

Hepatitis virales crónicas en niños y adolescentes

Comité de Expertos en Gastroenterología

Academia Mexicana de Pediatría.

Concepto

La hepatitis crónica se define como una lesión inflamatoria del hígado que puede progresar a lesión más grave y a cirrosis, con pruebas de funcionamiento hepático alteradas y daño histológico variable.¹

Etiología

Actualmente se conocen varios tipos de hepatitis virales causadas por virus hepatotrópicos: A, B, C, D, E, G y TT; y es probable que se identifiquen nuevos tipos en el futuro. Existen otros tipos de hepatitis causadas por virus no hepatotrópicos como: citomegalovirus y Epstein Barr. Sus principales vías de transmisión son: orál-fecal, a través de agua y alimentos, parenteral (transfusional y por abuso de drogas intravenosas), sexual, perinatal, vertical y esporádica o de causa no establecida.

En el cuadro 1 se presentan las características de los principales virus responsables de hepatitis.^{2,5}

Epidemiología

En México existe subregistro de hepatitis virales y los datos que se conocen de su frecuencia tienen dos fuentes: las estadísticas que proporcionan los

bancos de sangre de diversos hospitales del país, y los reportados en el Boletín del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. En este último se registraron 18 695 casos de hepatitis A en 1998, y 15 245 en 1999; 1 641 casos de hepatitis B en 1998 y 971 en 1999; 2 272 casos de hepatitis virales no A no B en 1998 y 1 641 en 1999.⁶

Clasificación

Anteriormente se clasificaba en hepatitis crónica persistente, hepatitis crónica activa y hepatitis lobular crónica. En 1994 se aceptó una nueva clasificación internacional, que toma en cuenta la etiología, el grado y el estadio de la enfermedad en base a datos clínicos, histológicos y serológicos, en la que la hepatitis crónica puede ser leve, moderada o grave.⁷ La actividad histológica se evalúa con el índice de Knodell, en el que se diseñó una escala de medición de necrosis periportal con o sin necrosis en puente, degeneración intralobular, necrosis focal, inflamación portal y fibrosis; sirve para valorar el grado de daño histológico y la evolución de las hepatitis crónicas.⁸

Cuadro I

Virus	Características y tamaño	Mecanismo de transmisión	Período de incubación	Evolución a cronicidad
Hepatitis A	Picornavirus RNA 27nm	Oral-fecal Agua y alimentos	15 a 40 días	No
Hepatitis B	Hepadnavirus DNA 42 nm	Parenteral Sexual, perinatal	50 a 180 días	Sí
Hepatitis C	Flavivirus RNA 30-66 nm	Parenteral, Perinatal Sexual poco frecuente	1 a 5 meses	Sí
Hepatitis D	Satelite RNA 35-37 nm	Parenteral Sexual, perinatal	21 a 90 días	Sí
Hepatitis E	Calicivirus RNA 27-34 nm	Oral-fecal Agua y alimentos	2 a 9 semanas	No
Hepatitis G	Flavivirus RNA	Perinatal Parenteral	No determinado	Sí
Hepatitis TT	Virus DNA	Perinatal Parenteral (?)	No determinado	Sí (?)

Las principales causas de hepatitis crónicas son: a) virales, b) autoinmunes, c) tóxicas y d) criptogénicas. En general se habla de cronicidad con una evolución de más de seis meses, con excepción del caso de las hepatitis autoinmunes, en las cuales un diagnóstico más temprano permite detectar el padecimiento antes de que se desarrolle cirrosis.

Se sospecha una hepatitis crónica ante una recaída de hepatitis aguda, persistencia de hepatitis aguda por más de tres meses, datos clínicos de enfermedad hepática crónica, y en pacientes asintomáticos de alto riesgo, con historia de transfusiones múltiples, como son pacientes con leucemias en remisión, hemofilia, hemoglobinopatías, insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis y neoplasias, en los que existe la posibilidad de hepatitis post-transfusional. En estos pacientes, la hepatitis viral puede asociarse a hepatotoxicidad medicamentosa, a almacenamiento de

hierro en el hígado y a una recaída de padecimientos neoplásicos.

