

Hepatitis virales en la infancia

MARCELA GALOPPO^a, CAROL LEZAMA ELECHARRI^a, MARÍA SOLAEGUI^a, SABRINA TORRES^b
Y CRISTINA GALOPPO^c

RESUMEN

La hepatitis viral es una infección sistémica cuyo órgano blanco es el hígado. Su transmisión se produce por vía enteral o parenteral. En este artículo nos referiremos a los virus de la hepatitis A (VHA), virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), su situación epidemiológica, sus medidas de prevención y tratamiento.

La infección por el VHA suele tener un curso benigno y su evolución a la cronicidad no está descripta. Sin embargo, la hepatitis fulminante es su complicación más grave y ha sido la principal causa de trasplante hepático en Pediatría en Argentina hasta la incorporación de la vacuna anti hepatitis A en Calendario Nacional.

La infección por el VHB y VHC representan un problema de salud pública a nivel mundial y son responsables de más del 80% de los casos de hepatocarcinoma. La evolución de la enfermedad en edad pediátrica en ambos suele ser lenta y asintomática y pueden evolucionar a la hepatopatía crónica y sus complicaciones, que se manifiestan clínicamente en la edad adulta. La prevención, que incluye la vacuna anti VHB y las nuevas opciones terapéuticas modificarán el escenario epidemiológico de ambas infecciones.

Palabras clave: hepatitis, infección viral, órgano blanco, transmisión, evolución, opciones terapéuticas.

ABSTRACT

VIRAL HEPATITIS IN CHILDREN

Viral hepatitis is a systemic disease. Transmission is enteral or parenteral. In this article we will refer to the hepatitis A (HAV), hepatitis B (HBV) and hepatitis C (HCV) virus, epidemiological situation, prevention, and treatment.

HAV usually presents a benign course without evolution to chronicity. However, fulminant hepatitis is the most serious complication and has been the leading cause of liver transplant in children in Argentina until the incorporation of the anti hepatitis A vaccine in the regular immunization schedule. HBV and HCV virus constitutes a worldwide public health problem and are responsible for over 80% of hepatocellular carcinoma in adults. The evolution of both diseases in pediatric patients is usually asymptomatic and may progress to chronic liver disease and its complications in adulthood. Prevention, including HBV vaccine and new therapeutic options will modify the epidemiological situation of HVB and HVC infections.

Keywords: hepatitis, viral infection, target organ, transmission, evolution, therapeutic options.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis viral es una infección sistémica cuyo órgano blanco es el hígado.¹ Los agentes responsables de la infección por vía enteral son dos: los virus de la Hepatitis A (VHA) y de la Hepatitis E (VHE), mientras que son tres los responsables de la transmisión por vía parenteral: los virus de la Hepatitis B (VHB), C (VHC) y D (VHD). En esta revisión nos referiremos a los Virus de las Hepatitis A, B y C, sus formas probables de transmisión, presentación clínica, diagnóstico y control evolutivo así como al tratamiento y la prevención.

HEPATITIS A

Epidemiología

El virus de la Hepatitis A es un virus ARN que pertenece a la familia Picornaviridae; de 27 nm de diámetro, sin envoltura, y con un único serotipo.^{1, 2, 3}

La forma de transmisión es principalmente fecal-oral, por ingestión de agua o alimentos contaminados y por contacto de persona a persona.

a. Médicas Hepatólogas Pediatras Universitarias. Planta Unidad 4, HNRG.

b. Instructora de la Residencia en Hepatología Pediátrica.

c. Directora HNRG. Directora de la Carrera de Hepatología Pediátrica.

Correspondencia: mgaloppo@gmail.com

Desde el punto de vista epidemiológico se reconocen zonas de alta, intermedia y baja endemicidad que dependen del nivel socio económico de la población.⁴

El virus se replica en el hepatocito, es excretado en la bilis y eliminado en las heces. El niño pequeño se comporta como reservorio de la enfermedad al padecer la infección en forma asintomática, con eliminación viral comparable a la presentación aguda icterica común. Las medidas generales de prevención son esenciales: provisión de agua potable, eliminación adecuada de las excretas, alimentos libres de contaminación, cuando estas condiciones mejoran, disminuye la circulación viral y existe un desplazamiento de la edad de los individuos susceptibles a los adolescentes y adultos jóvenes, donde la infección tiene un curso más grave con mayor morbimortalidad.⁵

Es fundamental complementar las medidas de saneamiento ambiental con el uso universal de la vacuna anti Hepatitis A en los países con endemicidad intermedia y alta, ya que ésta confiere protección a largo plazo.^{4, 6, 7}

DATOS CLÍNICOS DE ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA

Las formas clínicas de presentación son: anictérica o subclínica, colestásica, recidivante, subfulminante y fulminante.^{1, 2} La infección comprende tres períodos: de incubación, de estado y convalecencia. El período de contagio abarca desde la incubación hasta 10 a 15 días después de iniciada la ictericia.

La hepatitis A suele tener un curso benigno y no está descripta su evolución a la cronicidad. Sin embargo, la forma fulminante (HF) constituye la complicación más grave con una frecuencia estimada alrededor del 0,4%.^{1, 4} Es consecuencia de una injuria hepatocelular severa que evoluciona a la insuficiencia hepática con o sin encefalopatía dentro de las 8 semanas del inicio de la ictericia.

