

Hepatitis C en Pediatría

Aránzazu Recio Linares, Alba Nieto Serrano, Alba
García Higuera, Begoña Losada Pinedo

Junio 2016

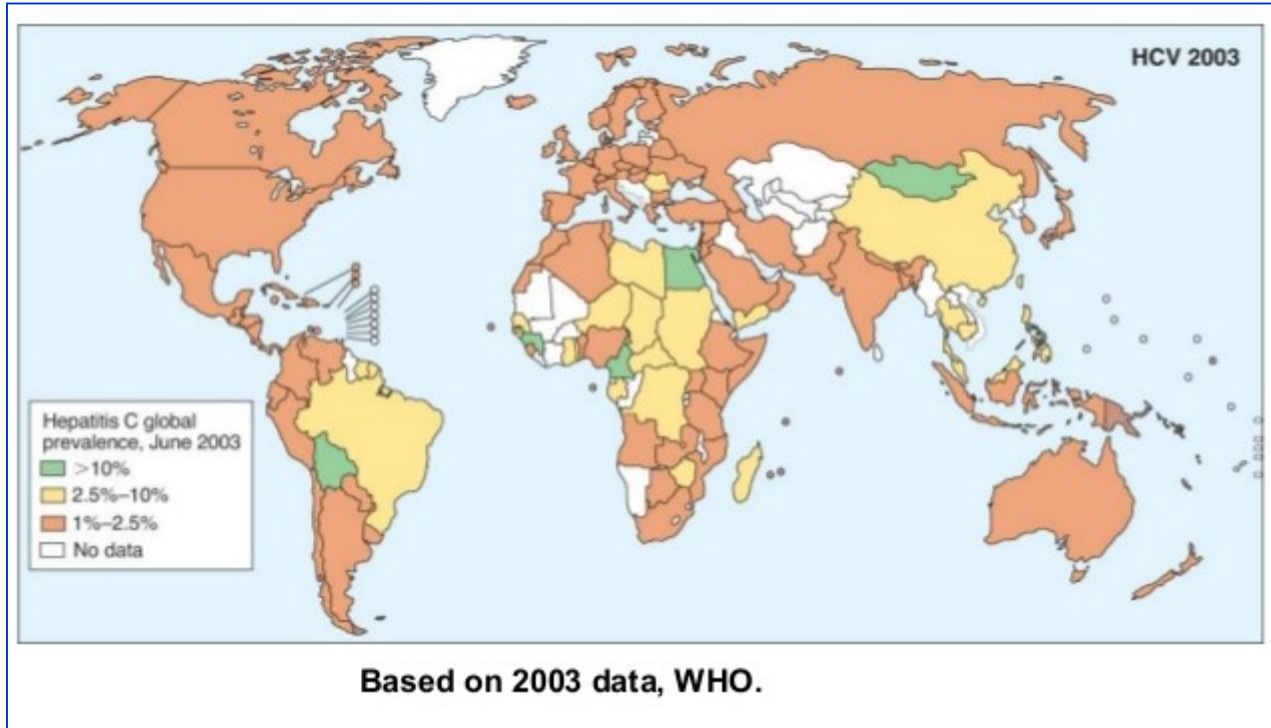
Introducción

- La enfermedad infantil por hepatitis C es infrecuente, sin embargo, desde la vacunación universal de la hepatitis B, la hepatitis C es la principal causa de hepatitis crónica en la infancia.
- En niños españoles, de 505 casos registrados hasta 1999, el 51% tenían una fuente parenteral, el 41% un familiar infectado (la madre) y el 8% carecían de antecedentes.
- Desde que se iniciara el cribado transfusional al inicio de los años 90, la forma de transmisión más frecuente es la vertical. En cuanto a la transmisión horizontal, el virus de la hepatitis C (VHC) es responsable del 90% de las hepatitis transfusionales.

