

ACTITUD ANTE LA HEPATITIS C EN PEDIATRÍA

PALOMA JARA M.D.* , LORETA HIERRO M.D.*

RESUMEN

Las hepatitis virales son las hepatopatías más frecuentes en niños. La incidencia varía dependiendo del área geográfica, y está influida por aspectos socioeconómicos, higiene, costumbres, y por la disponibilidad de medidas de prevención. La severidad 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.

Palabras clave: Hepatitis C, Niños

INTRODUCCIÓN

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, costumbres, y por la disponibilidad de medidas de prevención. La severidad 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.

PREVALENCIA Y FUENTES DE INFECCIÓN POR VHC EN NIÑOS

Los niños infectados son una pequeña parte del problema que la hepatitis C causa en todos los países. En la población general infantil un 0.1-0.4% son antiVHC+. El problema afecta a poblaciones

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

Recibido para publicación: febrero 15, 2007

Aceptado para publicación: marzo 31, 2007

SUMMARY

The viral hepatitis are the most frequent hepatic diseases in children. The incidence varies depending on the geographic area, and is influenced by socioeconomic aspects, hygiene, customs, and by the availability of prevention measures. The severity of these infections differs between countries or communities, probably depending on the existence of differences in the viral genotype, of the nutritional status, the coexistence of other infections, environmental toxics or other diseases in those children.

Key words: Hepatitis C, Children

delimitadas de niños «de riesgo, por exposición a transfusiones o transmisión madre-hijo. En los receptores de hemoderivados (sin tamizaje de los donantes) la prevalencia es muy elevada, de 50 a 95% en los que padecen enfermedades crónicas que precisan tratamiento sustitutivo continuado (hemofílicos, inmunodeficiencias), de 10-20% en niños con moderada exposición (como hemodializados, o pacientes oncológicos) y de 1-2% en receptores de hemoderivados en una sola ocasión. La prevalencia de infección en niños nacidos de madres con hepatitis C es de un 3.5%, y es baja, del 0.6%, en niños convivientes con otro familiar infectado distinto de la madre.

DATOS EN ESPAÑA

En 1998, un estudio auspiciado por la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica reunió los datos de 505 niños (hasta 18 años de edad) con hepatitis C. El 51% tenía antecedentes de exposición a transfusiones, factores de coagulación, cirugía, o de hospitalizaciones repetidas. En el 41% existía un familiar infectado, que en el 96% de los casos era la madre. Solamente un 8.5% de los casos no tenía antecedentes de riesgo.

Según el año de nacimiento de esos niños la fuente de infección variaba en frecuencia: en los nacidos antes de 1980 el origen era transfusional en 79%, con otro tipo de exposición parenteral en un 11%.

En los nacidos entre 1980 y 1986 aparecía un segmento creciente de fuentes no transfusionales, las transfusiones justificaban el 56% de las infecciones. En niños nacidos después de 1990 los hemoderivados fueron la ruta presumible en un 12% de los casos.

Respecto a la transmisión madre-hijo, en los nacidos entre 1980 y 1990 un 32.3% se originaron por vía vertical. En los niños nacidos después, el 85% de los niños infectados tenían una madre anti-VHC+.

En niños nacidos antes de 1986 un 5.4% de las madres antiVHC+ tenían antecedente de uso de drogas ilícitas, pero en los nacidos después ese antecedente fue referido en 41% de madres antiVHC+.

Por tanto, en España, tras 14 años de adoptar medidas estrictas en los procedimientos sanitarios invasivos diagnósticos y terapéuticos, y con una minimización del riesgo de infección VHC a través de hemoderivados debido a la realización de despistaje en los donantes, la panorámica de la hepatitis C es muy distinta hoy en las poblaciones jóvenes.

El origen transfusional de la infección es excepcional. Sin embargo, otros aspectos relacionados con hábitos en la sociedad han aumentado otras fuentes de infección. Hay probablemente un número de mujeres gestantes infectadas mayor en esta última década que en épocas previas, con aumento del antecedente de uso de drogas ilícitas como fuente de la infección. En los años 90 en España se atendieron numerosos casos de niños pinchados accidentalmente con agujas abandonadas por adictos a drogas, aunque excepcionalmente causaron hepatitis C.

