC+. En nacidos de madre VHC, el riesgo es del 3-10%. En España, se estima que el 0,8% de las mujeres jóvenes son anti-VHC+ y de ellas el 70% RNA-VHC+. No hay métodos eficaces para impedir la transmisión vertical.

Se recomiendan dos controles a los hijos de madre antiVHC+: 3^{er} mes (RNA-VHC) y 18^o mes (antiVHC). La infección es muy improbable si, al tercer mes, el RNA-VHC es negativo (el antiVHC es positivo a esa edad por transferencia materna) y se descarta definitivamente si, al 18^o mes, el antiVHC es negativo. El antiVHC de origen materno puede seguir detectándose en el niño hasta los 15 meses.

Los niños nacidos de madres con hepatitis C deben seguir controles: al 3^{er} mes de vida y a los 18 meses, para descartar infección vertical. El riesgo de infección es del 3-10%.

Hepatitis crónica C en niños

La infección por VHC se detecta en niños seguidos al nacer por madre VHC+ o por estudio tras detección de padres afectos, o al estudiar una elevación de transaminasas en el niño.

Existen 6 genotipos diferentes de VHC, 1 a 6, con subtipos de diferente distribución según áreas geográficas en el mundo. La mayoría de niños en Europa y EE.UU. (>80%) tienen infección por genotipo 1a o 1b, al igual que los adultos. La infección por genotipos 2 y 3 puede tener menor evolución a cronicidad en niños con infección vertical (curan el 27% frente al 5% de los infectados por genotipo 1). La respuesta al tratamiento depende del genotipo viral, el 2 y el 3 son más sensibles.

La cifra de ALT es más elevada en el primer año de infección y va disminuyendo a lo largo del tiempo. Es frecuente la alternancia de cifras poco elevadas con normales. La normalidad continuada es rara.

El RNA-VHC es siempre positivo con variaciones en la carga viral (de 10^4 - 10^6 UI/ml). La variación de la

carga viral no guarda relación con la disfunción ni con la lesión hepática. No existen síntomas ni alteraciones en la exploración física.

En la mayoría de niños, existe una inflamación portal y citolisis lobulillar de bajo grado. La fibrosis es leve, pero a partir de los 10 años de infección, ya existen casos de lesión más pronunciada. En conjunto, en series amplias de niños infectados por vía parenteral o vertical, sin otra enfermedad añadida, la lesión es leve en el 76%, de hepatitis con moderada inflamación en el 22%, fibrosis severa en 4,5% y cirrosis en el 1%⁽⁷⁾. En un sistema de puntuación de lesiones, en el que la cirrosis es puntuada como 4 (sistema META-VIR), los niños tienen una progresión de fibrosis de 0,22 puntos/año como media.

Un 7% de niños con hepatitis C tienen anticuerpos anti LKM 1. En ellos, es necesario considerar la coexistencia de una hepatitis autoinmune y precisan estudios adicionales (cuantificación de IgG, biopsia). En la mayoría de casos, los rasgos no son compatibles con una hepatitis autoinmune.

En niños con hepatitis crónica C, la alteración de la AST es poco llamativa, fluctuante, y en el 76% hay lesiones histológicas leves. La fibrosis progresa lentamente, y puede ser significativa en mayores de 10 años.

Pronóstico

Desde un punto de vista teórico, una infección infantil podría evolucionar a un estadio de cirrosis en un tiempo medio de 28 años. Existen diferencias individuales en la progresión de la fibrosis, lo que impide predecir la evolución a un paciente individual. Para conocer el estadio, es necesario realizar biopsias a lo largo del seguimiento del paciente, o evaluar la fibrosis por técnicas menos invasivas como la elastografía.

