

Prevalencia e historia natural

M Cristina Galoppo, Daniel D`Agostino y Alejandro Costaguta

Acta Gastroenterol Latinoam 2005; 35; Supl N° 1:

La epidemiología de la hepatitis C en la población pediátrica es desconocida.¹ La prevalencia en niños sanos abarca desde 0% en Japón^{1,2} hasta 14% en Camerún.^{1,3} La prevalencia en el norte de Italia en niños es del 0.2%,⁴ en Madrid del 0.36%.⁵ En USA la prevalencia es de 0% a 0.9%.^{6,7} En nuestro país no existen datos de prevalencia en niños sanos.

La mayoría de las infecciones por el virus de la hepatitis C (HCV) en niños, está relacionada con el antecedente de reiteradas transfusiones de sangre o sus productos contaminados. Las siguientes condiciones están asociadas a la infección HCV en niños y adolescentes: talasemia, esferocitosis, hemofilia, antecedente de tumores, hemodiálisis, trasplantes de órganos sólidos, cardiocirugía, drogadicción endovenosa, madre con HCV crónica y conviviente con portador de HCV. La prevalencia de HCV en niños con talasemia es de 60%,⁸ con hemofilia tan alta como 98%⁹ y en niños hemodializados entre 15 y 20%.¹ Desde la determinación de los marcadores serológicos anti HCV en bancos de sangre la posibilidad de esta vía de infección ha disminuido significativamente. La drogadicción endovenosa materna y la transmisión perinatal contribuyen actualmente a la diseminación de la infección por HCV en la población pediátrica.

La transmisión perinatal inicialmente estuvo relacionada con los hijos de madres coinfectadas con HIV y la posible interacción entre ambos virus.¹⁰ Estudios posteriores demostraron que las madres HCV positivas no coinfectadas con HIV podían transmitir la infección a sus recién nacidos en alrededor del 5-6% (0-25%) de los casos, porcentaje que puede aumentar considerablemente en relación a la mayor viremia materna.^{11,12} El riesgo de transmisión a través de la leche materna, es probablemente bajo, y son necesarios más datos para apoyar una directa asociación entre la infección HCV y la lactancia materna. En el 15.5% de los casos no puede identificarse ningún factor de riesgo.¹³

La historia natural de la infección crónica por el HCV en pacientes adultos no ha sido aún totalmente definida. Uno de los aspectos a tener en cuenta en el futuro para determinar la historia natural de la enfermedad es la historia natural de la hepatitis crónica C en lactantes y niños, aunque la infección HCV es relativamente poco común a esta edad de la vida.¹⁴

La evolución de la enfermedad adquirida en la lactancia o en la infancia no ha sido tampoco claramente determinada.¹⁵ Existirían potenciales diferencias con la infección adquirida en la edad adulta relacionadas con:

- Vía de adquisición de la infección.

- Enfermedad clínica.
- Grado de progresión de la enfermedad y factores asociados.
- Frecuencia y tipos de manifestaciones extrahepáticas asociadas.
- Respuesta al tratamiento.

Los recién nacidos infectados perinatalmente presentan habitualmente datos bioquímicos de daño hepático durante los primeros doce meses de la vida. La progresión a la cronicidad parecería ocurrir en la mayoría de los casos aunque la enfermedad hepática asociada al virus C es probablemente leve durante la infancia.¹⁶

En niños la infección crónica por HCV es típicamente asintomática y detectada solamente cuando se estudia a pacientes con factores de riesgo o se encuentran transaminasas aumentadas en análisis solicitados de rutina.¹⁵

La evolución clínica asintomática y la pobre respuesta bioquímica que caracterizan a la hepatitis crónica C en niños hacen que la biopsia hepática adquiera trascendencia en el diagnóstico y evolución de la enfermedad.⁷