En los años más recientes, el flujo de niños procedentes de otros países, por adopción o emigración, nos vuelve a plantear (de forma infrecuente, en menos de 0.5% de esos niños) circunstancias epidemiológicas semejantes a las de niños españoles antes de 1990, con predominio del origen transfusional. En las costumbres de los adolescentes aparecen hoy prácticas

de riesgo como tatuajes y piercings, que eran muy raras en el pasado.

La incidencia de hepatitis C infantil en España, estimada teóricamente basando el cálculo solamente en los casos de transmisión vertical es de 78 a 117 casos / año (modelo: 400.000 nacimientos/año, 0.8-1.2% mujeres antiVHC+, 70% virémicas, transmisión 3.5%).

ENFERMEDAD POR VIRUS DE HEPATITIS C EN NIÑOS: IDENTIFICACIÓN DE LOS PACIENTES

La hepatitis C en niños no se asocia a síntomas de hepatitis aguda y excepcionalmente la hepatitis crónica causa síntomas o signos físicos. El contexto de diagnóstico es la búsqueda específica en niños con riesgo (antecedente transfusional en época anterior al tamizaje de los donantes, ó nacidos de madre antiVHC+). En la actualidad la realización rutinaria de antiVHC durante el embarazo identifica a los niños con riesgo.

Un 0.8-1% de las mujeres gestantes son antiVHC+. El 60-70% tienen viremia detectable. La cifra de aminotransferasas no identifica a las virémicas, pues por efecto de la gestación las cifras pueden ser normales. Solamente los niños nacidos de mujeres virémicas tienen riesgo de infección, de 4.3% en una revisión de las series publicadas.

La tasa de transmisión es notablemente menor, alrededor de 2%, en estudios individuales. Por motivos desconocidos es más alto si la madre adquirió la hepatitis C por uso de drogas (8.6% vs 3.4%), y también es significativamente más alto si la madre padece infección por VIH (19% vs 3.5%). Las circunstancias de la transmisión madre-hijo son desconocidas, se presume que el momento de infección es el parto.

Se considera que las diversas patologías obstétricas (amenaza de parto prematuro, dilatación prolongada, distocia) aumentan la probabilidad de infección; un pH de cordón bajo indicador de parto problemático, y laceraciones en el canal del parto aumentan el riesgo. No hay diferente riesgo entre los nacidos vía vaginal

y los nacidos por cesárea no programada. La lactancia natural no es fuente de infección para el niño, ni el contacto estrecho de la madre con el niño a lo largo de su vida. Las medidas de prevención en el niño consisten en evitar procedimientos invasivos como amniocentesis o funiculocentesis durante la gestación, y no aplicar monitores invasivos en el niño durante el parto.

Una estimación del coste/beneficio de realizar cesárea programada consideró que serían necesarias 18 cesáreas para evitar un caso de hepatitis C vertical; la relación coste/beneficio solamente sería favorable en caso de que la cesárea evitara siempre el riesgo. Actualmente no hay datos para avalar la indicación de cesárea por motivos no obstétricos.

La pauta aceptada para descartar la infección en el niño incluye un primer análisis con 3 meses de edad en el que se determina RNA-VHC. En los negativos, se hará a los 18 meses de edad una determinación de antiVHC. Si es negativo no son necesarias más pruebas.

Los niños nacidos de madre antiVHC tienen antiVHC transferido de su madre, desaparece alrededor del año de edad, nunca persiste a los 18 meses salvo que se haya infectado.

El 89% de los niños infectados tienen RNA-VHC+ al tercer mes de edad. No se determina antes de esa edad ni se usa la sangre de cordón porque el resultado no se correlaciona bien con la evolución posterior, mientras que la positividad al tercer mes es muy fidedigna. El pequeño porcentaje de infectados que son RNA-VHC (-) al tercer mes se detectan al mes 18 porque mantienen antiVHC+, ya de producción propia.

ENFERMEDAD INICIAL

En la hepatitis C vertical los niños están asintomáticos. El patrón de elevación de aminotransferasas es variable, en 37% el valor máximo ocurre en los primeros 6 meses de vida, en el 63% entre los 6 y 12 meses. Las cifras son notablemente altas en algunos niños, un 34% tienen más de 5 veces el valor normal. Solamente un 7% no presentan elevación de aminotransferasas en el primer año de vida.