En estudios en adultos, el riesgo de cirrosis es variable. Estudios prospectivos en mujeres infectadas a edad joven indican 0-2% de cirrosis tras 17 años de infección; sin embargo, otros datos sugieren que, tras 20 años, un 20% de pacientes tienen cirrosis. En la edad adulta, la mayor edad se asocia

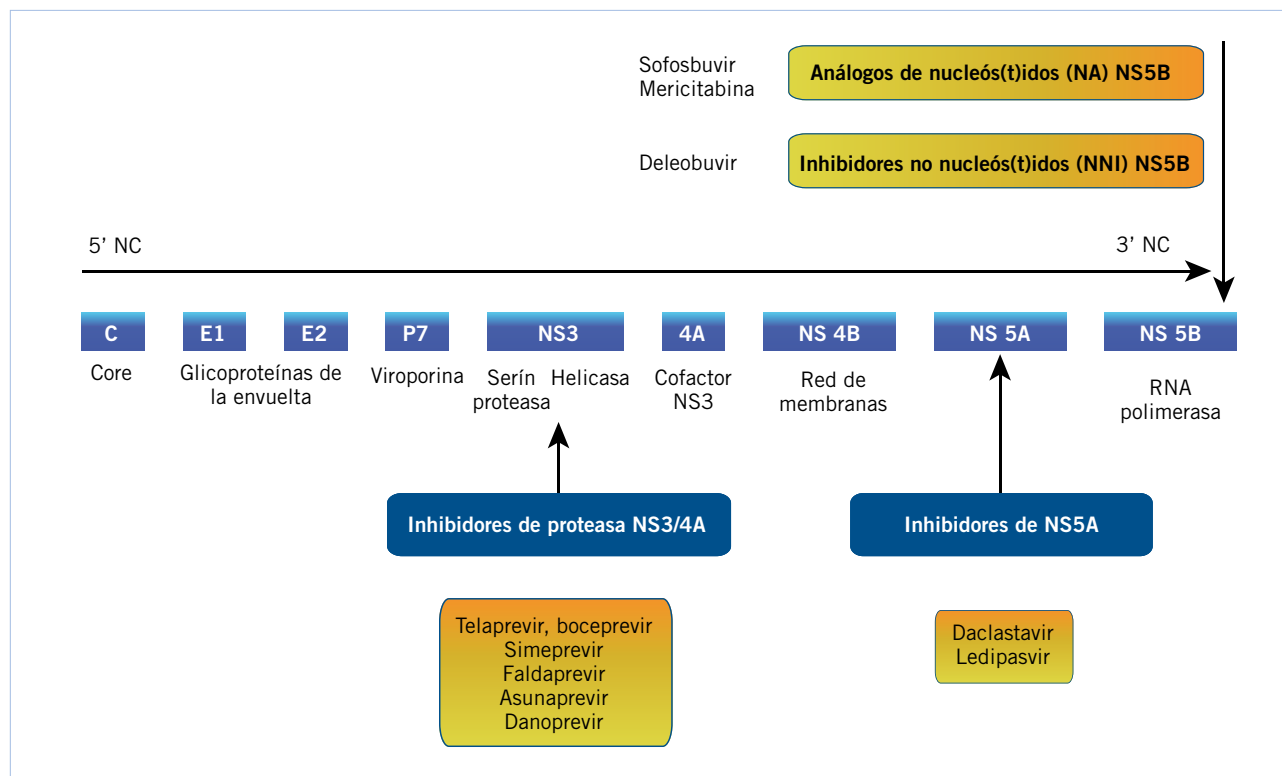


Figura 1. Representación del virus de la hepatitis C y lugar de acción de los diferentes grupos antivirales directos.

a una progresión más rápida a cirrosis. La progresión de la fibrosis es más lenta en las dos primeras décadas de infección y, posteriormente, avanza de forma más rápida. Los pacientes no desarrollan hepatocarcinoma salvo que exista cirrosis.