Diagnóstico

El diagnóstico de las hepatitis crónicas virales se basa en los siguientes puntos:

1. Pruebas de función hepática alteradas por más de seis meses.
2. Imagen histológica compatible con hepatitis crónica. La necesidad de biopsia hepática debe establecerse en forma individual. En general se acepta que una biopsia hepática aporta datos de daño histológico, etiología y progresión de la enfermedad a cirrosis.⁹
3. Pruebas serológicas disponibles para los diferentes virus. Hepatitis B (antígeno de superficie de hepatitis B [HBsAg], HBcAg, HBeAg, anti-HBc total e IgM, anti-HBe, anti-HBs). Hepatitis C (anti-VHC).
4. Viremia por medio de la reacción en cadena de la polimerasa para virus DNA y RNA.

Hepatitis

El virus de la hepatitis B es un virus DNA pequeño y esférico, con una envoltura que contiene HBsAg y una nucleocápside que contiene el antígeno core (HBcAg). Su estructura compleja y su biología se reflejan en los estudios diagnósticos disponibles de antígenos y anticuerpos de hepatitis B.

La transmisión de madre a hijo ha sido una fuente importante de infección por virus de hepatitis B en Asia, especialmente en hijos de madres portadoras de antígeno e de hepatitis B. En éstos el riesgo de cronicidad es de más de 90%. Este riesgo disminuye con la edad; en niños pequeños es de 50% y en niños mayores y adultos inmunocompetentes disminuye a 5-10%.^{2,10}

La mayoría de los pacientes con hepatitis B crónica no presentan síntomas de enfermedad hepática y únicamente tienen síntomas inespecíficos como astenia y adinamia.

El seguimiento de niños con hepatitis B crónica ha mostrado que ésta puede persistir hasta la vida adulta, con riesgo bajo de cirrosis y posible seroconversión de antígeno e de hepatitis B a anticuerpo anti-e de hepatitis B.^{11,12} Sin embargo, se ha reportado que a pesar de esta seroconversión un porcentaje alto de pacientes cursan con DNA positivo de virus de hepatitis B y persistencia de antígeno e de hepatitis B. La persistencia del virus puede permitir su integración al DNA de la célula hepática, con riesgo de evolucionar a carcinoma hepatocelular; condición poco frecuente en la edad pediátrica.¹³⁻¹⁵

El objetivo del tratamiento de la hepatitis B crónica es acelerar el aclaramiento del HBeAg. El interferón alfa ha sido la alternativa terapéutica más usada debido a que sus propiedades antivirales e inmunomoduladoras pueden influenciar el curso clínico de hepatitis virales crónicas. También se ha utilizado interferón alfa y prednisona, interferón beta y últimamente medicamentos como la lamivudina y la timosina alfa-1.¹⁶ De los informes de la literatura, destaca el del estudio multicéntrico de Sokal y col.¹⁷ en el que se analiza la respuesta al uso de interferón alfa en dosis de seis millones de U/m²

de superficie corporal tres veces por semana por seis meses, con negativización de HBeAg y del DNA viral sérico en 26% de niños tratados. También, un metaanálisis de Vjaro y col.,¹⁸ en el que concluyen que el tratamiento con interferón reduce la replicación viral en menos del 50% de los casos, que tiene efecto pobre en el aclaramiento viral de HBsAg, que mejora la ALT sérica y la lesión histológica en los pacientes que responden, y que puede acelerar el cese de la replicación viral durante el tratamiento.