En la forma subfulminante, la encefalopatía ocurre más allá de las 8 semanas del inicio de la ictericia, pero antes de los 6 meses de comenzados los síntomas.^{1, 2}

Medidas de Prevención y Control

La infección por VHA, afecta cada año más de 200 millones de personas a lo largo de todo el mundo.⁸ La infección por el VHA confiere inmunidad demostrada por la pre-

sencia de anticuerpos protectores frente al VHA.⁵ La inmunidad conferida es no solo humoral sino también celular, lo que aseguraría una protección a largo plazo.⁶

La infección por VHA ha disminuido en los países industrializados que han adoptado mejoras en el sistema de salud, saneamiento ambiental y programa de vacunación.^{1, 9, 10, 11}

Desde 1995, la hepatitis A es una enfermedad prevenible con la vacuna específica, cuya estrategia de aplicación ha resultado costo-efectiva.^{6, 12} Existen dos tipos de vacuna: a virus vivo atenuado y virus inactivado. Estas últimas han demostrado ser más inmunogénicas, seguras y mejor toleradas.^{13, 14}

Estudios publicados demostraron la presencia de anticuerpos protectores post vacunación más allá de 50 años si se usa como punto de corte un nivel de anticuerpos mayor a 10 mIU/ml y mayor a 45 años si se toma como punto de corte niveles de anticuerpos mayores a 20 mIU/ml.¹⁵

Si bien las vacunas anti Hepatitis A son seguras y efectivas, el alto costo del esquema propuesto con dos dosis puede ser la causa de su falta de implementación universal en los diferentes países.⁹ Considerando la elevada respuesta inmunológica luego de la primera dosis post vacuna anti VHA y la duración sostenida de anticuerpos protectores, la utilización de un esquema con dosis única podría ser una estrategia efectiva y aplicable en países en desarrollo con tasas de endemicidad intermedia y/o alta.⁹

La hepatitis A no evoluciona a la cronicidad y los seres humanos son los únicos reservorios del virus, es probable que la reducción de la incidencia pueda ser sustentada por el mantenimiento de altos niveles de inmunidad de la población mediante la vacunación en la infancia ya que es poco probable que se obtenga con la aplicación de una vacunación selectiva a grupos de riesgo o programas a corto plazo como los que se utilizan para el control de brotes.¹⁶

Los beneficios de la vacunación universal en la infancia se obtienen cuando la misma se administra antes de la etapa de riesgo de adquisición de la infección, interrumpiéndose así la transmisión del virus entre los niños en edad escolar temprana, que como fue mencionado anteriormente constituyen el reservorio de la enfermedad. De esta manera un

niño inmunizado protege a otros de diferentes edades y también a adultos susceptibles, logrando eliminar la fuente de infección, por lo que se puede concluir que se trata de una vacuna con efecto rebaño.¹⁷

La Organización Mundial de la Salud diseñó un programa estratégico de vacunación a partir del año 2000. En los países con alta endemicidad, donde la mayoría de los individuos adquiere la infección durante la infancia, no se recomendó la vacunación a gran escala. En las regiones con baja endemicidad se recomendó la vacunación a la población de riesgo, como los viajeros a áreas de alta endemicidad.

Por último, en los países con endemicidad intermedia, donde existe una proporción amplia de adultos susceptibles y repercusión significativa de la infección por VHA en la Salud Pública se recomienda la vacunación universal en los niños, sumada a la implementación de medidas de saneamiento e higiene ambiental.^{1, 18, 19}

Situación epidemiológica en Argentina

La infección por hepatitis A en Argentina ha sido siempre considerada de intermedia a alta endemicidad.⁹ Es de destacar que durante los años 2003 y 2004 fue documentado un brote a nivel nacional.

En este escenario epidemiológico, los Comités Nacionales de Hepatología de la Sociedad Argentina de Pediatría elaboraron un Consenso en Diciembre de 2003, que fue presentado ante el Ministerio de la Salud de la Nación donde se establece la necesidad de incorporar la vacuna contra el VHA en el calendario nacional.^{1, 18, 20}

Hasta ese momento el Programa Nacional de Inmunizaciones había incorporado la utilización operativa de la vacuna durante el manejo de brotes.⁶

Con el fin de reducir la morbimortalidad asociada a esta infección endémica en la región, en Junio de 2005, el Ministerio de Salud de la Nación, de acuerdo con la opinión de expertos, introdujo al Calendario Oficial de Vacunación, la vacuna anti Hepatitis A a virus inactivado, con esquema de una única dosis a los 12 meses de vida.^{9, 21}

Resultados de la vacunación universal contra Hepatitis A en Argentina

La cobertura de la vacunación desde el año 2006, fue mayor al 90%, observándose

se una cobertura media en todo el país del 96,8% entre 2006-2011 (rango 77%-100%).^{1, 9}

Después de la implementación de la vacunación anti VHA se detectó una reducción del 88,1 % en las tasas nacionales de infección.^{1, 9}

Si bien es esperable que luego de un brote nacional de esta infección, disminuya el número de huéspedes susceptibles, la reducción sostenida en el tiempo del número de casos de infección por virus de la hepatitis A sugiere que existe una baja circulación del virus asociada a la estrategia de vacunación implementada en el país.⁹

La introducción de la vacuna podría no haber sido el único factor responsable de la disminución de la infección viral, dado que la mejoría de las condiciones socio-económicas y sanitarias (provisión de agua potable, adecuada eliminación de excretas) juega un rol importante en la transmisión del virus de persona a persona y en la tasa de infección del mismo.