El seguimiento de 70 niños españoles e italianos mostró que la probabilidad de eliminar espontáneamente la infección es de un 19% en los primeros tres años. Los niños que curan negativizan RNA-VHC y normalizan la función hepática, el antiVHC es positivo de manera indefinida en el seguimiento largo. La curación sucede habitualmente en el segundo año de vida y parece excepcional después del tercero.

Todos los niños que curaron tuvieron transaminasas elevadas durante más de 6 meses. El concepto de hepatitis crónica en niños es distinto al que normalmente se utiliza en adultos. Por el patrón de niños con infección vertical la cronicidad en niños se define como la persistencia de RNA-VHC+ 3 años después del momento del inóculo.

Aunque en un difundido estudio en niños cardiopatas transfundidos hubo cronicidad de la hepatitis C solamente en el 55% de los infectados, otras múltiples descripciones en niños sugieren que la hepatitis C postransfusional cronicifica en un 70-80% de los casos, al igual que la adquirida por vía vertical. La edad y las patologías de base no parecen influir en la tasa de cronificación de la infección.

Los datos más recientes indican que la infección por genotipo 3 y/o el desarrollo de un pico de aminotransferasas mayor de 5 veces el valor normal en los primeros 18 meses de la infección se asocian a un porcentaje mayor (36%) de aclaramiento espontáneo de la infección.

HEPATITIS CRÓNICA

Los rasgos de la hepatitis crónica son semejantes en niños con hepatitis C postransfusional (no afectos de otra enfermedad crónica) y en niños con infección vertical. En el momento inicial de consulta solamente un 15% presentan hepatomegalia o algún síntoma, generalmente banal y no relacionado (anorexia, dolor abdominal).

La cifra de aminotransferasas tiende a disminuir con el paso del tiempo. Las cifras medias son moderadamente altas en los primeros años. El patrón habitual en el seguimiento a medio y largo plazo es de oscilación de valores normales con valores ligeramente

elevados. Muy pocos casos (<10%) llegan a mostrar aminotransferasas normales de forma sostenida.

El genotipo en niños españoles e italianos es mayoritariamente 1. Los niños infectados por vía vertical tienen proporcionalmente más frecuente el genotipo 3 porque en las mujeres jóvenes es proporcionalmente más frecuente, mientras que los infectados por transfusión tienen más genotipo 1b porque, en la época en que fueron infectados, los adultos donantes de sangre tenían un predominio de infección por genotipo 1b.

Desde el punto de vista histológico las biopsias por punción realizadas entre 1 mes y 17 años después del diagnóstico de la infección ofrecen un diagnóstico global de hepatitis crónica en el 99% de los casos y de cirrosis en un 1%.

PRONÓSTICO DE LA HEPATITIS CRÓNICA C INICIADA EN LA INFANCIA

Es conocido que la hepatitis crónica C es capaz de conducir a cirrosis en un 20% de adultos, tras una media de 10 años de infección. Con los datos disponibles en adultos se ha sugerido que el tiempo hasta cirrosis es más largo y la tasa de afectos menor cuanto más precozmente en la vida se inicia la hepatitis C.

En niños actuales, infectados por vía vertical, aunque en su edad pediátrica no se observan datos histológicos graves, cuando llegan a adultos llevan al menos 18 años de curso de la infección, por lo que aún en el caso de que el proceso fibrosante sea lento, tienen una larga expectativa de vida en la que podrían manifestar lesiones severas.

ASOCIACIÓN CON MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS

En niños es muy rara la asociación de hepatitis C a depresión, crioglobulinemia mixta, glomerulonefritis o alteraciones tiroideas.

Aparece positividad de anticuerpos antiLKM en un 7% de casos. En el 39% de los casos tiene la misma reactividad antiCYPIID6 que el que se detecta en niños con hepatitis autoinmune. La mayoría tienen

unas características indistinguibles desde el punto de vista clínico y funcional con los niños sin antiLKM. Probablemente se trata de un anticuerpo antivirico, con reacción cruzada debido a la similitud entre una parte de las proteínas virales y el citocromo P450.

La actitud con esos niños debe evaluarse cuidadosamente, pues la posibilidad de que el VHC pueda tener un papel disparador de autoinmunidad no puede excluirse totalmente.