De acuerdo a un consenso europeo recientemente publicado, son candidatos a tratamiento los niños mayores de dos años de edad con HBeAg y DNA positivos con niveles bajos o intermedios de DNA viral.¹⁹

El interferón alfa suele ser bien tolerado por pacientes pediátricos. Los principales efectos colaterales que se observan son: fiebre, cefalea, mialgias, dolor abdominal, vómito, astenia, náusea y neutropenia. Ante posibles efectos en el crecimiento, el uso del interferón está contraindicado en niños menores de dos años de edad.²⁰

Hepatitis C

El virus de hepatitis C es un virus RNA que tiene un genoma altamente susceptible de mutaciones, con seis genotipos y un número importante de subtipos. Los genotipos 1(a y b) y 2 son los más frecuentes en Estados Unidos de Norteamérica y en Europa. La vía de transmisión más frecuente de hepatitis C en niños ha sido la post-transfusional; desde la introducción del tamiz de virus de hepatitis C en todas las unidades de sangre, el riesgo de esta hepatitis se ha reducido mucho y se considera actualmente que la fuente de infección más frecuente en niños es la transmisión vertical, sobre todo en madres con historia de abuso de drogas intravenosas.²¹

La transmisión vertical del virus de hepatitis C de madre a hijo puede ocurrir *in utero*, en forma transplacentaria durante el embarazo, durante el parto o en forma postnatal, con un riesgo aproximado de 5%. La viremia elevada en la madre y la

coinfección con virus de inmunodeficiencia humana vertical aumentan dicho riesgo. En la transmisión vertical, si los lactantes no están infectados, el anticuerpo materno se elimina después del año de edad, aunque puede persistir en algunos casos hasta los 18 meses. El 70% de los lactantes infectados presentan viremia al mes de edad y 90% a los tres meses y generalmente también presentan anticuerpos positivos.^{22,23}

La posibilidad de transmisión viral a través de leche materna se considera muy baja; se dice que el virus de hepatitis C puede ser detectado en la misma en 15% de madres infectadas, con niveles mucho menores que en suero, por lo que no se contraindica la lactancia materna en hijos de madres anti-VHC positivos.²⁴

La detección de anticuerpos anti-VHC en pacientes con hepatitis C se realiza en el período comprendido desde la octava a novena semana y hasta seis meses después de la infección. Sin embargo, en niños con inmunosupresión prolongada, como sucede en pacientes con leucemia, frecuentemente se detectan anticuerpos en forma muy tardía, lo que dificulta y retarda el diagnóstico de hepatitis C. Es importante incluir el estudio de carga viral sérica de RNA-VHC en la valoración de niños con hepatitis C, sobre todo si se planea tratamiento antiviral. Estudios realizados en población pediátrica muestran que la carga viral es independiente de la edad y de la vía de transmisión.²⁵

La posibilidad de aclaramiento viral espontáneo en pacientes pediátricos es mínima y el riesgo de desarrollo de cirrosis y de carcinoma hepatocelular a largo plazo ha sido motivo de preocupación a nivel internacional. Se ha utilizado interferón alfa, en un principio, por seis meses, en dosis de dos a cinco millones de Unidades /m² de superficie corporal por vía subcutánea tres veces por semana,²⁶⁻²⁹ con resultados iniciales buenos, pero pobre respuesta a largo plazo. Posteriormente se diseñaron nuevos esquemas de tratamiento con interferón alfa por 6 y 12 meses con dosis más altas y con mejores resultados.

Bortolotti y col.³⁰ refieren respuesta sostenida con ALT normal y RNA-VHC negativo en seis (43%) de 14 pacientes tratados con interferón alfa a dosis de 5 MU/m² por 12 meses. Otro autor reportó a los seis meses en 12 de 24 pacientes (50%) con RNA-VHC negativo, utilizando interferón alfa linfoblastoide por seis meses. Otros grupos han reportado aclaramiento de virus de hepatitis C por RNA-VHC en menos de 50% de pacientes.³¹

Si se toma en cuenta que los factores predictivos de buena respuesta a terapia antiviral en un hospederero son la edad, el sexo, la corta duración de la enfermedad, la ausencia de hemosiderosis y de cirrosis, un nivel bajo de RNA viral, la presencia de genotipo 3, la ausencia de infección mixta de virus de hepatitis C y la ausencia de coinfecciones con otros virus, es posible pensar que los niños pueden ser buenos candidatos a tratamiento antiviral. Se han considerado candidatos a tratamiento los niños de más de dos años de edad con RNA-VHC positivo y con ALT elevada. No se han realizado estudios en pacientes pediátricos con hepatitis C crónica y ALT normal.