El pronóstico de la hepatitis C en niños es bueno en la edad pediátrica. Sin embargo, ha habido descripciones recientes de casos severos en niños. En Italia, de 332 niños de una cohorte, un 1,8% mostraron signos de hepatopatía avanzada sintomática (en dos casos antes de los 5 años de edad)⁽⁸⁾. Otros autores han descrito hepatopatía complicada con hepatocarcinoma en la edad pediátrica. Una revisión americana de niños trasplantados por hepatitis C indica que los casos graves tienen más de 10 años de edad. Por motivos desconocidos, la lesión severa se puede desarrollar en tiempos muy cortos de infección.

Un 1% de niños con hepatitis crónica VHC desarrollan cirrosis, pero el riesgo a lo largo de toda la vida es, probablemente, alto. En adultos, se estima 2-20% tras 20 años de infección.

Tratamiento

El tratamiento está indicado en todas las personas con infección crónica por VHC para evitar la enfermedad hepática terminal y el HCC. Se considera respuesta virológica sostenida (RVS) cuando el RNA de VHC es indetectable a la semana 12 de terminar el tratamiento. De los pacientes con RVS, el 39% mejora la fibrosis, el 73% la necrosis, se resuelve la cirrosis en la mitad, disminuye el 90% la mortalidad hepática y la necesidad de trasplante y, en los pacientes con cirrosis, disminuye el 70% la posibilidad de HCC.

En adultos, se considera indicación de tratamiento inmediato: fibrosis avanzada (Metavir F3), cirrosis compensada (Metavir F4), receptores de trasplante hepático por VHC y hepatitis C severa extrahepática.

Precisan tratamiento prioritario:

- Pacientes con F2, coinfección HIV o VHB, presencia de otra enfermedad hepática (NASH), fatiga debilitante, diabetes o porfiria.
- Personas con riesgo de transmitir la infección: mujeres en edad fértil que desean tener hijos, homosexuales, drogadictos, presos, hemodiálisis e infección aguda⁽⁹⁾.

En niños, no es posible tratar la infección perinatal en su comienzo, ya que están contraindicados los fármacos autorizados (el interferón puede causar daño neurológico en niños pequeños). En la infección crónica, el tratamiento es debatido por ser una enfermedad asintomática y asociar lesiones histológicas poco evolucionadas en la mayoría de los casos; sin embargo, el tratamiento ofrece la posibilidad de curación completa y ello evitaría riesgos en la edad adulta.

El tratamiento clásico se basaba en la administración de interferón pegilado y ribavirina, y no está autorizado en menores de 3 años. Se aprobó por la FDA en 2008 y la EMA en 2009 para tratamiento en niños. El interferón está contraindicado en pacientes con enfermedades neurológicas, cardíacas, renales o psiquiátricas. En caso de que la hepatitis crónica se acompañe de antiLKM, es necesario excluir la coexistencia de hepatitis autoinmune. Los pacientes con genotipo 2 y 3 tienen una tasa de respuesta superior al 90% y la duración del tratamiento es de 24 semanas, mientras que los de genotipo 1 se tratan 48 semanas y responden en

la mitad de casos. El nivel de aminotransferasas y la edad no influyen en la respuesta. La presencia de cirrosis se asocia a menor tasa de respuesta, así como la carga viral elevada en genotipo 1⁽¹⁰⁾. La respuesta al tratamiento es mejor en los pacientes que adquirieron la infección por vía parenteral frente a vertical; el polimorfismo CC del gen de la interleukina 28B condiciona respuesta en 80% de pacientes frente al 30% de los que tienen TT. En niños españoles, CC está presente en el 26% frente al 45% TT.

Aunque el 90% de niños toleran el tratamiento, hay que considerar los efectos adversos. El interferón produce: leucopenia, fiebre, pérdida de peso, irritabilidad y, lo que es más preocupante en niños, retraso del crecimiento. La ribavirina produce hemólisis con descenso medio de 2 g en la hemoglobina. Los efectos adversos severos del interferón son infrecuentes: diabetes, hipertiroidismo o hipotiroidismo, hepatitis autoinmune y depresión grave.