MANEJO MÉDICO EN NIÑOS CON HEPATITIS CRÓNICA C

Medidas generales: En el seno familiar los niños afectos de hepatitis C no originan infección a los convivientes. Por eso no debe limitarse ninguna actividad social de estos niños, y eso significa que pueden acudir a guardería, seguir una escolarización normal y practicar todos los deportes, incluso de contacto.

Deben sin embargo darse instrucciones relativas a mantener un uso individual del cepillo de dientes, y de los útiles de afeitado en los jóvenes, así como informar de la posibilidad (baja) de transmisión por vía sexual.

El seguimiento médico incluye la evaluación cada 6 meses con exploración clínica y analítica. La realización de biopsia es conveniente si se plantea aplicar tratamiento. La biopsia es más informativa en niños con al menos 10 años de evolución de la enfermedad.

Para evitar superposición de causas de daño hepático se aplica vacuna de hepatitis B y de hepatitis A.

Tratamiento: Existe aún poca experiencia en el tratamiento de niños con hepatitis crónica C. Los fármacos tienen efectos adversos, aunque rara vez graves. La eficacia del tratamiento en niños parece la misma o mejor que en adultos, en la experiencia con interferón en monoterapia y en la disponible con terapia combinada.

Dentro de la edad pediátrica la edad adolescente (desde 12 años) tiene la ventaja de poder contar con el consentimiento y colaboración del paciente, sin

embargo los efectos adversos son mejor tolerados en niños menores de 12 años, y se interfiere menos el rendimiento escolar y el crecimiento.

Eficacia del tratamiento: Se define «respuesta» a la negativización del RNA-VHC bajo tratamiento que se mantiene negativa 6 meses después de finalizar el mismo. Es muy rara la recaída después de ese tiempo.

En 2001 fueron reportados los resultados de un estudio multicéntrico en USA y Gran Bretaña realizado en 61 niños con el objetivo de conocer la farmacocinética de interferón y ribavirina en niños y estimar la dosis adecuada de ribavirina. El aclaramiento de los fármacos era similar al de los pacientes adultos. El tratamiento tuvo una duración de 12 meses.

La dosis de interferón alfa fue 3 MU/m² tres veces por semana. La de ribavirina óptima de 15 mg/kg/día (repartida en 2 tomas). Se obtuvo respuesta sostenida en el 45% de los niños, comparado con 33 y 35% en los subgrupos que recibieron ribavirina a menor dosis (8 y 12 mg/kg/día respectivamente).

Actualmente se dispone de un preparado de interferón unido a polietilenglicol (pegilado) que permite la administración de una sola inyección semanal con más comodidad, semejantes efectos adversos y probablemente mayor eficacia al inducir niveles sostenidos del fármaco.

La aplicación de interferón pegilado combinado con ribavirina en niños ha conseguido resultados mejores. En un estudio de 61 niños alemanes y en nuestra experiencia con 30 niños españoles, se obtuvo respuesta sostenida en un 50% de los pacientes de genotipo 1 y 100% en los pacientes con genotipo 2 ó 3. La pauta de tratamiento fue de 48 semanas en caso de genotipo 1 y de 24 semanas en genotipo 2 ó 3. La dosis de ribavirina fue 15 mg/kg/día en ambos estudios, la de interferón pegilado (alfa2b) de 1.5 microgramos/kg/semana en niños alemanes y de 1 microgramo/kg/semana en niños españoles.

Los niños tienen un curso bajo tratamiento y unos factores predictivos de respuesta semejantes a los descritos en pacientes adultos. Obtener viremia negativa (<50 UI/ml) al 3º mes de tratamiento fue el

mejor factor predictivo de respuesta en nuestra experiencia. Al contrario, es excepcional conseguir la eliminación de la infección en los que matienen viremia positiva al 3º mes. Al igual que los adultos, un descenso de la carga viral a <600 UI/ml al 3º mes se asocia a respuesta. En términos prácticos, el tratamiento es completado en los pacientes con genotipo favorable (2 ó 3) y puede ser suspendido en los niños con genotipo 1 que no han mostrado descenso franco de la viremia al 3º mes de terapia.