Sin embargo, la comparación del Censo Nacional en Argentina de los años 2001 y 2010 no demuestra mejoría significativa en dichas condiciones, por lo que debemos asumir que la principal causa en la reducción de la circulación del virus en Argentina fue la vacunación masiva, con alta cobertura a lo largo de todo el país.^{1, 9}

Antes de la implementación del programa de vacunación la HF por hepatitis A era la indicación más frecuente de trasplante hepático en la población pediátrica (49.9%)²², con un pico en el número de casos durante el año 2004, coincidiendo con el brote nacional de VHA.^{6, 23, 24}

Durante los últimos años se observó una disminución progresiva del número de casos de HF por VHA y en el período de Noviembre de 2006 a Diciembre de 2008 no se registraron nuevos casos de trasplante hepático por Hepatitis A.²² Esta situación ha permanecido sin cambios hasta la actualidad.⁶

Es interesante mencionar que 11 países tienen incorporado en el calendario nacional de inmunizaciones la vacuna anti Hepatitis A con la estrategia de dos dosis y la Argentina es, por el momento, el único con un esquema monodosis.⁶

Luego de un trabajo conjunto con el Programa Nacional de Inmunizaciones del Ministerio de Salud de la Nación, en el año 2011 se

concretaron dos estudios multicéntricos que permiten concluir que no sería necesaria la aplicación de una segunda dosis en el calendario nacional.

Sin embargo, esta estrategia debe ser seguida en el tiempo con estudios serológicos bianuales y con una exhaustiva vigilancia epidemiológica de la enfermedad.^{6, 25, 26}

HEPATITIS B

Epidemiología

La hepatitis producida por el virus de la hepatitis B (HBV) representa un problema de salud pública a nivel mundial; existen en el mundo 360 millones de portadores crónicos y se producen alrededor de un millón de muertes por año por este virus²⁷ y es responsable de más del 80% de los casos de hepatocarcinoma.^{28, 29, 30} Estas devastadoras consecuencias pueden evitarse a través de la prevención con el uso de la vacuna anti-hepatitis B, segura y eficaz, licenciada desde 1982.

Globalmente, Argentina se considera un país de baja prevalencia, ya la detección del antígeno de superficie de virus de la hepatitis B (HBsAg) es menor al 2% en los donantes de sangre.³¹

Según datos del CDC el 42% de las hepatitis B crónicas del adulto han sido adquiridas durante la infancia.³⁰

El virus de la hepatitis B es un Hepadnavirus que tiene una doble cubierta con una lipoproteína de superficie o nucleocápside (HBsAg), que rodea al antígeno central o core (HBcAg), parte infecciosa del virus, asociado a la ADN-polimerasa, enzima del núcleo con actividad de reverso transcriptasa. El ADN es circular y en doble cadena.^{32, 33} El virus B puede ser detectado en todos los humores y líquidos fisiológicos o patológicos del organismo, con excepción de la materia fecal, aunque su mayor concentración está en la sangre.³²

La transmisión puede ser horizontal (parenteral, sexual, intrafamiliar) o vertical.^{30, 32, 33} La transmisión horizontal a través de sangre, plasma, derivados o concentrados de factores contaminados era frecuente en pacientes politransfundidos antes de la determinación obligatoria del HBsAg en bancos de sangre.

En adolescentes, la drogadicción endovenosa es una importante vía de infección

(15%).³⁰ En países de baja prevalencia como Argentina la vía de transmisión más importante es la sexual (50%).³⁰ En un 2% o más la vía de transmisión está dada por los convivientes.³⁰ En los niños, la transmisión intrafamiliar se produce a través de un adulto portador crónico por exposición al virus B en forma reiterada y prolongada, en un medio con alta circulación viral, donde se comparten utensilios de uso cotidiano y de higiene personal. Esta es una vía importante de contagio y constituye una forma de transmisión parenteral, que se conoce como "parenteral encubierta".

La transmisión vertical, madre-hijo, se produce en el momento del parto o en el período perinatal por el contacto del recién nacido (RN) con sangre o secreciones maternas portadoras de HBsAg. La transmisión es mayor si la madre es, además, antígeno e (HBeAg) positiva lo que indica un alto índice de replicación viral, en este caso el RN tiene 80-90% de probabilidades de infectarse, similar a cuando padece la madre, HBV aguda en el 3^{er} trimestre del embarazo.^{32, 33}

Actualmente existe un tratamiento preventivo para el RN, con vacuna y gammaglobulina hiperinmune anti-HBV, que revierte esta situación (*ver ítem Prevención más adelante*).