En los últimos años, se han desarrollado agentes antivirales de acción

directa (DAA) que inhiben diferentes pasos de la replicación del VHC. Según su diana molecular, se clasifican en: inhibidores de proteasa NS3/4A, inhibidores de NS5A e inhibidores de polimerasa NS5B (Fig. 1). Los primeros desarrollados fueron los inhibidores de proteasa, boceprevir y telaprevir que, asociados a Peg-IFN y ribavirina, aumentaron un 30% la respuesta, pero con un número elevado de efectos adversos hematológicos y cutáneos, por lo que nunca se iniciaron ensayos en niños. Posteriormente, se han desarrollado inhibidores de proteasas de 2ª y 3ª generación con posología oral sencilla, alta potencia y barrera genética, y que presentan actividad pangénica (simeprevir, faldaprevir, asunaprevir y danoprevir). Los inhibidores de la polimerasa pueden ser: análogos de nucleós(t)idos (mericitabina, sofosbuvir) con alta potencia y barrera genética o inhibidores de nucleós(t)idos (deleobuvir, tegobuvir) que deben ser combinados con otros antivirales. Los inhibidores de NS5A (daclatasvir, ledipasvir) deben ser combinados con otros antivirales. Todos

estos nuevos fármacos han permitido el desarrollo de nuevas pautas autorizadas para tratamiento en adultos, libres de interferón, por vía oral, con duración más corta de tratamiento, disminución de efectos secundarios y tasas de respuesta del 90-100%⁽⁹⁾ (Tabla II).

Están también en desarrollo estudios de tratamiento con antivirales dirigidos a factores del huésped, necesarios para completar la replicación del VHC. Los dos grupos fundamentales son: los inhibidores de la ciclofilina (alisporivir) y los antagonistas del miR-122 (miravirsén).

Dado que los niños con hepatitis crónica C presentan, en general, enfermedad hepática leve, parece prudente esperar a la autorización de pautas de tratamiento con combinación de antivirales de acción directa libres de interferón, más cortas, con mayor tasa de respuesta sostenida, y evitando efectos secundarios, sobre todo, el retraso de crecimiento⁽¹¹⁾.

Existen, en la actualidad, dos ensayos clínicos en niños de 3-17 años con ledipasvir más sofosbuvir para genotipos 1 y 4, y sofosbuvir con ribavirina para genotipos 2 y 3. En niños con enfermedad avanzada, se podría plantear la autorización de tratamiento en uso compasivo.

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.*** Bortolotti F, Guido M, Bartolacci S et al. Chronic hepatitis B in children after e antigen seroclearance: final report of 29-years longitudinal study. *Hepatology*. 2006; 43: 556-62.
- 2.*** Bortolotti F, Guido M. Hepatitis B crónica en los niños: historia natural y terapéutica. En: P Jara, ed. *Enfermedad hepática en el niño*. Tile Von Spain; 2013. p. 233-51.
3. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009; 50: 661-2.
4. European association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2012; 57: 167-85.
- 5.*** Sokal EM, Paganelli M, Wirth S et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines. Consensus of an expert panel

Tabla II. Recomendaciones de tratamiento según genotipo para la hepatitis crónica C y según la *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)*⁽⁷⁾

