

HOSPITAL PEDIÁTRICO UNIVERSITARIO
"JOSÉ LUIS MIRANDA"
SANTA CLARA, VILLA CLARA

ARTÍCULO DE REVISIÓN

TRATAMIENTO DE LAS HEPATITIS EN EL NIÑO.

Por:

Dr. Rodolfo Valdés Landaburo¹ y Dr. Francisco Sánchez Pérez²

1. Especialista de I Grado en Gastroenterología.
2. Especialista de I Grado en Pediatría. Asistente. ISCM-VC.

Descriptor DeCS:
HEPATITIS VIRAL HUMANA/terapia

Subject headings:
HEPATITIS, VIRAL, HUMAN/therapy

Las hepatitis, fundamentalmente las virales, adquieren una connotación especial en la niñez, por lo que creemos prudente actualizar a nuestros profesionales en el tratamiento de estas infecciones.

Conociéndose las principales vías de transmisión de las hepatitis virales, no hay dudas de que la aplicación de medidas profilácticas contribuyen en gran medida a reducir la incidencia de estas infecciones.

Profilaxis de la infección por los virus A y E:

La educación sanitaria ocupa el lugar más relevante en este contexto. El lavado de las manos, así como de los alimentos que se consumen de forma natural (frutas, vegetales y hortalizas), el control sanitario de los manipuladores de alimentos y la óptima potabilización del agua para su consumo, garantizan totalmente la improbabilidad de contraer la infección. A estas medidas deben sumarse: evitar el fecalismo al aire libre, así como el hacinamiento, pues se ha demostrado que la convivencia en estas circunstancias eleva el riesgo de infección por estos virus¹.

Contra el virus A se ha utilizado gammaglobulina convencional a razón de 0,02-0,06 ml/kg en las personas que viajan a zonas endémicas y en contactos con pacientes no inmunizados, y se administra en el periodo comprendido desde unas semanas antes hasta las primeras dos semanas tras la presunta exposición. Se ha informado que esta medida es poco práctica, debido a que su efecto se limita a los seis meses posteriores a su aplicación². El uso de vacunas también ha sido promovido por la OMS, fundamentalmente las recombinantes, con una eficacia superior al 90 % en un esquema de tres dosis de 0,5 ml al inicio, al mes y al año, aplicable sólo a personas que viajan a zonas endémicas². En cuanto al virus E, recientemente se realizó la protección a primates con la administración de una vacuna recombinante elaborada con algunas proteínas de la cápside viral, lo que pudiera señalar el camino hacia la producción de una vacuna que sea eficaz en humanos⁴.

Profilaxis de la infección por el virus B y el agente Delta:

Aunque el eficiente control de los productos sanguíneos ha reducido ostensiblemente la adquisición de infección por el virus B, y consecuentemente por el agente Delta, se deben extremar las precauciones utilizando agujas y jeringas desechables, así como otros instrumentos utilizados en intervenciones quirúrgicas y odontológicas.

Ya desde la etapa prepuberal se debe promover el uso del condón en las relaciones sexuales, muchas veces inestables al iniciarse la actividad sexual del adolescente. En este sentido, es fundamental la ejecución de campañas de salud, no solamente en la comunidad sino también en el ambiente escolar, apoyadas por los medios de difusión.

Cuando ya ha ocurrido una inoculación accidental o un contacto sexual con una persona infectada, está indicada la administración de 0,06 ml/kg (dosis máxima 5 ml) de gammaglobulina hiperinmune, muy eficaz durante las primeras 24 horas postexposición⁵.

Actualmente están disponibles una serie de vacunas de gran eficacia para lograr una inmunización activa contra el virus de la hepatitis B (VHB). Los esquemas vacunatorios varían en dependencia de su utilización en pacientes sanos o en grupos de riesgo, como los inmunodeprimidos⁶. El cumplimiento de los esquemas completos garantiza la protección contra la infección en casi el 95 % de los niños inmunocompetentes, y en más del 99 % de los recién nacidos vacunados en las primeras 24 horas⁷.