El desarrollo del estado de portador crónico en pediatría está en relación inversa con la edad de infección. En el adulto, la infección por HBV se resuelve en 90-95% de los casos. La infección adquirida perinatalmente progresa a la cronicidad en el 90% de los casos y entre el 20% y el 30% si se produce antes de los cinco años de vida.^{30, 34}

DATOS CLÍNICOS DE ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA

Infección aguda

La mayoría de los niños desarrollan la enfermedad en forma asintomática, sólo el 5-15% presenta síntomas.^{27, 33} La presencia de síntomas de infección aguda está en relación directa con la edad; a menor edad, menor porcentaje de formas sintomáticas. Los signos y síntomas son similares a los provocados por otros virus de hepatitis. Las manifestaciones extrahepáticas, descritas en adultos, son infrecuentes en la población pediátrica.

En niños, el curso clínico es diferente al de los adultos ya que el porcentaje de formas crónicas es mucho más elevado.

Infección crónica

En la infancia la ausencia de síntomas hace que en general la enfermedad sea un hallazgo, por estudios epidemiológicos que se realizan ante un familiar con HBV, por presentar hepatomegalia en un examen de rutina o por transaminasas altas en un estudio ocasional.

En la forma crónica también pueden observarse, en pequeño porcentaje, manifestaciones extrahepáticas, como glomerulonefritis membranosa o membranoproliferativa y lesiones de piel (Síndrome de Gianotti-Crosti).³²

El niño con enfermedad crónica dejada a su libre evolución o cuando no responde al tratamiento puede evolucionar a la cirrosis y al hepatocarcinoma, en la edad adulta.

Hasta la adolescencia, en general, la enfermedad cursa en forma leve, desde el punto de vista clínico y bioquímico. Durante las primeras dos décadas de la vida, solamente 1,7 a 4,5% de los niños con hepatitis B crónica presentan cirrosis.³⁶ El pronóstico es severo, dado que 30 a 50% de estos pacientes pueden desarrollar carcinoma hepatocelular durante la edad pediátrica.³⁰

Forma fulminante

La forma fulminante constituye aproximadamente el 0,1-0,5% de los casos³¹. El cuadro clínico es indistinguible de las hepatitis fulminantes de cualquier otra etiología.

Metodología diagnóstica específica

El virus B tiene 3 antígenos: antígeno de superficie (HbsAg), antígeno core (HBcAg) y antígeno e (HBeAg).

El antígeno core no está en suero, se lo encuentra sólo en el hepatocito. Cada uno de ellos tiene sus respectivos anticuerpos, anti-HBc (IgM e IgG), anti-HBe y anti-HBs. El anti-HBc de tipo IgM es marcador de fase aguda, junto con el HbsAg. Si el anti-HBc es del tipo IgG, sólo indica que el individuo ha estado en contacto con el virus. Si ambos marcadores son positivos debe realizarse el HBeAg, que es un índice de replicación viral. La aparición del anti-HBe indica disminución o detención de la replicación del virus. La aparición del anti-HBs señala curación y adquisición de inmunidad. Esta es la secuencia en la infección aguda que se produce en aproximadamente 6 meses de evolución desde el comienzo de la enfermedad.

Después de este período, la persistencia del HBsAg indica evolución a la cronicidad. La aparición del anti-HBe puede tardar años o no suceder nunca, lo cual indica enfermedad activa, replicación viral y la posibilidad de contagiar a otros.^{32, 33} El "clearance" del HBeAg es infrecuente, menor al 2% durante los primeros tres años de la vida, pero aumenta posteriormente.^{30, 34}

La determinación del ADN del HBV por técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se utiliza para diagnóstico de replicación viral activa.^{31, 32, 33}

Es recomendable que los niños con hepatitis B aguda o en otras etapas de su enfermedad sean derivados para su diagnóstico y seguimiento al hepatólogo pediatra.

Tratamientos recomendados

El tratamiento de la hepatitis crónica por virus B debe ser realizado bajo control especializado en el marco de protocolos aprobados y por el hepatólogo pediatra.

En Pediatría, la FDA ha autorizado cinco fármacos para el tratamiento de la hepatitis crónica por HBV: interferón alfa (IFN α), lamivudina, adefovir, entecavir y, más recientemente, tenofovir.²⁷ El IFN α puede utilizarse en pacientes mayores de 12 meses, la lamivudina a partir de los 3 años, adefovir y tenofovir en mayores de 12 años y entecavir desde los 16 años.²⁷ En la actualidad las únicas drogas aprobadas en Argentina para el uso en pediatría son el IFN α (droga de primera elección) y lamivudina.³¹

La respuesta al tratamiento se ha definido en términos de normalización de transaminasas y ausencia de replicación viral (desaparición del HBeAg, seroconversión anti-HBe y ADN-HBV sérico negativo).

MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL

Medidas generales

Detección obligatoria del HBsAg en bancos de sangre. Detección obligatoria de HBsAg en todas las embarazadas al menos una vez en el tercer trimestre de cada embarazo. Vacunación obligatoria de toda la población (Res 52/2014). Uso de material descartable. Se aconseja, además, la práctica de las "medidas universales de prevención", cualquiera sea la patología que presente el paciente.