El problema en nuestro medio

- La hepatitis C es una de las principales causas de enfermedad hepática y el motivo más frecuente de trasplante hepático en adultos, en EE. UU. y Europa. La causa más frecuente de trasplante hepático en la infancia es la atresia de vía biliar extrahepática, sin embargo, el primer dato no deja de ser relevante ya que los niños con hepatitis C en la infancia serán adultos con hepatitis C crónica en el futuro, y podrán requerir trasplante por ese motivo.
- Se estiman 170 millones de personas afectas de hepatitis C en el mundo.
- España tiene una prevalencia de entre el 1 y el 2,5%.
- La expansión de la enfermedad tuvo lugar en el siglo XX por vía parenteral. El cribado de donantes de sangre se inició en 1990.
- La importancia de la infección crónica por VHC radica en la posibilidad de progresión del daño hepático a lo largo del tiempo a carcinoma hepatocelular y cirrosis.

El problema en nuestro medio



Orientación clínica en la consulta de Atención Primaria

La hipertransaminasemia en la edad pediátrica tiene un origen muy variado.

Ante este hallazgo es importante confirmar con otra determinación la alteración analítica, y posteriormente realizar el estudio etiológico, que puede iniciarse tanto en la consulta de Atención Primaria como en una consulta especializada.

La causa más frecuente de elevación de enzimas hepáticas es la infección por virus hepatotropos y es lo primero que hay que descartar en esta situación. En este caso es importante preguntar sobre los antecedentes familiares y personales para detectar situaciones de riesgo:

- Hijo de madre con hepatitis C crónica.
- Inmunosupresión.
- Adicción a drogas por vía parenteral.
- Prematuridad.
- Necesidad de múltiples cirugías, transfusiones múltiples, hemodiálisis.

Tampoco hay que olvidar hacer una exploración física sistemática en busca de datos de hepatopatía crónica: hepatomegalia o hígado pequeño (cirrótico), arañas vasculares, acropaquias, esplenomegalia o circulación colateral.

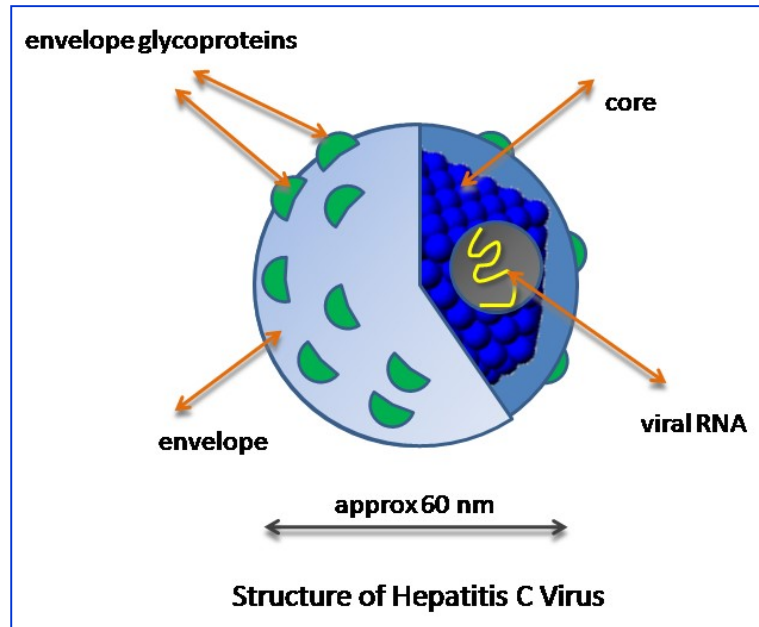
Orientación clínica en la consulta de Atención Primaria

Infecciones	VEB, toxoplasma, CMV, adenovirus, VHS, HHV-6, VHA, VHB, VHC
Tóxicos	Fármacos (paracetamol, AINE, isoniacida, sulfamidas, metildopa, ketokonazol), setas; drogas
Enfermedades autoinmunes	Hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria, enfermedad celiaca, enfermedad inflamatoria intestinal
Enfermedades por depósito	Gaucher, Nieman-Pick
Enfermedades genéticas	Hemocromatosis, enfermedad de Wilson, déficit de alfa 1 antitripsina, fibrosis quística
Errores innatos del metabolismo	Tirosinemia, galactosemia, fructosemia, glucogenosis
Alergias	Alergia a proteínas de leche de vaca
Enfermedad endocrinológica	Hipertiroidismo/hipotiroidismo, obesidad
Otras	Miopatías, distrofias musculares, polimiositis, hepatoblastoma

Fuente: Diagnóstico diferencial de hipertransaminasemia. Form Act Pediatr Aten Prim. 2013;6:35-42.