Bortolotti y col¹³ efectuaron un estudio multicéntrico europeo en 77 niños con hepatitis crónica C sin enfermedad de base, lo que representa un modelo más apropiado que en pacientes politransfundidos en quienes la historia natural puede verse alterada por otros factores (sobrecarga de hierro, drogas). El 60% (44 pacientes) había recibido transfusiones de sangre en el período perinatal, 12 eran hijos de madres anti HCV positivas y 7 tenían una historia de exposición percutánea. Los 12 restantes no presentaban factores de riesgo. Las transfusiones de sangre en el período perinatal fueron la única fuente de infección más importante. Sólo el 22% de los pacientes fueron sintomáticos. El promedio en los valores de transaminasas no superó las tres veces el límite superior normal y la biopsia hepática mostró enfermedad activa en el 32% de los casos. Durante un tiempo medio de observación de 6 años, sólo el 19% tuvo síntomas y el 27% mostró hepatitis activa en la biopsia. Dos pacientes (2.6%) tuvieron hepatitis severa con cirrosis asociada, ambos niños presentaban autoanticuerpos positivos, probablemente influenciando esta patente histológica. Sin embargo, sólo el 10% alcanzó remisión bioquímica sostenida. La evolución fue similar en los pacientes con hepatitis C postransfusional que en los que la adquirieron en la comunidad. A pesar del daño hepático sostenido los aspectos clínicos y posiblemente histológicos parecen presentar poca evolución durante la infancia y la adolescencia.

Jara y col presentaron la mayor experiencia publicada en 224 niños blancos HCV RNA positivos de siete cen-

tros europeos en un período de 18 años,¹⁷ todos anti HCV positivos, 87% asintomáticos y 48% con transaminasas iguales o menores a 2 veces el valor normal. De 200 niños con una media de tiempo de seguimiento de 17.5 años, sólo 12 pacientes (6%) normalizaron las transaminasas y mantuvieron viremia negativa. En 92 biopsias hepáticas el *score* medio de fibrosis fue de 1.5+/- 1.3 en los niños menores de 15 años y de 2.3+/- 1.2 en los mayores de dicha edad (p=0.01). Concluyen que la hepatitis C en niños es habitualmente leve, pero pocos pacientes, en especial los que adquirieron la infección por transmisión perinatal, clarean la viremia en el mediano plazo. La fibrosis progresiva observada en pacientes mayores, sugiere la posibilidad de una progresión insidiosa de la enfermedad hepática asociada al HCV.

Un estudio reciente publicado con 48 niños argentinos con hepatitis C crónica demuestra que la infección se caracteriza por alta carga viral y diferentes patentes de viremia, independientemente de la edad a la infección y la forma de transmisión.¹⁸ A pesar del alto grado de replicación viral la viremia puede ser fluctuante, lo que conlleva la necesidad de efectuar muestras seriadas para realizar el diagnóstico definitivo y prevenir las complicaciones a largo plazo. El genotipo 1 fue el predominante al igual que en otros estudios en niños y adultos de nuestro país.¹⁹⁻²²

Bortolotti y col presentaron su experiencia retrospectiva con 373 niños, de 15 centros de Italia con hepatitis C. Los genotipos 3 y 4 estuvieron asociados a transmisión materna. La infección con el genotipo 3 se caracterizó por el comienzo perinatal, transaminasas más elevadas y una mayor tendencia a la desaparición de la viremia temprana, en la vida. Sólo el 6% de los niños no tratados negativizaron la viremia en un seguimiento de al menos 24 meses durante un *follow-up* de 5.0+/- 3.1 años.²³

Conclusiones: No hay datos de prevalencia en niños sanos en Argentina. Los factores de riesgo son: transmisión perinatal y drogadicción endovenosa (adolescentes). No tiene factor de riesgo el 15,5% de los casos. la historia natural aún no está determinada. La HCV es asintomática en el 87% de los niños, con transaminasas normales o levemente aumentadas en el 48%. La biopsia hepática es fundamental para el diagnóstico y control evolutivo dado que la fibrosis es progresiva. Se recomiendan las determinaciones seriadas de HCV RNA por PCR (transmisión perinatal). El genotipo 1 predomina en nuestro país. La evolución es independiente de la forma de infección. Sólo 6% de los niños clarean el virus. Se necesitan estudios multicéntricos con mayor número de pacientes.

