

Dra. Flora Zárate Mondragón,^{1*}
Dr. Roberto Cervantes Bustamante,^{2*}
Dr. Norberto Mata Rivera,¹
Dr. Fernando Zárate Mondragón,¹
Dra. Ericka Montijo Barrios,¹
Dr. Dante Bacarreza Nogales,¹
Dr. Jaime A. Ramírez Mayans.³

¹ Médico Adscrito al Servicio de Gastroenterología y Nutrición, Instituto Nacional de Pediatría.

² Jefe del Servicio de Gastroenterología y Nutrición, Instituto Nacional de Pediatría.

³ Director Médico, Instituto Nacional de Pediatría.

Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la hepatitis B y C

Resumen

Los virus de la hepatitis B y C han sido un serio problema de salud pública a nivel mundial, dada su alta prevalencia. Debido a las grandes dificultades que en ocasiones implica su diagnóstico y a las grandes controversias en torno a su tratamiento, se llevó a cabo una revisión extensa de la literatura en cuanto a su diagnóstico y tratamiento en niños.

Palabras clave: hepatitis B, hepatitis C, niños.

Abstract

Hepatitis B and C have been a worldwide public health issue, because of their high prevalence. Due to the great difficulties that sometimes involves diagnosis and the great controversy surrounding its treatment, we carried out an extensive review of the literature regarding the diagnosis and treatment in children.

Key words: hepatitis B, hepatitis C, children.

Introducción

La hepatitis B se considera un problema de salud, su prevalencia a nivel mundial es de 5%, lo que implica que existen 350 millones de portadores. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), a esta cifra se le suman 10 millones de personas por año, mientras que se reportan 540 mil casos de cáncer hepático anuales, de los cuales 83% está asociado al virus de la hepatitis B (VHB).¹ En Latinoamérica, la prevalencia registrada varía en diferentes países: República Dominicana 21.4%, Brasil 7.9%, Venezuela 3.2%, Argentina 2.1%, mientras que las más bajas se registran en México (1.4%) y en Chile (0.6%).²

La prevalencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (VHC) a nivel mundial varía de acuerdo a la población estudiada: en donadores asintomáticos oscila entre 0.2 y 2.7%; cifras similares se registran en el personal médico y paramédico (entre 0.7 y 2.9%), en niños hemofílicos va de 30 a 90%, en pacientes multitransfundidos de 15 a 29% y en pacientes hemodializados es de 70%.³⁻⁶ Estudios realizados en el Instituto Nacional de Pediatría muestran cifras de prevalencia en diferentes grupos: adultos sanos 2.6%, personal médico y paramédico 2.1%, niños sanos 0.9%, niños hemofílicos 31% y niños multitransfundidos 12.5%.⁷ En Estados Unidos existen aproximadamente siete millones de adultos y entre 70 mil y 100 mil niños infectados por VHC.^{6,8}

*Correspondencia:

Dra. Flora Zárate Mondragón

Dirección: Insurgentes Sur 3700-C, Col Insurgentes Cuicuilco, Delegación Coyoacán, C.P. 04530, México, D.F.

El objetivo del presente trabajo es efectuar una revisión de la literatura mundial con relación al diagnóstico y tratamiento del VHB y VHC en la población pediátrica.

Hepatitis B

Conocer la historia natural del VHB es fundamental para el abordaje diagnóstico y terapéutico de este grupo de pacientes. Es muy importante dividir a los pacientes por el tipo de transmisión, ya sea perinatal u otras formas. La primera se caracteriza por la presencia de un estado de tolerancia inmunológica, esto hace que el paciente presente enzimas normales o casi normales, con carga viral alta y persistencia de los antígenos HBsAg y HBeAg. Esta etapa puede durar hasta la vida adulta con una tasa de seroconversión de 2% antes de los tres años y posteriormente de 4 a 5% por año, siendo ésta más alta para los genotipos B y C. Dicha tasa contrasta con la de las poblaciones de baja y moderada endemicidad, como son los países del Mediterráneo y Alaska, que tienen tasas de seroconversión espontánea de 8 a 16%, por lo tanto, se calcula que a la edad de 20 años, aproximadamente, 80% tendrá anticuerpos, mientras que en Asia (una región con alta prevalencia), la tasa es de 25 a 70%.⁹⁻¹³ De aquí se desprende la pregunta: ¿a que pacientes tratar?