Inmunización activa y pasiva

Vacuna

Las vacunas antihepatitis B utilizadas en la actualidad son de tipo recombinante y elaboradas por ingeniería genética.

La vacuna tiene una eficacia del 90-95% para prevenir la infección por HBV y la hepatitis clínica en los niños y adultos susceptibles. Se considera que el nivel de anticuerpos protectores es adecuado con anti-HBs mayor de 10 mUI/ml.³¹

El esquema habitual es el de 3 dosis: las 2 primeras con intervalo de 1 mes y la tercera a los 6 meses de la primera (0-1-6 meses).^{31, 35}

Nuestro país ha implementado la vacunación obligatoria de todos los RN dentro de las 12 hs posteriores al parto con el objetivo de prevenir la transmisión perinatal, la segunda dosis 1-2 meses después de la primera y la tercera a los 6 meses de vida (Res. N° 940/00). La dosis de vacuna neonatal debe ser únicamente monovalente. Se puede completar el esquema con vacuna combinada cuádruple, sextuple del lactante.

En 2003 se incorporó al calendario la vacunación de los preadolescentes, que no la hubieran recibido en el momento del nacimiento, a los 11 años de edad (Res. 175/03).

En el año 2014 la vacuna fue oficialmente incorporada al Calendario Nacional de Vacunación para toda la población adulta, con carácter gratuito y obligatorio (Res. 52/2014).

El RN de madre HBsAg (+) debe recibir gamaglobulina hiperinmune para HBV (0,5 ml vía IM) en las primeras 12 horas después del nacimiento junto con la vacuna y en sitios separados de inyección. La transmisión de la infección puede evitarse en cerca del 95% de los hijos de madres con HBsAg positivo, con la inmunoprofilaxis temprana activa y pasiva del neonato. La vacuna contra HBV, aplicada dentro de las 12 horas del nacimiento, tiene gran eficacia para evitar las infecciones perinatales, dato a tener en cuenta ante las dificultades de provisión de la IGHB.³⁵

Los recién nacidos de pretérmino que pesen menos de 2.000 g deben recibir un esquema de 4 dosis de vacuna, pues hay datos que indican que la seroconversión postvacinal en estos pacientes es de menor grado que en los niños prematuros vacunados más tardíamente.²⁷

En los recién nacidos prematuros con peso menor de 1.500 gramos o con una situa-

ción clínica no estable, se debe estudiar a la madre con HBsAg en las primeras 12 horas postparto. Si el resultado es negativo, el recién nacido debe ser vacunado a los 2, 4 y 6 meses. Y si es positivo, se debe administrar al recién nacido la vacuna HB dentro de las 12 horas de vida y la gamaglobulina específica (HBIG) lo más precozmente posible, dentro de los 7 días postparto.

Estudios longitudinales realizados en adultos y niños indican que la memoria inmunológica permanece intacta por más de 20 años y protege contra la infección por HBV aún con títulos bajos de anticuerpos (antiHBs <10 mUI/ml) o no detectables.²⁷

Inmunoglobulina antihepatitis B (IGHB)

Su utilización asociada a la vacuna se aconseja en las siguientes situaciones:

- RN cuyas madres son HBsAg (+).
- Contactos familiares de personas con infección aguda por VHB.
- Contactos sexuales de personas con infección por VHB.
- Exposición percutánea o mucosa con sangre HBsAg (+) o fuente desconocida.

Todos los candidatos a la IGHB son de alto riesgo y deben ser considerados para la aplicación de la vacuna.^{31, 33}

HEPATITIS C

Epidemiología

La infección por el virus de hepatitis C (HCV) es un problema de salud pública a nivel mundial y se estima que existen más de 170 millones de individuos infectados.^{36, 37} Su incidencia y prevalencia varían de acuerdo a las diferentes regiones geográficas.³⁶ La prevalencia global en Argentina se estima en 2% 3. Este virus es la causa más frecuente de hepatitis crónica en el mundo occidental y el principal agente de las hepatitis no A-no B (NANB) de transmisión parenteral.

El virus de la Hepatitis C es un virus ARN perteneciente a la familia Flaviviridae. El genoma tiene zonas no variables que son las utilizadas para la reacción en cadena de polimerasa (PCR), y zonas variables, responsables del alto grado de mutantes de este virus.³² Se conocen hasta 6 genotipos diferentes, con subtipos cuya identificación es impor-

tante para predecir respuesta y duración del tratamiento.^{36, 38} El predominio de uno u otro genotipo varía según las zonas geográficas, siendo el genotipo 1 el más frecuente en Argentina, tanto en niños como en adultos.

La transmisión del HCV es fundamentalmente por vía parenteral, transfusiones de sangre, plasma y derivados. Estas prevalencias han disminuido en los países desarrollados al ser obligatorio efectuar pruebas de segunda generación para el HCV en bancos de sangre.