Estructura del virus

El virus de la hepatitis C es un virus RNA de cadena lineal, perteneciente a la familia *Flaviviridae*. Se han descrito 6 genotipos distintos, los más frecuentes en Europa son el 1A y el 1B (64%). Los genotipos 2 y 3 tienen mayor tasa de curación espontánea y tras tratamiento.



Vías de transmisión

Existen dos vías de transmisión principales:

1. Transmisión vertical: la forma más frecuente es la que se produce durante el parto.
2. Transmisión horizontal: el virus de la hepatitis C es responsable del 90% de las hepatitis transfusionales. Los factores de riesgo para hepatitis C horizontal en niños son:
 - Transfusión sanguínea antes de 1992.
 - Inmunodeprimidos.
 - Grandes cirugías.
 - Prematuridad y paso por una Unidad de Cuidados Intensivos.
 - Hemodiálisis.
 - Abuso drogas por vía parenteral.
 - Tatuajes, *piercings*.

Vías de transmisión

- El riesgo de transmisión vertical en hijos de madre con hepatitis C crónica (RNA VHC positivos) es del 3-5%, siendo el factor de riesgo más importante la carga viral materna.
- El riesgo de cronicidad oscila entre el 75-80% de los casos de infección aguda.
- El modo de parto y si es apta o no la lactancia materna han sido siempre temas muy controvertidos:
 - Según la literatura médica reciente, no existen diferencias estadísticamente significativas en la tasa de transmisión vertical, en cuanto a la forma de parto, vaginal o cesárea electiva.
 - Por otro lado, aunque se han detectado partículas virales en el calostro y la leche materna, el riesgo de transmisión es prácticamente inexistente, sobre todo si la carga viral es baja y no existen grietas en el pezón. Incluso en algunos estudios, la lactancia materna se describe como factor protector por sus beneficios inmunológicos.

Infección aguda

Viene definida por la **presencia de RNA VHC a los 3 meses de edad y en otra determinación separada al menos 4 meses de la primera y/o persistencia de anticuerpos anti-VHC a partir de los 18 meses de edad.**

Se propone el siguiente cribado de hepatitis C en hijo de madre RNA VHC positivo:

- RNA VHC a los 3 meses de vida (PCR alto VPN).
- Anticuerpos anti-VHC a los 18-24 meses de vida (alto VPN).

Factor analizado	Duración	Significado	Uso
RNA VHC	Aparece a las 3 semanas del inóculo. Coincide con el final del periodo de incubación y con la manifestación bioquímica de la hepatitis	Infección actual por el VHC	Infección aguda o crónica (si persiste más de 3 años)
Ac. anti-VHC	Transferido de madre a hijo, permanece hasta 18 meses después	Anticuerpos anti-VHC	No permite distinguir entre infección aguda y crónica. Persiste elevado toda la vida, incluso tras la curación
Carga viral	Mientras se esté replicando el virus	No guarda relación con la gravedad del daño hepático	Pre e intratratamiento

Infección crónica

Viene definida por la **presencia de RNA VHC 3 años desde el momento de la infección (si fue perinatal desde el nacimiento, es decir, a los 3 años de edad del niño).**

- La elevación de transaminasas es más llamativa durante los primeros meses de vida.
- Sólo el 10-20% de los pacientes con hepatitis crónica presentan hepatomegalia.
- Por otro lado, la carga viral no se relaciona de forma directa con el daño hepático (ni analítico ni histológico).

