

# Hepatitis C. Hepatitis crónica. Evolución y tratamiento

Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica

L. Hierro Llanillo

Servicio de Hepatología. Hospital Infantil La Paz. Madrid. España.

## HEPATITIS CRÓNICA C EN NIÑOS

El patrón de niños con infección vertical sugiere que el diagnóstico de hepatitis crónica C debe realizarse cuando un individuo es virémico (ARN-virus de la hepatitis C [VHC] positivo) y han transcurrido al menos 3 años desde el inóculo de riesgo.

La cronicidad ocurre en el 70-85%, aunque en algunos grupos de niños infectados por transfusiones durante cirugía cardíaca se ha descrito un riesgo menor, del 50%.

Los niños con hepatitis crónica C no tienen síntomas de hepatopatía y son detectados en programas de cribado. En los niños detectados en España aproximadamente el 50% tienen antecedente transfusional o parenteral y el 50% son hijos de madres anti-VHC positivo. En los niños nacidos a partir de 1992 más del 95% de los casos de hepatitis C se deben a transmisión vertical.

La alteración funcional exclusivamente afecta a las transaminasas y es de poca intensidad, menos de 2 veces el valor normal en el 50% de los casos<sup>1</sup>. No se describen síntomas de afectación extrahepática causados por el VHC que en adultos son relativamente frecuentes (crioglobulinemia, tiroiditis, trastornos depresivos, liquen plano, síndrome seco, glomerulonefritis).

La biopsia hepática aporta datos que indican inflamación, con infiltrado linfocitario en el espacio porta, pero es de baja intensidad en el 75% de los niños. Hay fibrosis portal leve (estadio 1) en el 50% de los casos y fibrosis con algunos septos (estadio 2) en el 21%. Los estadios avanzados 3 (con muchos septos) y 4 (cirrosis) se observan en el 4,5 y 1%, respectivamente<sup>2</sup>. Al menos son necesarios 10 años de infección para ver fibrosis significativa en la biopsia. Los datos de niños indican que existe, como en los adultos, una fibrosis mayor a mayor tiempo de evolución de la enfermedad.

## POBLACIONES ESPECIALES DE NIÑOS CON HEPATITIS CRÓNICA C

En niños con hepatitis C no hay diferencias clínicas ni evolutivas significativas entre los infectados por transfusión o por vía vertical. Sin embargo, es necesario distinguir la evolución y el pronóstico de los niños que se infectaron por transfusiones debidas al padecimiento de otra enfermedad crónica o grave que por sí misma o por el tratamiento necesario contribuye a producir lesiones hepáticas adicionales (hemoglobinopatías, cardiopatías, enfermedades oncológicas, inmunodeficiencias). Los niños con otra enfermedad crónica asociada a la hepatitis C representan al menos el 40% del total de infectados.

Los afectados de talasemia mayor desarrollan cirrosis hasta en el 15% a lo largo de la infancia, probablemente por el factor lesivo añadido del depósito de hierro. En los niños curados de leucemias no se describen lesiones histológicas más pronunciadas y tienen una evolución con transaminasas normales más frecuente que en niños sin antecedente tumoral. En niños con inmunodeficiencias congénitas la hepatitis C puede tener un curso rápido a insuficiencia hepática. La coexistencia de hepatitis B y hepatitis C, posible en niños que han requerido muchas transfusiones, acelera el curso a cirrosis. Los pacientes inmunodeprimidos por medicación pueden tener una evolución lenta y poca alteración funcional si adquieren la hepatitis cuando ya están inmunodeprimidos, o una evolución más rápida a cirrosis si la tenían antes de la inmunosupresión. Este último caso ocurre en adultos trasplantados de hígado por padecer hepatitis C.

## PRONÓSTICO

La evolución a lo largo de la infancia indica que es excepcional la hepatopatía grave: 2-3% de casos tienen des-

**Correspondencia:** Dra. L. Hierro Llanillo.  
Servicio de Hepatología. Hospital Infantil La Paz. Madrid.  
Pº de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.  
Correo electrónico: loretohierro@hotmail.com

Recibido en enero de 2003.  
Aceptado para su publicación en febrero de 2003.

compensación de la hepatopatía por cirrosis antes de los 18 años de edad.

En el seguimiento prolongado de niños con hepatitis C las transaminasas tienden a disminuir con el paso del tiempo. Es raro (el 5%) que se normalicen de forma persistente, pero al menos el 40% de los niños tienen transaminasas alteradas oscilando con valores normales<sup>1</sup>. La carga viral fluctúa si que ello tenga correlación con la alteración funcional ni la histología. Se describe el 5% de casos que pueden eliminar espontáneamente la viremia de forma mantenida.