Referencias

1. Fishman LN, Jonas MM, Lavine JE. Update on viral hepatitis in children. PCNA 1996; 43:1:65-69.
2. Tanaka E, Kiyosawa K, Solyama T, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in japanese schoolchildren. Comparison with adult blood donors. Am J Trop Med Hyg 1992;46:460-464.
3. Ngatchu T, Stroffolini T, Rapicetta M, et al. Seroprevalence of anti HCV in an urban child population: a pilot survey in a developing area, Cameroon. J Trop Med Hyg 1992;95:57-61.
4. Romano L, Azara A, Chiaramonte M et al: Low prevalence of anti HCV antibody among italian children. Infection 1994;22:350-352.
5. Gil Miguel A, Recedas A, Santos Santos M, et al. Prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis C en escolares de un área urbana y periurbana de Madrid. Atención Primaria 1996;17:521-522.
6. Jonas MM, Robertson LM, Middleman AB. Low Prevalence of Antibody to hepatitis C virus in an urban adolescent population. J Pediatr 1997;131:314-316
7. Aach R, Yomtavian R, Hack M: Neonatal and pediatric posttransfusion hepatitis C: A look back and a look forward. Pediatrics 2000. 105;4:836-842.
8. Lai ME, De Virgili S, Argioli F, et al. Evaluation of antibodies to hepatitis C virus in a long term prospective study of posttransfusion hepatitis among thalassemic children: Comparison between First and Second-Generation Assay. J Ped Gastroenterol Nutr 1993;16:458-464.
9. Troisi CL, Hollinger B, Hoots WK, et al. A multicenter study of viral hepatitis in a United States hemophilic population. Blood 1993;81:412-418.
10. Giovannini M, Tagger A, Ribero ML, et al. Maternal infant transmission of hepatitis C virus and HIV infections: A possible interaction. Lancet 1990;1:1116.
11. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. N Engl J Med 1994;330:744-750
12. CDC: Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. MMWR 1998 47 RR-19: 9.
13. Bortolotti F, Jara P, Díaz C, et al. Posttransfusion and community-acquired hepatitis C in childhood. J Ped Gastroenterol Nutr 1994; 18:279-283.
14. Seef L. Natural history of hepatitis C. Hepatology 1997;26(Suppl1):21S-28S.
15. Jonas MM: Natural history of HCV infection in childhood. International Meeting on Paediatric Hepatology.1997 Actas 51. Sorrento, Italia .
16. Bortolotti F, Resti M, Giacchino R, et al. Hepatitis C virus infection and related liver disease in children of mothers with antibodies to the virus. J Pediatr 1997;130:990-993.
17. Jara P, Resti M, Hierro L, et al. Clin Infect Dis 2003;36:275-80.
18. Gismondi MI, Turazza EI, Grinstein S, Galoppo MC and Preciada MV. Hepatitis C virus infection in infants and children from Argentina. J Clin Microbiol 2004;42:1199-1202.
19. Findor J, Sordá J, Daruich J, et al. Distribución de los genotipos del virus de la hepatitis C en una población argentina de drogadicción endovenosa. Medicina 1999;59:49-54.
20. Gismondi MI, Preciada MV, Badía I, et al. Estudio y caracterización genotípica de la infección por el virus de hepatitis C en niños. Medicina 2001;61:815-820.
21. Oubiña J, Quarleri J, Rudzinski M, et al. Genomic characterization of hepatitis C virus isolates from Argentina. J Med Virol 1995; 47:97-104.
22. Picchio GR, Nakatsuno M, Boggiano C, et al. Hepatitis C (HCV) genotype and viral titer distribution among Argentinean hemophilic patients in the presence or absence of human immunodeficiency virus (HIV) co-infection. J Med Virol 1997;52:219-225.
23. Bortolotti F, Resti M, Verucchi M, et al. HCV genotypes and hepatitis C in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;39, (Suppl1):0164.

Tratamiento de la Hepatitis C en Pediatría

Mirta Ciocca, Miriam Cuarterolo y Margarita Ramonet

Acta Gastroenterol Latinoam 2005; 35; Supl N° 1:

La infección crónica con el virus de la hepatitis C (HCV) constituye un verdadero problema de salud pública en la edad pediátrica. Existen escasas referencias acerca del curso natural de la infección adquirida en la infancia, siendo las tasas de remisión espontánea de 0% al 21%, en pequeñas poblaciones y con seguimientos de hasta 3 años. Los pacientes pediátricos constituyen un grupo especial, con una mayor expectativa de vida, lo cual los expone a las severas complicaciones de la enfermedad no tratada.