Tratamiento

- El objetivo del tratamiento es lograr la curación de la enfermedad. La importancia de la infección crónica por el virus de la hepatitis C radica en la posibilidad de progresión del daño hepático a lo largo del tiempo.
- La cuestión es decidir el momento más adecuado para el tratamiento. En orden práctico la edad más aconsejable es entre 6 y 10 años.
- El tratamiento aceptado hasta el momento en menores de 18 años se basa en el empleo de IFN-peg y ribavirina y la duración del mismo varía en función del genotipo.

Tratamiento

En el primer semestre de 2015 fueron aprobadas 3 familias de nuevos antivirales, los llamados antivirales de acción directa (AAD), para el tratamiento de la hepatitis C crónica en mayores de 18 años, lo que ha supuesto un cambio radical en el manejo y pronóstico de ésta enfermedad. El tratamiento con los nuevos antivirales es más cómodo (mejora la adherencia del paciente), conlleva menos efectos secundarios y menor tasa de resistencias, y además presenta una alta tasa de curación.

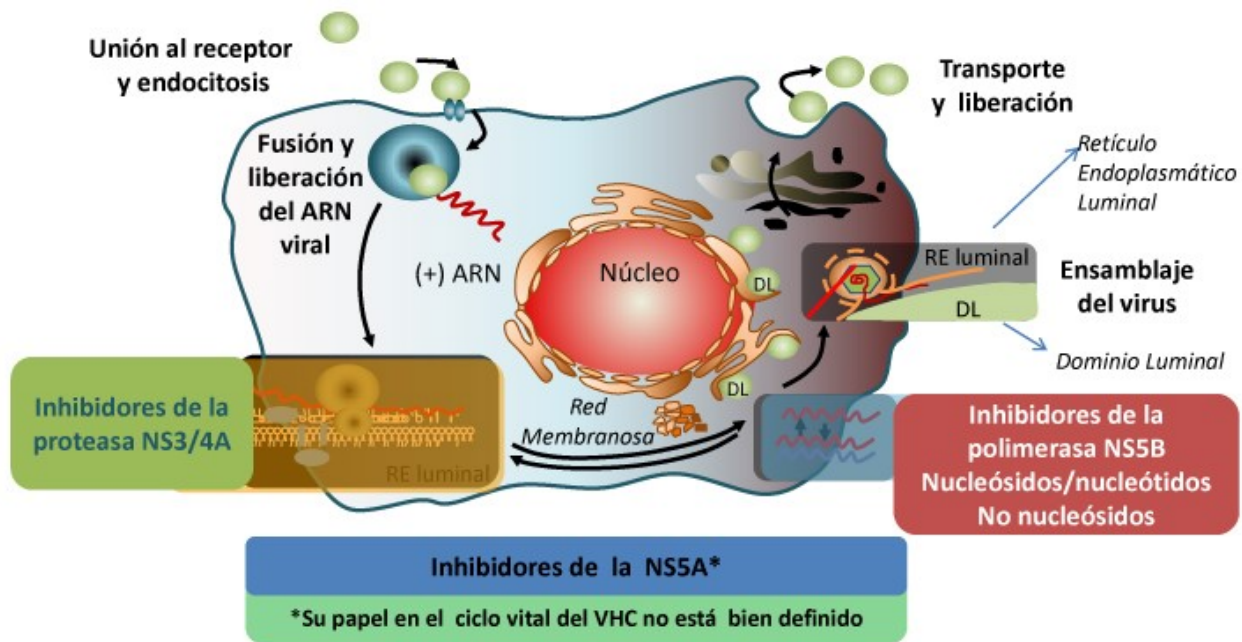
Estos fármacos, a diferencia de los fármacos clásicos que basan su actividad en potenciar la respuesta del sistema inmune, inciden en tres fases del proceso replicativo del virus:

- Inhibidores de la proteasa: terminados en “-previr”: simeprevir, paritaprevir.
- Inhibidores de la polimerasa: terminados en “-buvir”: sofosbuvir, dasabuvir.
- Inhibidores de la proteína NS5A: terminados en “-asvir”: daclatasvir, ombitasvir.