Desde los años 90, el riesgo de contraer HCV a partir de sangre y sus productos contaminados es extremadamente bajo en los países desarrollados, la drogadicción endovenosa y las conductas sexuales de alto riesgo son las que mantienen el reservorio de este virus en los grupos de adolescentes y adultos jóvenes.³⁶

En niños, la transmisión vertical es responsable de la mayoría de los "casos nuevos", sin embargo el riesgo de adquirir la infección de forma vertical es muy baja, alrededor del 5%.^{36, 38, 39} El riesgo de transmisión madre-hijo aumenta con la mayor carga viral materna de HCV y es mayor del 22% en los casos de coinfección con VIH.^{36, 38}

Probablemente, tanto la infección intrauterina como la intraparto son posibles, aunque el modo del parto no afecta el riesgo de transmisión HCV. La ruptura prolongada de membranas de más de 6 horas y el monitoreo fetal interno estuvieron asociados, en algunos trabajos, con un riesgo aumentado de transmisión. No está indicado suspender la lactancia en las mujeres infectadas con HCV sin coinfección con VIH.^{36, 38, 40}

La transmisión sexual y la intrafamiliar han sido demostradas en un muy bajo porcentaje de casos.^{36, 38} Un porcentaje alto de infectados (15-40%), no presenta factores de riesgo para la adquisición de este virus. En estos casos, se habla de formas esporádicas o adquiridas en la comunidad.

DATOS CLÍNICOS DE ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA

Historia Natural

La enfermedad es generalmente asintomática y caracterizada por un curso benigno durante las dos primeras décadas de vida. Sólo un 20% de los casos durante la infancia presentan síntomas clínicos, los cuales son

leves e inespecíficos. La enfermedad hepática avanzada es rara durante la infancia y no existen casos comunicados de hepatitis fulminante en niños infectados con HCV.^{36, 41}

El 60-80% de los infectados evoluciona a la cronicidad, en forma independiente de la edad en que se adquiere la infección.^{36, 42} El curso evolutivo es insidioso y muy lento, a pesar de lo cual puede progresar a la cirrosis y al hepatocarcinoma.

La infección crónica se define como la persistencia de ARN HCV por al menos 6 meses. La resolución de la infección está determinada por la persistente desaparición del ARN HCV. La PCR para ARN HCV puede ser negativa en forma intermitente.³⁶

La resolución espontánea de la infección en niños parece ser infrecuente: en tres series grandes publicadas, incluyendo transmisión horizontal y vertical el "clearance" viral ocurrió en sólo el 5,6-10% de los casos. Los pacientes infectados con genotipo 3 (81% adquirida por transmisión vertical) presentaron el mayor porcentaje de "clearance" viral comparado con otros genotipos.^{36, 40, 43}

Algoritmo diagnóstico

La detección de anticuerpos anti-HCV por técnica de ELISA implica que el paciente ha estado expuesto a este virus. El anti-HCV tiene una sensibilidad de 97-100%. El anti-HCV no es un anticuerpo neutralizante, por lo que su positividad no permite distinguir entre enfermedad aguda, crónica o resuelta.

La determinación del ARN del HCV por reacción en cadena de polimerasa (PCR) es capaz de detectar pequeñas cantidades de genoma viral en suero y tejidos desde los primeros días de la infección y es la única técnica para el diagnóstico de hepatitis aguda por virus C e infección vertical. Es necesaria para el diagnóstico diferencial entre infección HCV activa o resuelta.³⁶

El genotipo y la carga viral tienen implicancias en la respuesta y duración del tratamiento.^{36, 38, 41}

La biopsia hepática determina el grado de injuria hepática y excluye enfermedades concurrentes.^{3, 7} En niños la inflamación y la fibrosis son usualmente leves. En pacientes mayores es probable la progresión a la cirrosis.^{36, 40, 41, 44, 45}

El diagnóstico de infección vertical por HCV en lactantes expuestos, debe diferen-

ciarse de la transmisión pasiva de anticuerpos maternos durante el embarazo, que pueden persistir hasta los 13-18 meses de vida. La determinación del ARN HCV por técnica de PCR es altamente específica para el diagnóstico diferencial pero su sensibilidad es baja en los primeros días de vida (22%), aumentando a partir del mes y en adelante al 75% o más.

Un lactante nacido de una madre seropositiva se considera infectado si el RNAHCV sérico es positivo, en al menos 2 determinaciones separadas, entre los 2 y 6 meses de vida, con persistencia de los anticuerpos antiHCV después del primer año de edad.^{36, 38, 40}

Tratamientos recomendados

La hepatitis C crónica es lentamente progresiva durante la infancia y no existe consenso mundial en relación al momento ideal del comienzo del tratamiento. En ausencia de otras noxas que dañen al hígado, la progresión de la fibrosis parece estar relacionada con la duración de la infección. La cirrosis y sus complicaciones en la vida adulta, así como la recurrencia universal de la enfermedad post trasplante hepático, justifican la decisión médica a favor del tratamiento. En los niños, la menor duración de la infección y la enfermedad histológica más leve los hace candidatos ideales para una mejor respuesta al mismo.

El objetivo del tratamiento es lograr la desaparición de la viremia (RNAHCV en suero por debajo de 30-50 UI/ml por técnica de PCR), reversión o no progresión de la fibrosis hepática, evitando la evolución a la cirrosis y el hepatocarcinoma, así como una mejor calidad de vida.^{36, 41, 46}

Recientemente, la FDA y la EMEA han aprobado en los niños el tratamiento combinado con IFN α Pegilado (PEG Interferón) más ribavirina; el cual ha demostrado ser más eficaz en la obtención de la respuesta virológica sostenida (RVS, ARN indetectable 24 semanas luego de finalizado el tratamiento) que la monoterapia con IFN α .^{36, 47, 48} La ventaja del IFN α Pegilado es su mayor vida media, que permite la administración semanal.