Aunque la enfermedad sigue frecuentemente un curso asintomático durante la infancia y adolescencia, puede evolucionar al desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular luego de 20 y 30 años respectivamente en la edad adulta.

Durante la última década, estudios epidemiológicos demostraron que las principales vías de transmisión de la infección con el HCV en la infancia, las constituyen la transmisión perinatal y la transfusión de sangre o productos sanguíneos infectados. Recientemente, un estudio multicéntrico europeo, demostró en un seguimiento durante 2 a 11 años de 62 niños infectados perinatalmente, una elevada tasa de progresión a la cronicidad (81%), con leve lesión hepática (hepatitis mínima o leve). Sin embargo, la presencia de fibrosis, la cual es mínima o ausente en niños pequeños, se incrementa con la edad y la duración de la enfermedad.

Frente a estas evidencias, un eficiente tratamiento antiviral sería deseable, destinado a la erradicación del virus, junto con la interrupción del avance del daño hepático.

El interferón (IFN) es la única droga experimentada en niños. Sin embargo, los estudios publicados sobre tratamiento de la hepatitis C crónica en la infancia con IFN-alfa han sido difíciles de interpretar por razones diversas. Los estudios son relativamente pequeños (todos excepto dos han incluido menos de 35 pacientes) y sólo tres fueron randomizados y controlados. Se han observado tasas de remisión variables, posiblemente debido a la heterogeneidad de las poblaciones incluidas (talasémicos, hemofílicos, oncológicos, sin enfermedad de base). Además, la predominancia genotípica del HCV, un significativo predictor de respuesta al tratamiento en adultos, fue variable de un estudio a otro.

Recientemente, Jacobson y col realizaron un análisis de los estudios publicados sobre monoterapia con IFN en niños con hepatitis C crónica. El objetivo fue realizar una revisión crítica de las casuísticas, para determinar las tasas de respuesta virológica al concluir el tratamiento y de res-

puesta sostenida. Se incluyeron 19 estudios, resultando en 366 niños tratados y 105 controles sin tratamiento. El promedio de respuesta al final del tratamiento fue de 54% (0%-91%) y la tasa de respuesta virológica sostenida (RVS) fue de 36% (0%-73%). La RVS en niños con genotipo 1 fue de 27% versus 70% para genotipos no 1 ($p=0.001$). Cinco de los 105 controles (5%) evidenciaron eliminación viral espontánea.

Hasta el momento no contamos con un estudio multicéntrico, prospectivo, controlado con placebo y randomizado, sobre el uso de IFN en una población pediátrica con hepatitis C crónica. Sin embargo, los datos obtenidos en la revisión mencionada sugieren que el IFN tiene en la edad pediátrica razonable eficacia y seguridad.

En adultos, estudios controlados incluyendo tanto pacientes vírgenes de tratamiento como aquellos que habían recidivado o eran no respondedores al tratamiento, han demostrado mejores resultados con la combinación de IFN-alfa y ribavirina (RBV) comparado con la monoterapia con IFN-alfa. En la población pediátrica, recientemente contamos con algunas descripciones de este tratamiento. Süolu y col demostraron, comparativamente, que un pequeño grupo de 12 pacientes pediátricos a los que se les administró tratamiento combinado, tuvieron mejores tasas de respuesta respecto de los tratados con monoterapia con IFN.

Wirth y col describieron los resultados de un estudio abierto, piloto, de 41 pacientes pediátricos con hepatitis C crónica, de entre 3 y 16 años, con diferentes vías de transmisión. Aproximadamente la mitad de los pacientes recibieron IFN-alfa 2b en una dosis de 3 MUI/m², 3 veces por semana y el resto recibió 5 MUI/m² con igual frecuencia. En todos los casos, se asoció 15 mg/kg/d de RBV, durante 12 meses. En conjunto, la RVS se alcanzó en el 61%, siendo la respuesta por genotipos la siguiente: 53% (18/34) en pacientes con genotipo 1 y 100% (7/7) en los portadores de genotipos 2-3.