Dada la alta posibilidad de evolución hacia formas crónicas de la infección por VHB de adquisición perinatal, se ha desarrollado la estrategia de lograr una inmunización mixta en los recién nacidos, mediante la administración de 0,5 ml de gammaglobulina hiperinmune y la primera dosis de la vacuna recombinante. Con este esquema, se logra una prevención de la infección en más del 90 % de los hijos de madres con el AgsHB positivo⁸.

Profilaxis de la infección por el virus C:

Las medidas profilácticas son las mismas que se han citado para la infección por el virus B, dado que ambos virus comparten las mismas vías de transmisión. En este contexto tiene una gran importancia el control de la sangre y sus derivados, ya que la transmisión por vía sexual no ha sido bien documentada⁹, a no ser que coexista la infección por el VIH.

Tratamiento del paciente con enfermedad aguda:

Las medidas que intentan reducir la duración de la infección, así como la evolución natural hacia formas graves o crónicas, son inefectivas¹⁰. El reposo encamado se limitará sólo para aquellos pacientes que presenten toma del estado general, en los que las propias manifestaciones clínicas imposibilitan la realización de sus actividades habituales; de lo contrario, es innecesario, por lo que se hace imperativo terminar con una serie de mitos referentes al reposo absoluto y durante un injustificado período de tiempo prolongado, ya que es bien conocido que el reposo no modifica la evolución natural de la infección. En este sentido, también es importante desmentir otras creencias populares, como las prohibitivas del consumo de huevos y grasas, excepto si existe verdadera colestasis, pues en estos casos la digestión de las grasas se hace tórpida a causa de la estasis biliar. En estos pacientes suele habitualmente existir también prurito, controlable con colestiramina; los antihistamínicos no están indicados, porque su mecanismo de acción es a nivel central, lo que puede crear una falsa sensación de alivio consecutiva a la sedación. El ingreso hospitalario se ha reservado para aquellos casos que sufren deshidratación severa por los vómitos, o si la evolución es tórpida y la aparición de signos de alarma obligan a seguir estrechamente la probabilidad de un fallo hepático fulminante.

Hay ciertas circunstancias en las que el tratamiento comentado se complementa con el uso de determinados medicamentos; este es el caso de una confirmada hepatitis autoinmune o una infección por el virus C. En el primer caso, el tratamiento estándar se realiza con esteroides o combinaciones de éstos con azatioprina, lo que consigue casi un 70 % de remisión clínica, humoral e hística en un plazo de dos a tres años^{11,12}; en el segundo, aunque con resultados poco alentadores¹³⁻¹⁵, el uso del interferon (IFN) está justificado.

Tratamiento de las hepatitis crónicas:

De forma general, es importante promover un estilo de vida sano, en el que se recomienda no limitar las actividades físicas habituales, no consumir bebidas alcohólicas y lograr una dieta balanceada, en la que el aporte de frutas y vegetales contribuirá a incrementar los niveles de sustancias antioxidantes, lo que potencia la acción protectora de estos elementos sobre el hepatocito. Las medidas específicas en las hepatitis virales crónicas están en dependencia del agente causal.

Infección por virus B:

Aunque diversos fármacos han sido utilizados en el tratamiento contra el VHB, las mayores experiencias se han obtenido con el uso del IFN alfa (fundamentalmente el recombinante) a razón de cinco millones de unidades por metro cuadrado de superficie corporal, tres veces por semana durante seis meses, lo que conduce a una respuesta favorable que oscila entre un 40 y 70 %, según algunos estudios¹⁶⁻¹⁹. Guracan informa una serie de 15 niños que recibieron altas dosis de IFN (10×10^6 U) durante seis meses, tres veces por semana, y se obtuvo una mayor respuesta, aclaramiento del DNA, así como disminución de los niveles de aminotransferasas, y seroconversión²⁰. Como monoterapia también se ha utilizado la lamivudina (LMV), un análogo de nucleósido que inhibe la polimerasa del DNA-VHB; la dosis es de 4 mg/kg/día por vía oral, sin sobrepasar los 100 mg diarios durante 12 meses. Recientemente se han publicado los resultados de varios estudios que evalúan la efectividad de la LMV usada en monoterapia, así como en combinación con el IFN; esta segunda opción utiliza la LMV como ya se ha comentado, y se incorpora el IFN desde el cuarto al noveno mes, a la dosis conocida²¹⁻²⁵. Estos estudios han concluido que la terapia combinada reduce los niveles de DNA-VHB en una proporción mucho mayor, estadísticamente significativa cuando se compara su uso con la monoterapia, ya sea de IFN o LMV. Otros investigadores han comparado la eficacia de la terapia combinada utilizada durante seis y doce meses, sin que se demuestren diferencias significativas en la respuesta en ambos grupos²⁶. También se han publicado resultados alentadores con el tratamiento esteroideo seguido de IFN, en niños que no respondieron a una terapia inicial con el IFN²⁷. La eficacia de otros antivirales, como el famciclovir, el ganciclovir, el adefovir y el lobucavir es objeto de estudios controlados, pero hasta la fecha no han demostrado superioridad respecto al IFN y la LMV²⁸⁻³⁰. En cuanto al uso de la LMV, es importante alertar que las principales reacciones adversas son neurotóxicas, por lo que el tratamiento deberá abandonarse tan pronto aparezcan signos sugestivos de afectación neurológica.