| | |
|-------------|--|
| Genotipo 1a | - Ledipasvir + sofosbuvir 12 semanas - Paritaprevir + ritonavir + ombitasvir + dasabuvir + ribavirina 12 semanas (24 semanas si cirrosis) - Sofosbuvir + simeprevir±ribavirina 12 semanas (24 semanas si cirrosis) |
| Genotipo 1b | - Ledipasvir + sofosbuvir 12 semanas - Paritaprevir + ritonavir + ombitasvir + dasabuvir 12 semanas (+ ribavirina si cirrosis) - Sofosbuvir + simeprevir 12 semanas (24 semanas si cirrosis) |
| Genotipo 2 | - Sofosbuvir + ribavirina 12 semanas (16 semanas si cirrosis) |
| Genotipo 3 | - Sofosbuvir + ribavirina 24 semanas - Sofosbuvir + ribavirina + Peg IFN 12 semanas |
| Genotipo 4 | - Ledipasvir + sofosbuvir 12 semanas - Paritaprevir + ritonavir + ombitasvir + ribavirina 12 semanas - Sofosbuvir + ribavirina 24 semanas - Aceptable: sofosbuvir + ribavirina + Peg IFN 12 semanas - Aceptable: sofosbuvir + simeprevir±ribavirina 12 semanas |
| Genotipo 5 | - Sofosbuvir + ribavirina + Peg IFN 12 semanas - Peg IFN + ribavirina 48 semanas |
| Genotipo 6 | - Ledipasvir + sofosbuvir 12 semanas - Sofosbuvir + ribavirina + Peg IFN 12 semanas |

- on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Hepatol*. 2013; 59: 814-29.
6. Murray KF, Szenborn L, Wysocki J et al. Randomized placebo-controlled trial of tenofovir disoproxil fumarate in adolescents with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2012; 56: 2018-26.
 - 7.** Goodman ZD, Makhlof HR, Liu L; Balistrei W et al. Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C trial. *Hepatology*. 2008; 47: 836-43.
 - 8.*** Bortolotti F, Veruchi G, Gammà C, and the Italian Observatory for HCV infection and hepatitis C in children. Long term course of chronic hepatitis C in children: From viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology*. 2008; 134: 1900-7.
 - 9.*** Recommendations for testing, managing and treating hepatitis C. AASLD, IDSA. <http://www.hcvguidelines.org>; Dec 2014.
 10. Jara P, Hierro L, de la Vega A, Díaz C, Camarena C, Frauca E, et al Efficacy and safety of PEG-IFN alpha-2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 36: 275-80.
 11. Serranti D, Indolfi G, Resti M. New treatments for chronic hepatitis C: An overview for paediatricians. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 15965-74.
- ### Bibliografía recomendada
- Bortolotti F, Guido M, Bartolacci S et al. Chronic hepatitis B in children after e antigen seroclearance: final report of 29-years longitudinal study. *Hepatology*. 2006; 43: 556-62.
- Muy interesante, expone el curso de la infección en la vida adulta en 99 pacientes con inicio infantil: un 5% desarrolla hepatitis e negativa y 2% HCC.
- Bortolotti F, Guido M. Hepatitis B crónica en los niños: historia natural y terapéutica. En: P Jara, ed. *Enfermedad hepática en el niño*. Tile Von Spain; 2013. p. 233-51.
- Revisión de la historia natural de la hepatitis crónica B y evolución en niños, teniendo en cuenta el área de infección. Revisión de los ensayos clínicos realizados en niños y de los nuevos tratamientos.
- Sokal EM, Paganelli M, Wirth S et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines. Consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Hepatol*. 2013; 59: 814-29.
- Posicionamiento de la ESPGHAN sobre la actuación ante la hepatitis B crónica infantil y revisión de los tratamientos disponibles. Concluyen que el tratamiento en niños no es necesario en la mayoría de ocasiones.
- Goodman ZD, Makhlof HR, Liu L; Balistrei W et al. Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C trial. *Hepatology*. 2008; 47: 836-43.
- Amplia serie de pacientes pediátricos con hepatitis C crónica biopsiados a una edad media de 10 años. La mayoría adquirió la infección de forma vertical.
- Bortolotti F, Veruchi G, Gammà C, and the Italian Observatory for HCV infection and hepatitis C in children. Long term course of chronic hepatitis C in children: From viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology*. 2008; 134: 1900-7.
- Descripción de la historia natural de la infección por VHC en una amplia serie de niños italianos.
- Recommendations for testing, managing and treating hepatitis C. AASLD, IDSA. <http://www.hcvguidelines.org>; Dec 2014.
- Interesantísima revisión de la Asociación Americana para el estudio de las enfermedades hepáticas sobre las necesidades de tratamiento y revisión de los tratamientos disponibles en la actualidad para adultos con hepatitis crónica C, según los resultados obtenidos en los ensayos clínicos realizados con los DAA (antivirales de acción directa).