El objetivo del tratamiento antiviral en hepatitis C crónica en la edad pediátrica no se ha definido todavía. Sólo algunos estudios han demostrado la seguridad y eficacia del tratamiento con IFN, con o sin RBV.

La administración conjunta de IFN pegilado y RBV ha demostrado ser aun más eficaz que el IFN y RBV en adultos. Esto nos permitiría pensar que este régimen también podría ser más eficaz en niños.

Kathleen Schwarz (John Hopkins University School of Medicine) presentó en la última reunión de la DDW Conference, en el 2003, un pequeño estudio piloto sobre

la seguridad, eficacia y farmacocinética de IFN-alfa pegilado en niños con hepatitis C crónica. Se obtuvo un 42% de RVS en niños de 2 a 8 años, semejante a lo observado en adultos. Se concluyó que la dosificación por superficie corporal sería apropiada en niños. Estos resultados respaldarían futuros estudios de Peginterferón-alfa con o sin RBV en niños con hepatitis C crónica.

Conclusión

La búsqueda del mejor tratamiento de la hepatitis C crónica en la infancia es un objetivo altamente deseable. Es probable que la combinación IFN-alfa pegilado con RBV sea el régimen preferido. Hasta la actualidad, los estudios clínicos bien diseñados, con un número suficiente de pacientes, que refieran la seguridad y eficacia de los diferentes tratamientos, son incompletos. Son imprescindibles estudios multicéntricos o multinacionales. Hasta que éstos se concreten, es prematuro hacer recomendaciones definitivas acerca del tratamiento más conveniente.

Referencias

- Ruiz-Moreno M, Leal-Orozco A, Millán A. Hepatitis C virus infection in children. *J Hepatol* 1999;31(Suppl1):124-129.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious diseases. Hepatitis C virus infection. *Pediatrics* 1998;101:481-485.
- 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.
- 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.
- 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.
- Casiraghi MA, De Paschale M, Romano L, et al. Long-term outcome (35 years) of hepatitis C after acquisition of infection through mini transfusions of blood given at birth. *Hepatology* 2004;39:90-96.
- Bortolotti F. Treatment of chronic hepatitis C in children. *J Hepatol* 1999;31(Suppl1):201-204.
- Bortolotti F, Giacchino R, Vajro P, et al. Recombinant interferon-alpha therapy in children with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995;22:1623-1626.
- Iorio R, Porzio S, Pensati P, et al. Lymphoblastoid alpha-interferon therapy in chronic hepatitis C. *Arch Dis Child* 1996;74:152-156.
- Fujizawa T, Inui A, Ohkawa T, et al. Response to interferon therapy in children with chronic hepatitis C. *J Pediatr* 1995;127: 660-662.
- Jonas M, Ott MJ, Nelson SP, et al. Interferon-alpha treatment of chronic hepatitis C virus infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:241-246.
- Sawada A, Tajiri H, Kozaiwa K, et al. Favorable response to lymphoblastoid interferon-alpha in children with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998;28:184-188.
- Badía I, Ferro A, Galoppo C, et al. Chronic hepatitis C: response to interferon alfa in 33 pediatric patients with hemophilia or von Willebrand disease. *Hepatology* 1999;30:196A.
- Afazani A, Cañero Velasco C, Ciocca M, et al. Characteristics of hepatitis C virus infection in pediatric patients: epidemiological, clinical and histologic correlation. *Hepatology* 1998;28:206A.
- Vegnente A, Iorio R, Pensati P. Treatment of pediatric hepatitis C: results and perspectives. *Acta Gastroenterol Belg* 1998;61:235-237.
- Sinha M, Das A. Cost effectiveness analysis of different strategies of management of chronic hepatitis C infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:23-30.
- Jacobson KR, Murray K, Zellos A, et al. An analysis of published trials of interferon monotherapy in children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:52-58.
- Süo_lu ÖD, Elkabes B, Sökücü S, et al. Does interferon and ribavirin combination therapy increase the rate of treatment response in children with hepatitis C? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34:199-206.
- Wirth S, Lang T, Gehring S, et al. Recombinant alfa-interferon plus ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36:1280-1284.