Aunque el campo de las vacunas terapéuticas parece estar estancado en los últimos años, Pol y colaboradores lograron resultados alentadores al demostrar en su serie que en el 60,9 % de los pacientes que recibieron vacunoterapia con IFN o sin él, no presentaron niveles detectables de DNA-VHB, después de la administración de tres dosis de vacuna contra el VHB, separadas por un mes de intervalo³¹.

Infección por virus C:

Se ha recomendado que el tratamiento de los niños con infección crónica por el VHC debe emprenderse en ensayos clínicos protocolizados³²⁻³⁴, dado el reducido número de niños con esta infección, de manera que se pueda supervisar adecuadamente la seguridad y eficacia del tratamiento con IFN. Actualmente no podemos sentir satisfacción con los resultados obtenidos tras el tratamiento con IFN, a pesar de que su administración durante más de 12 meses supera los beneficios que se logran en menor período de tiempo^{34,35}. La dosis es similar a la utilizada para casos de hepatitis por VHB, pero durante 12-18 meses. Con este régimen terapéutico se logra la respuesta sostenida sólo en un 25 % de los enfermos³⁶. Jacobson y colaboradores³⁷ analizaron los ensayos clínicos publicados en los últimos 10 años, donde se utilizó interferon en niños con hepatitis C; en 19 series fueron tratados 366 niños, y 105 no recibieron tratamiento. Al evaluar los resultados después de este régimen terapéutico sólo el 36 % de los pacientes mantuvieron una respuesta sostenida. Esta respuesta en los niños con genotipo 1 fue de un 27

%, a diferencia de los niños que tenían otro genotipo, en los cuales la respuesta fue de un 70 %. Sólo el 5 % de los no tratados aclararon espontáneamente el RNA viral. Hasta la fecha no hay publicados a gran escala estudios multicéntricos, prospectivos y randomizados controlados con placebo para el uso del IFN en niños con hepatitis C. Ello ha motivado a los investigadores en este campo a introducir terapias combinadas en las que se emplea un inmunomodulador asociado a un análogo de nucleósido, como la ribavirina (RBV) en dosis de 15 mg/kg/día por vía oral durante seis meses, y se obtuvieron tasas de respuesta sostenida superiores (40 %) a las alcanzadas con el uso exclusivo de IFN³⁸.

Con el objetivo de favorecer la respuesta inmune del paciente, se viene ensayando desde hace varios años la vacunación terapéutica, con lo que se potencia la inmunidad T1³⁹; pero aún es muy pronto para evaluar los resultados.