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. El ritmo medio de progresión de la fibrosis en la infancia sugiere que la cirrosis se alcanzaría estadísticamente tras 28 años de infección. Ese tiempo medio hasta la cirrosis es igual al deducido en los adultos con hepatitis C. No obstante, los datos de enfermos adultos proporcionan grandes discordancias en la tasa de cirrosis, dependiendo del método de estudio (retrospectivo o prospectivo) y del ámbito (pacientes remitidos a hospitales o cohortes de sujetos detectados en la población general). La progresión de la fibrosis no es lineal en el tiempo y puede depender de factores cambiantes en la respuesta inmunitaria del huésped.

La infección en edad infantil puede ser un factor protector en el curso de la infección crónica. Los estudios en grandes poblaciones de enfermos adultos observan que las lesiones histológicas graves son significativamente menos frecuentes a menor edad en el momento de la infección.

## TRATAMIENTO

El tratamiento es muy eficaz en una proporción de pacientes, que consiguen curar la infección o bien enlentecer la progresión de la fibrosis. En 1998 se reconoció, con dos estudios muy amplios en adultos, la superioridad del tratamiento combinado con interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) y ribavirina frente al uso aislado de cada fármaco. El IFN- $\alpha$  tiene un efecto antiviral e inmunomodulador, en el caso de la hepatitis C el primero es el predominante. El uso aislado de IFN puede conseguir la eliminación definitiva de la infección en un porcentaje bajo de pacientes (10-20%), aunque el 50% negativizan transitoriamente la viremia bajo tratamiento. La ribavirina es un análogo de nucleósido cuyo mecanismo de acción en la hepatitis C resulta poco claro, ya que los pacientes tratados mejoran o normalizan la alteración funcional pero no disminuyen ni negativizan la viremia. Cuando se emplean ambos fármacos juntos la eficacia aumenta, tal vez por impedir la ribavirina la replicación de VHC resistente a IFN o impedir las mutaciones espontáneas del virus que podrían originar esa resistencia.

En los últimos años la tasa de eficacia y comodidad del tratamiento ha aumentado debido a la introducción de IFN pegilado. Moléculas de polietilenglicol asociadas a la de IFN retrasan su aclaramiento y permiten el mantenimiento de su acción antiviral entre dosis espaciadas 7 días.

Otro avance importante en adultos ha sido el reconocimiento de la importancia del peso del paciente para la dosificación de estos fármacos, antes aplicados de forma estándar: IFN- $\alpha$  3 MU 3 veces por semana y ribavirina 1.000 mg/día. Actualmente en adultos se emplea una dosis de ribavirina de 12-15 mg/kg/día y el IFN pegilado alfa-2b a 1-1,5  $\mu$ g/kg/semana.

El tiempo de tratamiento habitual es de 48 semanas. Solamente en ciertos casos dura 24 semanas: los pacientes con genotipo del VHC muy sensible a los fármacos (genotipos 2 y 3), porque responden igual de bien con 24 que con 48 semanas, o los pacientes que tras 24 semanas no han tenido ninguna respuesta favorable, porque muy probablemente no responderán aunque el tratamiento se prolongue.

La eficacia del tratamiento se mide por la consecución de viremia negativa (ARN-VHC indetectable por reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) durante el mismo y en los 6 meses siguientes. Ello se denomina "respuesta sostenida". El 98% de los respondedores sostenidos no tendrá recaídas y pueden considerarse curados de la infección, aunque pueden tener lesiones hepáticas residuales de fibrosis.

En otros casos se obtiene negativización de la viremia sólo bajo tratamiento y posteriormente recaen ("respuesta no sostenida"). Entre ellos hay pacientes que mantienen la función hepática normal una vez suspendida la terapia, lo que se asocia a mejor pronóstico a largo plazo.

Un porcentaje aún muy amplio de enfermos no presentan ninguna mejoría funcional ni virológica con el tratamiento, aunque en algunos puede obtenerse mejoría transitoria en la inflamación/fibrosis histológica y retrasar el curso de la enfermedad.