Selección de pacientes para el tratamiento

La mayoría de los consensos coinciden en que los pacientes que tienen enzimas normales con replicación viral (HBeAg positivo y elevación del ADN) no deben recibir tratamiento y deben ser vigilados cada tres a seis meses. En aquellos niños con cirrosis y con carga viral negativa, así como los portadores (HBsAg positivo sin replicación viral) no está indicado dar tratamiento antiviral.^{9,10,14-17}

Los pacientes que sí deben recibir tratamiento son:^{9,10,14-18}

1. Niños con elevación enzimática dos veces por arriba de lo normal, por un periodo de seis meses, con la presencia de HBeAg positivo y elevación del ADN de más de 10^5 copias/mL. El objetivo en este caso es negativizar el HBeAg.
2. Pacientes con elevación sostenida de enzimas dos veces por arriba de lo normal, con HBeAg negativo y con elevación de ADN. El objetivo es negativizar la carga viral.
3. En los casos con cirrosis y carga viral positiva debe de considerarse el tratamiento, y en aquellos pacientes cirróticos con carga viral negativa se recomienda la vigilancia.

En cuanto a la biopsia hepática, ésta no es indispensable en el momento del diagnóstico, pero se sugiere su realización para documentar el grado de actividad (necroinflamatoria) y el estadio (fibrosis), y en todos aquellos casos en los cuales se iniciará el tratamiento.^{10,14,15,18}

Duración y tipo de tratamiento

En niños mayores de dos años sólo está aprobado el uso de interferón alfa y lamivudina. Los factores predictivos de respuesta favorable al tratamiento con interferón son: alanino aminotransferasa (ALT) mayor de tres veces, género femenino, la biopsia con actividad moderada a severa y carga viral baja. La respuesta no depende de la etnicidad ni del área de superficie corporal. Por su parte, los factores predictivos de respuesta favorable con lamivudina son: ALT tres veces mayor y biopsia con actividad de moderada a severa. La respuesta no esta asociada con carga viral, raza, género, edad, peso ni tratamiento previo con interferón.

La dosis indicada de interferón alfa es de 6 MIU/m²SC tres veces por semana durante 24 semanas (con una respuesta de 20 a 58% de los casos con pérdida del ADN de VHB y seroconversión del HBeAg). La lamivudina se utiliza a dosis de 3 mg/kg/día (máximo 100 mg) durante un año (con una respuesta virológica parcial en 23% de los casos y desarrollo de resistencia en 19% de los pacientes). Si se observa respuesta al tratamiento con lamivudina, se debe continuar, no obstante que la tasa de resistencia incrementa con el tiempo de la administración.^{10,11, 14-16,18}

El uso de otros antivirales aún no esta aprobado en pediatría, se están realizando estudios con adefovir dipivoxil, entecavir, peginterferon alfa 2a, etcétera.

Hepatitis C

En niños menores de 18 meses con infección por VHC, la historia natural se caracteriza por la presencia de una seroconversión espontánea (no se detecta RNA VHC) en 20 a 40% de los casos; esto contrasta con aquellos pacientes mayores a esta edad, en donde la pérdida del RNA sólo ocurre en 3.5% de los casos.^{9,10,18,19}

La infección en niños se asocia a niveles normales de ALT en 50% de los casos, con poco daño hepático; en menos de 5% existe progresión a hepatitis

severa o cirrosis. En pacientes infectados existe una progresión lenta, pero no lineal, de la fibrosis conforme avanza la edad, con desarrollo de cirrosis en un promedio de tiempo de 28 años.^{9,10,18,19}

Por lo anterior, todo niño infectado debe de ser estudiado para detectar a aquellos con riesgo de desarrollar fibrosis progresiva y valorar el tratamiento. Su seguimiento incluye pruebas de función hepática cada seis a 12 meses. En aquellos que se documenten datos clínicos de hepatopatía, elevación enzimática persistente o alteración en el ultrasonido hepático, se debe considerar la realización de biopsia hepática y determinación del genotipo.^{9,10,18,19} La biopsia hepática actualmente está en controversia, ya que existen otras alternativas como marcadores serológicos y técnicas por imagen (ultrasonido, tomografía y resonancia magnética) para valorar la presencia de fibrosis. Sin embargo, en un estudio efectuado por Leroy, el cual comparó los seis métodos serológicos existentes contra biopsia hepática, se llegó a la conclusión de que estos no permiten evaluar los estadios intermedios del METAVIR (escala de clasificación histológica), sino sólo diferenciar el estadio normal de cirrosis, sin poder discriminar los estadios F0/F1 del F3, observando 33% de discordancia.²⁰⁻²² Por todo lo anterior, y ya que estas técnicas no están validadas en la población pediátrica, la biopsia hepática debe realizarse en todos los casos donde se indique tratamiento.