Para los genotipos 1 y 4 la terapia está recomendada al menos durante 48 semanas, con RVS en alrededor del 50% de los casos. Los genotipos 2 y 3 deberían ser tratados sólo por 24 semanas y la RVS es de entre 83-100%.^{36, 38, 47, 48}

El ámbito del tratamiento de la hepatitis C en adultos sufrió un cambio de paradigma a raíz de la introducción de los fármacos de acción directa (DAA, en sus siglas en inglés), que actúan directamente en el ciclo de replicación del VHC, con RVS que en muchas ocasiones se aproximan al 100%.⁴⁹ Hasta el momento no hay estudios que demuestren su eficacia en niños, por lo que deberían considerarse protocolos a futuro en esta población.⁵⁰

En todos los casos los niños con hepatitis C crónica deben ser controlados y tratados por el hepatólogo pediátrico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Galoppo MA, Solaegui M, Galoppo MC. Hepatitis Víricas. Clin Iberoamericanas Gastroenterol y Hepatol 2016;Vol 7:1-7.
- Ciocca M. Clinical course and consequences of hepatitis A infection. Vaccine 18 (2000) S71-S74. Volume 18, Supplement 1, 18 February 2000, Pages S71-S74
- Fishman LN, Jonas MM, Lavine JE. Update on viral hepatitis in children. Pediatr Clin North Am 1996;43:57-74.
- Ellis A, Ramonet M, Russ C. Hepatitis A y B. Arch Argent Pediatr 2002;100(1):88-93.
- Ott JJ, Irving G, Wiersma ST. Long – term protective effects of hepatitis A vaccines. A systematic review. Vaccine 31 (2012): 3-11.
- Gentile A, Ramonet M, Ciocca M. La introducción de la vacuna contra la hepatitis A en el Calendario Nacional de Vacunación: una nueva realidad. Arch Argent Pediatr 2013;111(2): 155-161.
- Van Damme P, Banatvala J, Fay O, Iwarson S, McMahon B, Van Herck K et. Hepatitis booster vaccination: is there a need? The Lancet Vol 362 September 27, 2003. Lancet 2003 Sep 27;362(9389):1065-71.
- World Health Organization. WHO position paper on hepatitis vaccines. Weekly epidemiological record. 2012;87:261-276.
- Vizzotti C, Gonzalez J, Gentile A, Rearte A, Ramonet M, Cañero Velazco MC, et al. Impact of single dose Immunization strategy against Hepatitis A in Argentina. The Pediatric Infectious Disease Journal Vol 33 Number 1, Jan 2014. Pediatr Infect Dis J 2014 Jan;33(1):84-8.
- Wasley A, Samandari T, Bell BP. Incidence of hepatitis A in the United States in the era of vaccination. JAMA 2005;294:202-210.
- Fangcheng Z, Xuanyi W, Mingding C, et al. Era of vaccination heralds a decline in incidence of hepatitis A in high risk groups in China. Hepat Mon 2012; 12: 100-105. lysis of a nationwide infant immunization programe against hepatitis