Caso clínico

Paciente de 10 años de edad, sometido a trasplante renal por insuficiencia renal terminal secundaria a válvulas de uretra posterior, 4 meses antes, la función del injerto renal es normal. Recibe inmunosupresión con esteroides y tacrolimus y profilaxis de infección por *pneumocystis carinii* con cotrimoxazol oral. Es remitido porque en un control se detecta ictericia leve, bilirrubina total de 3,5 mg/dl, y elevación de transaminasas, AST 430UI/L y ALT 650UI/L, con GGT de 30UI/L (normal). Cifra normal de albúmina y proteínas. El paciente se encuentra algo cansado. En la exploración física, se detecta hepatomegalia de 2 cm no dolorosa. La función hepática previa al trasplante renal era normal.

En los antecedentes familiares, no hay datos de interés. En los personales, procede de Venezuela, donde vivió hasta los 8 años y fue atendido por su enfermedad, precisó transfusión de sangre a los 10 meses por anemia. A su llegada al servicio de Nefrología de nuestro hospital, se detectó

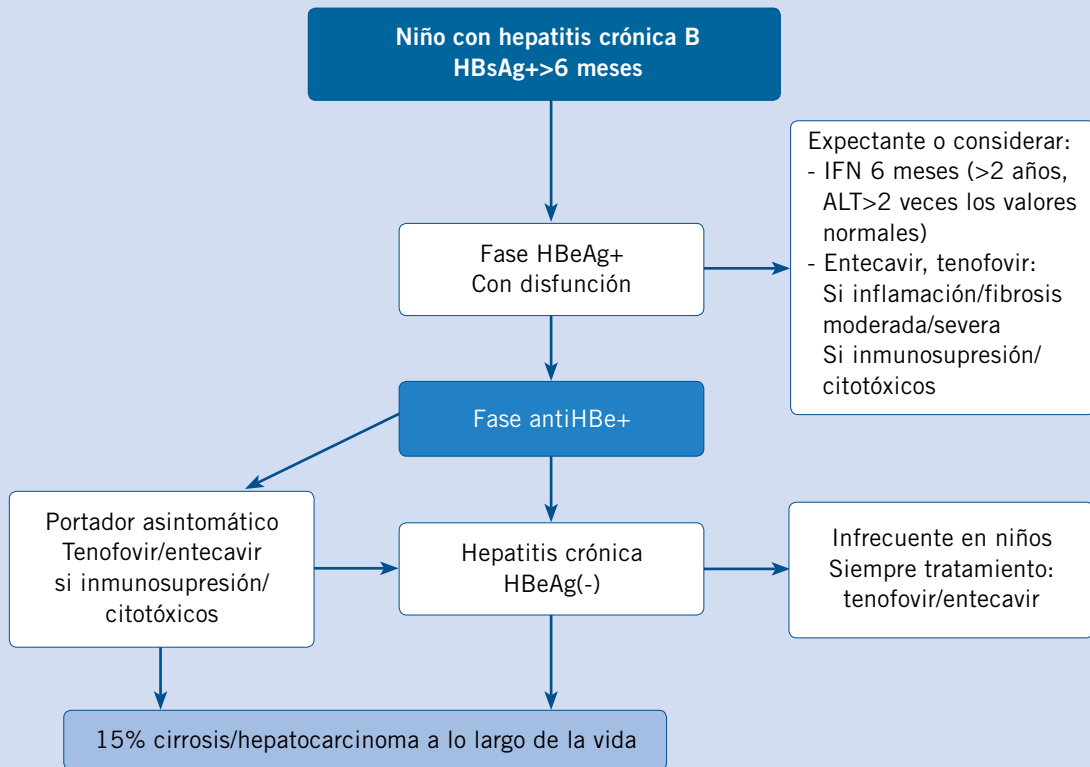
HBSAg+, anticoreHB+, HBeAg(-), anti HBe+, DNA-VHB 3 x 10² copias/ml, con transaminasas normales, siendo catalogado como portador inactivo de VHB.