Vigilancia del tratamiento: El empleo de interferón alfa o pegilado y ribavirina en niños debe ser restringido a especialistas y cuidadosamente vigilado. En la actualidad solamente pueden ser tratados niños dentro de ensayos, o con la autorización individualizada de las autoridades sanitarias.

La edad mínima del paciente para considerar el tratamiento es de tres años. Está contraindicado en pacientes con enfermedades de base autoinmune y en niños o adolescentes con trastornos depresivos o psiquiátricos.

Los efectos adversos son frecuentes. El interferón causa fiebre, mialgia y malestar en las primeras horas tras su administración. Estos efectos suelen disminuir a lo largo del tratamiento. El apetito es adecuado pero existe una pérdida de peso inicial y en contra de la evolución normal de los niños, el peso se mantiene estable durante la terapia y el crecimiento en estatura es menor de lo normal. En el estudio piloto de nuestro centro (PegIFN+Ribavirina) en 20% precisan disminuir la dosis debido a neutropenia. Cuando el tratamiento finaliza experimentan una ganancia de peso y talla acelerada, y un gran bienestar, aunque bajo tratamiento no describieran efectos adversos molestos.

Retrospectivamente los padres aprecian que han estado hipoactivos o tristes. El rendimiento escolar aparentemente no se afecta. La ribavirina origina un descenso medio de hemoglobina de 1 g/L en el primer mes, y después se mantiene estable.

Los principales efectos adversos a vigilar mediante analítica son los trastornos tiroideos y un descenso de neutrófilos pronunciado. Pequeñas alteraciones en

las pruebas de función tiroidea son frecuentes, pero son significativas en un 7% de los niños. Los trastornos psiquiátricos o depresión son muy poco frecuentes, en caso de aparecer indican la retirada del tratamiento.

Pueden ocurrir efectos adversos severos, por complicaciones infecciosas favorecidas por neutropenia, anemia, trombopenia, desencadenamiento de una enfermedad de base autoinmune (tiroiditis, anemia hemolítica, hepatitis autoinmune), crisis febriles. En la experiencia amplia de niños tratados con interferón por hepatitis C ó B han ocurrido excepcionalmente.

Consideraciones finales: En España es un éxito el programa de selección y despistaje de infección en donantes de sangre, y las prácticas de higiene en el trabajo sanitario, como demuestra la casi nula observación de casos de hepatitis C con fuente en «actividades sanitarias» en niños nacidos en la última década. El objetivo para las autoridades sanitarias debiera dirigirse también a controlar las prácticas de tatuaje, piercing y otros tratamientos estéticos, por su gran extensión en adolescentes.

Los datos en niños con hepatitis C indican que no son una fuente de infección para los convivientes, y eso apoya que no les sea restringida ninguna actividad escolar o deportiva.

El tratamiento, la terapia combinada con peginterferón y ribavirina, es tan eficaz en niños como en adultos. Actualmente los niños no tienen accesibilidad a ese

tratamiento salvo en ensayos terapéuticos. En nuestra opinión, la experiencia ya disponible debe impulsar esos ensayos, lo que podría permitir la autorización de estos fármacos en niños en un plazo breve de tiempo.

Hay muchos aspectos no resueltos, que precisan de investigación. Entre ellos el desarrollo de una vacuna eficaz, el estudio de los efectos en la evolución de la enfermedad del tratamiento actual en los pacientes que no logran respuesta, y el desarrollo de terapias más eficaces y menos tóxicas.

REFERENCIAS

1. Guido M, Bortolotti F, Leandro G, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C acquired in infancy; is it only a matter of time? *Am J Gastroenterol* 2003; 98:660-663
2. Jara P, Resti M, Hierro L, et al. Chronic hepatitis C virus infection in childhood. Clinical patterns and evolution in 224 white children. *Clin Infect Dis* 2003; 36:275-280
3. Jara P, Hierro L, Camarena C, et al. Peg-Interferon alfa 2b plus Ribavirin therapy in children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36:572
4. Jonas MM. Children with hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36:S173-178
5. Resti M, Azzari C, Galli L, 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; 185:567-572
6. Resti M, Jara P, Hierro L, et al. Clinical features and progression of perinatally acquired hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 2003; 70:373-377
7. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2002; 36: S106-S113
8. Wirth S, Gehring S, Lang T, Gerner P. Recombinant alfa-interferon plus ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36:1280-1284