- A in an area of intermediate endemicity. *J Hepatol* 2001;34:92-99.
12. Ginsberg GM, Slater PE, Shouval D. Cost-benefit analysis of a nationwide infant immunization program against hepatitis A in an area of intermediate endemicity. *J Hepatol* 2001;34:92-99.
 13. Irving GJ, Yang R, Holden J, Pope D. Hepatitis A Immunization in persons not previously exposed to Hepatitis A. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001;(3). First published: 11 July 2012.
 14. Innis BL et al. Protection against Hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA* 1994;271:1328-34.
 15. Bovier PA, Bock J, Ebengo TF, Grosner G, Glaus J, Herzog C et al. Predicted 30-year protection after vaccination with aluminum-free virosomal hepatitis A vaccine. *Journal of Medical Virology* 2010;82:1629-34.
 16. Bell BP, Shapiro CN, Alter MJ, Moyer LA et al. The diverse patterns of hepatitis A epidemiology in the United States: implications for vaccination strategies. *J Infect Dis* 1998;178:1579-84.
 17. Averchhoff F, Shapiro CN, Bell BP, Hyams I et al; Control of Hepatitis A through routine vaccination of children. *JAMA* 2001;286:2968-2973.
 18. Gentile A. The need for an evidence-based decision making process with regard to control of Hepatitis A. *J Viral Hepat* 2008;15(suppl 2):16-21.
 19. Vacchino MN. Incidence of Hepatitis A in Argentina after vaccination. *Journal of Viral Hepatitis* 2008;15(Suppl 2):47-50.
 20. Gentile A, Ramonet M, Ellis A. Análisis sobre necesidad de incorporación de la vacuna contra la hepatitis A en la Argentina. Consenso organizado por la Sociedad Argentina de Pediatría. *Arch Arg Pediatr* 2004;102(6):497/8.
 21. Argentina, Ministerio de Salud y Ambiente. Resolución 653 /05. Boletín Oficial de la República Argentina. 113 (30677). Argentina: Buenos Aires, 2005.
 22. Cervio G, Trentaude J, D Agostino D, Luque C, Giorgi M, Armoni J et al. Decline in HAV-associated fulminant hepatic failure and liver transplant in children in Argentina after introduction of a universal hepatitis A vaccination program. *Hepatic Medicine: evidence and research* 2011;3:99-106.
 23. Ciocca M et al; Hepatitis A as an etiologic agent of acute liver failure in Latin America. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:711-715.
 24. Ciocca ME, Ramonet MD, Cuarterolo ML, et al. Acute Liver Failure in children: experience with 210 patients. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39(Suppl 1):S31.
 25. Vizzotti C, Gentile A, Gonzalez J, Rearte A, et al. High persistence of protective antibodies against hepatitis after universal single dose vaccination in Argentina. 14th International Symposium on Viral Hepatitis AND Liver Disease (ISVHLD) Shanghai, China, 24 de Junio 2012. *Arch Arg Pediatr* 2013;111(2):155-161/155.
 26. World Health Organization WHO. Updated position on hepatitis A vaccination (23 de Enero 2013)// www.who.int/csr/disease/hepatitis/publications/en/index.html.
 27. Sokal E, Paganelli M, Wirth S, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines. Consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Hepatol* 2013;59:814-829.
 28. Bosch FX, Ribes J, Cléries R, et al. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S5-S16.
 29. Bosch FX, Ribes J, Cléries R, et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis*, 2005;9(2):191-211.
 30. Galoppo, MC. Hepatitis B: historia natural: manejo del niño portador asintomático. *Rev Gastrohup* 2010;12(2):74-76.
 31. Fainboim H, Marciano S, Di Benedetto N, et al. Consenso Argentino de hepatitis B. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2013;43:59-74.
 32. Succhy F et al. *Liver Disease in Children*. Third Edition. Chapt 17 Acute and Chronic Viral Hepatitis pp 369-446. Cambridge University Press 2007. pp 369-446.
 33. Kelly D. *Diseases of the Liver and Biliary System in Children*, 3rd Edition. Blackwell Science Ltd, 2009.
 34. Bortolotti F, Faggion S, Con P. Natural history of chronic viral hepatitis in childhood. *Acta Gastroenterol Belga* 1998; LXI.
 35. Recomendaciones Nacionales de Vacunación Argentina, 2012. Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación.
 36. Galoppo M, Galoppo C. Management of Hepatitis C Virus Infection in Childhood. *Annals of Hepatology*, 2010;9(Suppl 1):S98-S102.
 37. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of Hepatitis C virus Infection. *Lancet Infect Dis* 2005;5:556-8.
 38. Consenso Argentino de Hepatitis C. Organizado por la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AAEEH). Buenos Aires 2013. Actas.
 39. Bortolotti F, Jorio R, Resti M, et al. Italian Observatory for HCV Infection and Hepatitis C in Children. Epidemiological profile of 806 Italian Children with hepatitis C virus infection over a 15-year period. *J Hepatol* 2007;46:783-90.
 40. Davison SM, Mieli-Vergani G, Sira J, et al. Perinatal hepatitis C virus infection: Diagnosis and Management. *Arch Dis Child* 2006;91:781-5.
 41. Mohan N, Gonzalez Peralta RP, Fujisawa T, et al. Chronic hepatitis C Virus Infection in Children. *JPGN* 2010;50:23-131
 42. Hsu EK, Murray K. Hepatitis B and C in Children. *Nat Clin Pract Gastroent Hepatol* 2008; 1-10.

43. Bortolotti F, Resti M, Marcellini M, et al. Hepatitis C Virus (HCV) genotypes in 373 Italian children with HCV infection: changing distribution and correlation with clinical features and outcome. *Gut* 2005;54:852-7.
44. Guido M, Bortolotti F. Chronic viral hepatitis in children: any role for the pathologist? *Gut* 2008; 57:873-7.
45. 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: 278-80.
46. Davison SM, Kelly DA. Management Strategies for Hepatitis C Virus Infection in Children. *Pediatr Drugs* 2008;10(6):357-65.
47. Jara P, Hierro L. Treatment of hepatitis C in children. *Expert Rev. Gastroenterol Hepatol* 2010; 4(1):1-12.
48. Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:1013-8.
49. Lawitz E, Kowdley K, Curry M, et al. High efficacy of sofosbuvir/velpatasvir plus GS-9857 for 12 weeks in treatment-experienced genotype 1-6 HCV-infected patients, including those previously treated with direct-acting antivirals. 2016 International Liver Congress: 51th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). Barcelona, April 23-27, 2015. Abstract PS008.
50. Lagging M, Wejstål R, Norkrans G, et al for the Swedish Consensus Group (2016). Treatment of hepatitis C virus infection for adults and children: Updated Swedish consensus recommendations. *Infectious Diseases*, 48:4, 251-261.

Texto recibido julio 2016.

Aprobado julio 2016.

Sin conflictos de intereses a declarar.