El estudio reveló: actividad de protrombina 60%, serología negativa de hepatitis A y C con RNA-VHC (-), cifras de cobre y ceruloplasmina normales. PCR de CMV y EBV (-), HBSAg+, HBeAg+, antiHBe(-), DNA-VHB 5 x 10⁶copias/ml. La cifra de alfa-fetoproteína fue 120 ng/ml (N <10 ng/ml).

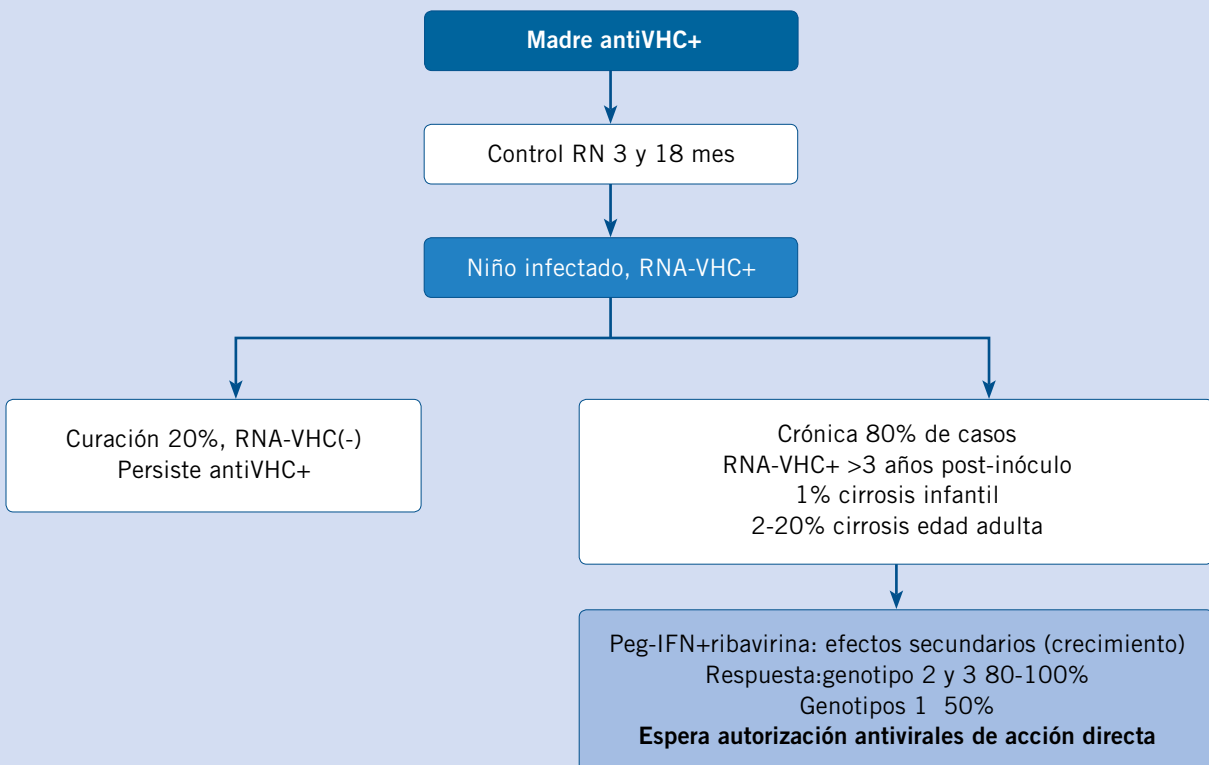
El paciente fue diagnosticado de reactivación grave de hepatitis crónica B. Se desestimó realizar biopsia hepática por la alteración de la coagulación. En la ecografía, existía hepatomegalia homogénea sin otros hallazgos.