La tasa de eficacia del tratamiento debe particularizarse según las características del paciente. Son factores asociados a mejor respuesta: el sexo femenino, los genotipos de VHC diferentes al 1, la edad menor de 40 años, la ausencia de cirrosis. El principal factor que dificulta la respuesta es la infección por genotipo 1, el genotipo infectante en alrededor del 90% de los enfermos en España. Con terapia combinada en adultos se obtiene respuesta sostenida en el 30-40% de los casos afectados de genotipo 1 y en 80% de casos afectados de genotipos 2 o 3<sup>3</sup>.

## TRATAMIENTO EN NIÑOS

Las medidas generales en niños con hepatitis C incluyen la vacunación frente a hepatitis A y B y la educación en la evitación de alcohol y drogas.

Los tratamientos reconocidos como eficaces en adultos han sido probados en un bajo número de niños. La hepatitis C en niños es mucho menos frecuente, y la enfermedad menos evolucionada. Por otra parte, el tratamiento puede conseguir la curación, pero ese beneficio debe ser contrapuesto a los riesgos de los fármacos. Actualmente sólo pueden administrarse dentro de ensayos clínicos. No debe aplicarse a niños menores de 3 años.

En la historia del tratamiento de la hepatitis C infantil, la administración de IFN- $\alpha$  (monoterapia) en dosis de 3-5 MU/m<sup>2</sup>, 3 veces por semana, durante 6 a 12 meses, conseguía resultados superiores a los obtenidos en adultos. Se obtuvo, según una recopilación de experiencias de diferentes centros, remisión sostenida en el 36% (27% en el caso de genotipo 1)<sup>4</sup>.

El tratamiento combinado de IFN- $\alpha$  3-5 MU/m<sup>2</sup>, 3 veces por semana, y ribavirina, 15 mg/kg/día, ha conseguido en niños respuesta sostenida en un porcentaje mayor que en adultos. En un estudio multicéntrico en Estados Unidos y Gran Bretaña en el que el 79% de los niños eran genotipo 1 respondieron el 45%. En otro estudio en Alemania el 61% de los casos tuvo respuesta sostenida (52,9% en genotipo 1 y 100% en genotipos 2 y 3)<sup>5</sup>.

La toxicidad del tratamiento con IFN durante 12 meses añade a la ya conocida en tratamientos más cortos (fiebre posdosis, pérdida de peso, neutropenia) la posibilidad de un crecimiento menor ese año, seguido luego de la recu-

peración del percentil previo de talla. Puede desencadenar anticuerpos antitiroideos (21%) y necesidad transitoria de aportar hormona tiroidea (10%)<sup>5</sup>. La ribavirina produce un descenso de la cifra de hemoglobina por hemólisis, como media -1,3 g/dl. Hay que asegurar que no haya gestación en las pacientes ni en las parejas de los pacientes varones. En conjunto, el 2% de niños tratados con ambas drogas suspenden la terapia por efectos adversos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jara P, Resti M, Hierro L, Giacchino R, Barbera C, Zancan L, et al. Chronic hepatitis C virus infection in childhood: Clinical patterns and evolution in 224 white children. *Clin Infect Dis* 2003;36:275-80.
2. Guido M, Rugge M, Jara P, Hierro L, Giacchino R, Larrauri J, et al. Pathology of chronic hepatitis C virus infection in childhood. *Gastroenterology* 1998;115:1525-9.
3. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman 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.
4. 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.
5. Wirth S, Gehring S, Lang T, Gerner P. Recombinant alfa-interferon plus ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:1280-4.

## ANEXO 1. Información a los padres

La hepatitis crónica C es una inflamación continua del hígado que afecta a 4 de cada 1.000 niños. Los niños con infección deben hacer una vida normal, ir a la guardería y al colegio, y pueden practicar todos los deportes. No deben tomar medicamentos salvo los que indique un médico. Debe enseñarle a evitar el alcohol y las drogas, que en su caso serían más dañinas. Para evitar otros motivos de daño hepático debe estar vacunado contra la hepatitis B y la hepatitis A.

El futuro del niño con hepatitis crónica C puede estar influido por la infección, pero lo más probable es que no le cause lesiones graves al menos hasta la edad de 18 años. Deben realizarse controles de función hepática al menos cada 6 meses y es recomendable una biopsia del hígado preferiblemente a partir de los 10 años de edad.

Según el tipo de virus que infecta es posible que un tratamiento con IFN subcutáneo y ribavirina oral durante un año cure la hepatitis al 40% (genotipo 1) o el 80% de los casos (genotipos 2 o 3), aunque estos datos están basados en estudios de adultos y en niños puede ser más eficaz. El tratamiento tiene efectos secundarios, normalmente molestos pero muy rara vez graves si es bien vigilado.