Selección de pacientes para el tratamiento

Aún es controversial iniciar tratamiento en los pacientes asintomáticos con enzimas normales, con biopsia sin fibrosis o con actividad leve; sin embargo, no existe duda en los casos sintomáticos con elevación de enzimas y con actividad moderada a severa y/o fibrosis, y en aquellos con cirrosis compensada.^{9,10,18,19}

Tipo de tratamiento

Los factores pronósticos de una buena respuesta al tratamiento son: carga viral baja (<2 millones de copias por mL), genotipos 2 y 3, y menores de 12 años. Numerosos estudios han demostrado que los genotipos 2 y 3 responden muy bien al manejo, teniendo una respuesta viral sostenida entre 70 y 100% de los casos, mientras que los pacientes infectados con el genotipo 1 responden en 36 y 60% de los casos con terapia combinada.^{9,10,18,19}

En niños mayores de tres años, el tratamiento es con interferón alfa a dosis de 3 MIU/m²SC, tres veces por semana combinado con ribavirina 15 mg/kg/día durante 24 semanas, para los genotipos 2 y 3, y por 48 semanas para los genotipos 1 y 4.

Actualmente se está evaluando, a través de ensayos clínicos, la eficacia y seguridad de viremida, levovirina, mofetil de micofenolato y VX-497.

Conclusión

Después de realizar una revisión de la literatura mundial en cuanto al diagnóstico y al tratamiento, se llegó a las siguientes conclusiones: los pacientes infectados por VHB y VHC deben de ser individualizados con base en los criterios clínicos y bioquímicos, a la carga viral y a los hallazgos histológicos, y de acuerdo con esto se decidirá la conducta terapéutica.

Referencias

1. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B 2000. Summary of a Workshop. *Gastroenterology* 2001;120:1828-53.
2. Tanaka J. Hepatitis B epidemiology in Latin America. *Vaccine* 2000;18(Suppl 1):S17-S19.
3. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 1997;26:S62-S65.
4. Chaudary R, Mo T. Antibody to hepatitis C in risk groups in Canada. *Can J Infect Dis* 1992;3:27-9.
5. Wong JB, McMillan GM, Mc Hutchinson JG, Poynard T. Estimating future of hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States. *Am J Public Health* 2000;90:1562-69.
6. Jonas M. Children with hepatitis C. *Hepatology* 2003;36(Suppl):S173-S178.
7. Ramirez-Mayans J, Cervantes-Bustamante R, Zárate-Mondragón F, Mata-Rivera N, Tello-Bernal M, Navarrete-Delagdilillo N, Sosa de Martínez C. Hepatitis C virus antibodies in a Mexican populations. *Ped Inf Dis J* 1998;17(2):169-70.
8. Wong JB, Mc Millan GM, McHutchinson J, Poynard T. Estimating future of hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States. *Am J Public Health* 2000;90:1562-9.
9. Elisofof SA, Jonas MM. Hepatitis B y C in children: Current treatment and future strategies. *Clin Liv Dis* 2006;10:133-48.
10. Shneider BL, González-Peralta R, Roberts EA. Controversies in the management of pediatric liver disease: Hepatitis B, C and NAFLD: summary of a single topic conference. *Hepatology* 2006; 44(5):1344-54.

11. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45(2):507-39.
12. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34(6):1125-41.
13. Gjorup IE, Skinhoj P. New aspects on the natural history of chronic hepatitis B infection: implication for therapy. *Scand J Infect Dis* 2003;35:808-13.
14. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok ASF. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007;45(4):1056-75.
15. Shah U, Memeno I, Cheema HA, Ali S, Thobani S, Mirza R. Recommendations for the treatment of chronic hepatitis B infection in children. *J Pak Med Assoc* 2007;57(4):204-7.
16. Lau G. Does treatment with interferon-based therapy improve the natural history of chronic hepatitis B infection? *J Hepatology* 2007;46:6-8.
17. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatology* 2007;46:160-70.
18. Sherman M, Bain V, Villeneuve JP, Myers RP, Cooper C, Martin S, Lowe C. Management of viral hepatitis. A Canadian Consensus Conference, 2003-2004.
19. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of hepatitis C. A national clinical guideline, 2006. Internet. En línea, disponible en: www.sign.ac.uk, consultado en 2007.
20. Leroy V, Hilleret MN, Sturn N, Trocme C, Renversez JC, Faure P, Morel F, Zarski JP. Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatology* 2007;46:775-82.
21. Burroughs AK, Cholongitas E. Non-invasive tests for liver fibrosis: encouraging or discouraging results? *J Hepatology* 2007;46:751-55.
22. Goodman ZD, Becker RL, Pockros PJ, Afdhal NZ. Progression of fibrosis in advanced chronic hepatitis C: Evaluation by morphometric image analysis. *Hepatology* 2007;45(4):886-94.