El niño inició tratamiento con tenofovir (300 mg/día oral). El DNA-VHB se hizo indetectable al mes de iniciar tratamiento y se normalizaron las transaminasas, coagulación, bilirrubina y alfafetoproteína. El tratamiento con tenofovir se mantiene de forma continuada.

Algoritmo 1. Hepatitis crónica B



Algoritmo 2. Hepatitis C





Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Hepatitis crónica

25. La mayoría de niños infectados por virus de hepatitis B en nuestro medio:

- Son hijos de madres portadoras de VHB en situación anti-VHB+ contagiados al nacimiento.
- Se contagian en el colegio por convivencia con niños infectados.
- Proviene de adopción o emigración de áreas con endemia elevada.
- Son niños que han recibido transfusiones de sangre.
- Son niños en hemodiálisis.

26. En el curso de la hepatitis crónica B en la infancia:

- La fase de inmunotolerancia es siempre menor de 1 año en niños que adquieren la infección de forma vertical.
- Se cronifica la infección en el 30% de los niños que la adquieren de forma vertical.
- La mayoría de niños presenta un curso asintomático.
- La ictericia es frecuente en la fase de activación inmune.
- Ninguna es verdadera.

27. La vía más frecuente de infección por VHC en niños en nuestro medio, es:

- Vertical.

- Por transfusiones de sangre.
- Convivencia en el colegio con niños infectados.
- Vía sexual en adolescentes.
- Por hemodiálisis.

28. Un niño de 10 años con hepatitis crónica B en fase de tolerancia inmune y transaminasas normales:

- Debe recibir tratamiento con lamivudina.
- Debe recibir tratamiento con adefovir.
- Debe recibir tratamiento con tenofovir si el DNA es > de 10^8 copias/ml.
- No debe recibir tratamiento.
- Debe recibir tratamiento con interferón y lamivudina.

29. Niño de 18 meses de edad, hijo de madre VHC+ que presenta anti-VHC+, RNAVHC 2×10^4 UI/ml, genotipo de VHC 1b, GOT 80, GPT 120:

- Debe recibir tratamiento combinado con interferón pegilado y ribavirina.
- Debe recibir tratamiento solo con ribavirina por la toxicidad neurológica que presenta el interferón en niños pequeños.
- No debe recibir tratamiento.
- Debe recibir tratamiento con sofosbuvir.
- Debe ser tratado 12 semanas con sofosbuvir y ledipasvir.

Caso clínico

30. ¿Qué exploraciones iniciales solicitaría al paciente?

- Serología de hepatitis de virus hepatotropos: A, B, C, con cuantificación de DNA de VHB y RNA de VHC.
- PCR de citomegalovirus y Epstein Barr.
- Determinación de cobre y ceruloplasmina en sangre.
- Estudio de coagulación.
- Todas son verdaderas.

31. El diagnóstico más probable del paciente es:

- Hepatitis por citomegalovirus.
- Cirrosis por virus de hepatitis B.
- Hepatocarcinoma por VHB con alfafetoproteína elevada.
- Reactivación grave de hepatitis B crónica.
- Fase de inmunotolerancia en hepatitis crónica B.

32. La actitud con este paciente será:

- Controles cada 15 días para vigilar función hepática.
- Retirada de tratamiento inmunosupresor para mejorar el curso de la hepatitis.
- Inicio de tratamiento con tenofovir.
- Inicio de tratamiento con lamivudina.
- Tratamiento combinado con interferón y tenofovir.