Tratamiento

Ciclo vital del VHC y Dianas de los AAD

El virus para reproducirse sólo utiliza material del citoplasma del hepatocito y no utiliza material del núcleo



Adaptada de Manns MP, et al. Nat Rev Drug Discov. 2007;6:991-1000.


Tratamiento

Solo en determinadas situaciones se recomienda no esperar a que los AAD sean aprobados en niños o a que el niño alcance la mayoría de edad, y tratar con los fármacos clásicos:

- Pacientes con necesidad de trasplante y/o tratamiento inmunosupresor en el futuro.
- Pacientes con enfermedad hepática avanzada.
- Pacientes residentes en zonas donde no está prevista la aprobación de los antivirales nuevos por su escasa accesibilidad.

Los nuevos antivirales emergen como una promesa, y pronto serán una realidad en el tratamiento de la hepatitis C en niños

Tratamiento




**ESTRATEGIA TERAPÉUTICA
 PARA LA HEPATITIS CRÓNICA
 CAUSADA POR EL VIRUS DE
 LA HEPATITIS C EN EL
 SISTEMA NACIONAL DE
 SALUD**

**Recomendaciones generales y
 pautas actuales de tratamiento**

Plan Estratégico para el abordaje de la
 hepatitis C, aprobado en el Pleno del Consejo
 Interterritorial del SNS el 26 de marzo de 2.015

1 abril 2015


**ASOCIACIÓN ESPAÑOLA
 PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO**

Documento del
 II Consenso español
 sobre tratamiento
 de la hepatitis C

Versión final del documento
 12 de Abril del 2015

www.aeeh.es

Bibliografía

- Documento del II Consenso español sobre el tratamiento de la hepatitis C. En: Asociación Española para el Estudio del Hígado [en línea] [consultado el 14/06/2016]. Disponible en: <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2015/04/II-Conferencia-de-consenso-sobre-el-tratamiento-de-la-hepatitis-C-de-la-AEEH.pdf>
- Goldberg E, Chopra S, O'Donovan DJ. Vertical transmission of hepatitis C virus. En: UpToDate [en línea] [consultado 14/06/2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/vertical-transmission-of-hepatitis-c-virus>
- Granot E, Sokal E. Hepatitis C virus in children: deferring treatment in expectation of direct-acting antiviral agents. [IMAJ. 2015;17:707-11.](#)
- Hierro L, Fischler B. Treatment of pediatric chronic viral hepatitis B and C. [Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2014;38:415-8.](#)
- Jara P. Hepatitis crónica C. En: Jara P (ed.). Enfermedad hepática en el niño. Madrid: Tile Von Spain; 2014. p. 253-74.
- Lesmes Moltó M, Albañil Ballesteros MR. Aumento aislado de transaminasas: aproximación diagnóstica. [Form Act Pediatr Aten Prim. 2013;6:35-42.](#)
- Madruga Sevilla P, Aguar Carrascosa M, Pereda Pérez A, Modesto Alapont V, Montañés Sánchez A, Torres Martínez E, et al. Estudio retrospectivo de factores de riesgo de transmisión vertical de infección por virus hepatitis C. [An Pediatr \(Barc\). 2012;76:336-42.](#)

Bibliografía

- Maureen M Jonas. Hepatitis C virus infection in children. En: UpToDate [en línea] [consultado 14/06/2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/hepatitis-c-virus-infection-in-children>
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia terapéutica para la hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. Pleno del Consejo Interterritorial del SNS el 26 de marzo de 2015. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf
- Pawlovska M, Domagalski K, Pniewska A, Smok B, Halota W, Tretyn A. What´s new in hepatitis C virus infections in children? [World J Gastroenterol. 2015;21:10783-9.](#)
- Rodrigues Silva L. Hepatitis virales agudas. En: Jara P (ed.). Enfermedad hepática en el niño. Madrid: Tile Von Spain; 2014. p. 205-231.
- Wirth S, Kelly D, Sokal E, Socha P, Mieli-Vergani G, Dhawan A, *et al.* Guidance for clinical trials for children and adolescents with chronic hepatitis C. [J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011;52:233-7.](#)