En los últimos años se han buscado otras alternativas en el tratamiento de la hepatitis C crónica. En adultos, se han obtenido buenos resultados con el uso de interferón combinado con ribavirina en hepatitis C crónica.³²⁻³⁴ No existen aún publicaciones de protocolos internacionales de respuesta a interferón y ribavirina en niños y adolescentes. Los efectos colaterales más comunes de la ribavirina son: anemia hemolítica, trombocitopenia y elevación de ácido úrico. La presencia de anemia hemolítica dificulta su uso en niños con enfermedades subyacentes.

Hepatitis D (hepatitis delta)

Es muy poco frecuente en nuestro medio. Este virus sólo ataca a pacientes infectados simultáneamente con virus de hepatitis B. Es un virus altamente patógeno y modifica la historia natural de la infección subyacente de hepatitis B.³⁵

Hepatitis G

Un porcentaje de aproximadamente 20% de hepatitis adquiridas en la comunidad y de 10% de hepatitis post-transfusionales no A no B, no se han podido relacionar con hepatitis C.³ Estudios de biología molecular y clonación permitieron el descubrimiento de otro flavivirus, el virus de la hepatitis G (VHG). El término VHG se refiere a dos tipos de virus, el VHG y el VGB-C. La incidencia de infección de VHG es alta en drogadictos y coexiste frecuentemente con virus de hepatitis B y C, puede transmitirse en forma vertical y probablemente por vía sexual.^{36,37}

Se han realizado varios estudios en niños que confirman la coinfección con virus de hepatitis C y VHG. Esta coinfección no parece modificar la presentación clínica ni la respuesta al interferón de la hepatitis C crónica.

Hepatitis TT

La existencia de un nuevo virus, denominado virus TT, se ha observado en pacientes con enfermedad aguda y crónica de causa desconocida. Se ha asociado a transfusiones sanguíneas y se ha informado en niños sanos y en niños con hepatitis B y C crónicas.⁴ Su presencia no parece exacerbar el daño hepático en niños.

Coinfecciones virales

Una superinfección de virus de hepatitis C puede suprimir al virus de hepatitis B con aclaramiento del HBsAg y predominio del virus de hepatitis C, con mayor respuesta inmune. En las infecciones

mixtas de hepatitis B y C existe un papel dominante del virus de hepatitis C y se refiere una progresión acelerada a cirrosis. La coinfección de virus de hepatitis C y VHG (VHG y VGB-C), de acuerdo a estudios realizados a nivel mundial, parece ser frecuente en niños, pero no es causa de daño crónico y no afecta el curso clínico de pacientes con hepatitis A, B y C. La coinfección de virus de hepatitis C con virus de inmunodeficiencia humana se asocia a un riesgo mayor de cirrosis e insuficiencia hepática.^{38,39}

Prevención

1. La Organización Mundial de la Salud estableció que a partir de 1996, la inmunización con vacuna de hepatitis B debía ser universal en países de alta frecuencia y a partir de 1997 en países con baja frecuencia. Con el objeto de garantizar más inmunizaciones se han aplicado combinaciones de vacunas en una misma inyección. Se dispone de vacunas de hepatitis B aisladas y combinadas, de hepatitis A y B,⁴⁰ de DPT acelular y hepatitis B, y recientemente de una vacuna pentavalente (DPT, anti-*Haemophilus influenzae* y hepatitis B). 2. Por el momento no existen otras vacunas de virus hepatotrópicos. 3. Se recomienda la vacuna de hepatitis A a pacientes con enfermedad hepática crónica, por el riesgo de hepatitis fulminante con infección de virus de hepatitis A.⁴¹ 4. Otras medidas preventivas: a) control estricto del monitoreo en bancos de sangre e indicaciones precisas de transfusiones sanguíneas; b) evitar muestras de sangre por punción capilar en servicios médicos de alto riesgo.⁴²

Referencias

1. Leevy CM, Sherlock S, Tygstrup N, Zetterman E. Diseases of the liver and biliary tract. Standardization of nomenclature, diagnostic criteria and prognosis. New York: Raven Press; 1994. p. 47-67.
2. Balistreri WF. Acute and chronic viral hepatitis. En: Suchy F, editor: Liver disease in children. St Louis: Mosby; 1994. p. 460-509.
3. Mowat A. Chronic hepatitis. En: Mowat A, editor: Liver disorders in childhood. London: Butterworths; 1987. p. 225-43.
4. Saiz JC, Ampurdán S, Olmedo E, López-Labrador FX, Forn X. Hepatitis G virus infection in chronic hepatitis C: frequency, features and response to interferon therapy. J Hepatol 1997; 26: 787-93.
5. Gerner P. TT virus infection in healthy children and in children with chronic hepatitis B or C. J Pediatr 2000; 136: 606-10.

6. Boletín de Epidemiología, Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, México. p. 17, 2.
7. Desmet V, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513-20.
8. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431-5.
9. Guido M, Bortolotti F, Rugee M. Is liver biopsy needed in children with chronic hepatitis? *Acta Gastroenterol* 1998; 61: 214-6.
10. Stevens CE, Beasley BP, Tsui J. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 1975; 292: 771-4.
11. Bortolotti F, Calzia P, Cadrobbi P, Giacchini R, Ciravegna B, Aarmigliato M, et al. Liver cirrhosis associated with chronic hepatitis B virus infection in childhood. *J Pediatr* 1986; 108: 224-7.
12. Bortolotti F, Faggion S, Con P. Natural history of chronic viral hepatitis in childhood. *Acta Gastroenterol Belg* 1998; 61: 198-201.
13. Bortolotti F. Outcome of chronic hepatitis B in Caucasian children during a 20-year observation. *J Hepatol* 1998; 29: 184-90.
14. Fujisawa T, Komatsu H, Inui A, Sogo T, Miyagawa Y, Fujitsuka S, et al. Long-term outcome of chronic hepatitis B in adolescents or young adults in follow-up from childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 201-6.
15. Chang M, Hsu H, Ni YC. The significance of spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in childhood: with special emphasis on the clearance of hepatitis B e antigen before 3 years age. *Hepatology* 1995; 22: 1387-92.
16. Hoofnagle J, di Bisceglie A. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 347-56.
17. Sokal E, Conjeevaram H, Roberts E, Alvarez F, Bern E, Goyens P, et al. Interferon alpha therapy for chronic hepatitis B in children: a multinational randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1998; 114: 988-95.
18. Vajro P, Migliaro F, Fontanella A, Orso G. Interferon: a meta-analysis of published studies in pediatric chronic hepatitis B. *Acta Gastroenterol Belg* 1998; 61: 219-23.
19. Jara P, Bortolotti F. Interferon alpha treatment of chronic hepatitis B in childhood. A consensus advice based on experience in European children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 163-70.
20. Ioro R, Pensati P, Botta S, Moschella S, Impagliazzo N, Vajro P, et al. Side effects of alpha-interferon therapy and impact of health related quality of life in children with chronic hepatitis. *Pediatr Infect Dis* 1997; 16: 984-90.
21. Bortolotti F, Resti M, Giacchino R, Crivellaro C, Zancan L, Azzari C, et al. Changing epidemiologic pattern of chronic hepatitis C virus infection in Italian children. *J Pediatr* 1998; 133: 378-81.
22. Dienstag JL. Sexual and perinatal transmission of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26 Supl 1: 66S-70S.
23. Otho H, Terazawa S, Sasaki N, Hino K, Ishikawata C, Kako M, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N Engl J Med* 1994; 330: 744-50.
24. Kumar R, Shahul S. Role of breast-feeding in transmission of hepatitis C virus to infants of HCV-infected mothers. *J Hepatol* 1998; 29: 191-7.
25. Azzari C, Resti M, Bortolotti F, Moriondo M, Crivellaro C, Lionetti P, et al. Serum levels of hepatitis C virus RNA in infants and children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 314-7.
26. Ruiz-Moreno, Rua M, Castillo Y. Treatment of children with chronic hepatitis C with recombinant interferon-alpha: a pilot study. *Hepatology* 1992; 60: 215-22.
27. Jonas M, Ott M, Nelson S, Badizadegan K, Pérez-Atayde A. Interferon-alpha treatment of chronic hepatitis C virus infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 241-6.
28. Heller S, Cerdán L, González J, Velasco M. Treatment with recombinant alpha-2b in children with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994; 19: A721.
29. Heller S, Velasco MR, Cerdán L, Juárez E, Marín MT, Gómez G, et al. Hepatitis C crónica: curso clínico post-manejo con interferón alfa 2B por 6 meses. *Rev Gastroenterol Mex* 1998; 63: Supl 2: S2-40.
30. Bortolotti F, Giacchino R, Vajro P, Barbera C, Crivellaro C, Alberti A, et al. Recombinant interferon-alpha therapy in children with hepatitis C. *Hepatology* 1995; 22: 1623-7.
31. Bortolotti F. Treatment of chronic hepatitis C in children. *J Hepatol* 1999; 31 Supl 1: 201-4.
32. Reichard O, Norkrans G, Fryden A, Braconier J, Sonnerborg A, Weiland O. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of interferon A-2B with and without ribavirin for chronic hepatitis C. *Lancet* 1998; 351: 83-7.
33. Lai M, Kao J, Yang P, Wang J, Chu J, Chen D. Long-term efficacy of ribavirin plus interferon alpha in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1996; 111: 1307-12.

34. Sostegni R, Ghisetti V, Pittaluga F, Marchiaro G, Rocca G, Borghesio E, et al. Sequential versus concomitant administration of ribavirin and interferon alpha-2B in patients with chronic hepatitis C not responding to interferon alone: results of a randomized controlled trial. *Hepatology* 1998; 28: 341-6.
35. Bortolotti F, DiMarco V, Vajro O, Crivellaro C, Zancan L. Long-term evolution of chronic delta hepatitis in children. *J Pediatr* 1997; 131: 639-40.
36. Bortolotti F, Tagger A, Giacchino R, Zuccotti GV, Crivellaro C. Hepatitis G and C virus coinfection in children. *J Pediatr* 1997; 131: 639-60.
37. Lai MW, Cahng MH, Héu HH. Non-A, non-B, non-C hepatitis: its significance in pediatric patients and the role of GB virus C. *J Pediatr* 1997; 131: 536-40.
38. Liaw YF, Tsai SL, Chang JJ, Sheen IS, Chien RN. Displacement of hepatitis B virus by hepatitis C virus as the cause of continuing chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1994; 106: 1048-53.
39. Tsai SL, Liaw YF, Yeh CT, Chu CM, Kuo G. Cellular immune responses in patients with dual infection of hepatitis B and C viruses: dominant role of hepatitis C virus. *Hepatology* 1995; 21: 908-12.
40. Manns MP, Schüler A. Risk of hepatitis A superinfection in patients with underlying liver disease. *Acta Gastroenterol Bel* 1998; 61: 206-9.
41. Díaz-Mitoma, Law B, Parsons C. Combined vaccine against hepatitis A and B in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 109-14.
42. Dibenedetto SP, Miraglia V, Ippolito AM, D'Amico S, Lo Nigro L, Ragusa R, et al. Reduction in the incidence of infection by hepatitis C virus in children with acute lymphoblastic leukemia after suspension of sampling from the finger. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 265-6.