Referencias bibliográficas

1. Winn WC Jr. Enterically transmitted hepatitis. Hepatitis A and E viruses. Clin Lab Med 1999;19(3):661-73.
2. Mawhorter SD. Who should receive hepatitis A vaccine? Cleve Clin J Med 2001;68(10):825-7.
3. Irwin DJ, Millership S. Antibody responses to Hepatitis A vaccine in healthy adults. Commun Dis Public Health 2001;4(2):139-40.
4. Tsarev SA, Tsareva TS, Emerson SU. Successful, passive and active immunization of cynomolgus monkeys against hepatitis E. Proc Natl Acad Sci USA 1994;91:10198-10202.
5. Agarwal S, Sarin SK. Management protocols for hepatitis B. Indian J Gastroenterol 2001;20:52-4.
6. Conrad DA. Who should receive hepatitis B vaccinations? Postgrad Med 2001;109(5):171-2.
7. MacIntyre CR. Hepatitis B vaccine: risks and benefits of universal neonatal vaccination. J Paediatr Child Health 2001;37(3):215-7.
8. Mele A, Tancredi F, Romano L, Giuseppone A, Colucci M, Sangiuolo A, et al. Effectiveness of hepatitis B vaccination in babies born to hepatitis B surface antigen-positive mothers in Italy. J Infect Dis 2001;184(7):905-8.
9. Maida MJ, Daly CC, Hoffman I, Cohen MS, Kumwenda M, Vernazza PL. Prevalence of hepatitis C infection in Malawi and lack of association with sexually transmitted diseases. Eur J Epidemiol 2000;16(12):1183-4.
10. Del Vecchio-Blanco C. Facts and prejudice in the therapy of acute hepatitis. Clin Ter 1979;91(5):449-66.
11. Ozen H, Kocak N, Saltik IN, Yuce A, Gurakan F. Autoimmune hepatitis. Indian J Pediatr 2001;68(8):725-8.
12. Yachha SK, Srivastava A, Chetri K, Saraswat VA, Krishnani N. Autoimmune liver disease in children. J Gastroenterol Hepatol 2001;16(6):674-7.
13. Toyoda H, Sakamoto H, Mizuno T, Horiguchi Y, Nakano H. Eradication of hepatitis C virus 1b by interferon in a health care worker with acute hepatitis following needlestick transmission from a patient with chronic hepatitis C unresponsive to interferon. Scand J Gastroenterol 2000;35(10):1117-20.
14. Jaeckel E, Manns MP. The course and therapy of acute hepatitis C viral infection. Is a prevention of its becoming chronic possible? Z Gastroenterol 2000;38(5):387-95.
15. van der Vlies CH, Tang TJ, Niesters HG, Zondervan PE, Janssen HL, de Man RA. Acute hepatitis C infection: an indication for alpha interferon therapy? Neth J Med 2000;57(1):30-3.
16. Kundu SS, Kundu AK, Pal NK. Interferon-alpha in the treatment of acute prolonged hepatitis B virus infection. J Assoc Physicians India 2000;48:671-3.
17. Kocak N, Saltik IN, Ozen H, Gurakan F, Yuce A. Long term follow up of interferon responder children with chronic hepatitis B. Gut 2001;48(5):740.
18. Yuce A, Kocak N, Ozen H, Gurakan F. Prolonged interferon alpha treatment in children with chronic hepatitis B. Ann Trop Paediatr 2001;21(1):77-80.

19. Huang J, Rosenthal P. Is interferon therapy in pediatric chronic hepatitis B infection warranted? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31(3):217-8.
20. Gurakan F. Comparison of standard and high dosage recombinant interferon alpha 2b for treatment of children with chronic hepatitis B infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(1):52-6.
21. Kocak N, Saltik IN, Ozen H, Yuce J, Gurakan F. Lamivudine treatment for children with interferon refractory chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;31(2):545.
22. Lebensztejn DM, Kaczmarek M. Current knowledge on treatment of chronic hepatitis B in children. *Med Sci Monit* 2000;6(1):198-203.
23. Dikici B, Bosnak M, Kara IH, Dogru O, Dagli A, Gurkan F, et al. Lamivudine and interferon-alpha combination treatment of childhood patients with chronic hepatitis B infection. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(10):988-92.
24. Lyra AC, Di Bisceglie AM. What is the optimal therapy for chronic hepatitis B ?. *Minerva Med* 2001;92(6):431-434.
25. van Nunen AB, Janssen HL, Wolters LM, Niesters HG, Man RA, Schalm SW. Is combination therapy with lamivudine and interferon-alpha superior to monotherapy with either drug? *Antiviral Res* 2001;52(2):139-46.
26. Dikici B, Bosnak M, Kara IH, Dogru O, Dagli A, Gurkan F, et al. Lamivudine and interferon-alpha combination treatment of childhood patients with chronic hepatitis B infection. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(10):988-92.
27. Kim HS. Treatment of chronic hepatitis B in children with prednisolone withdrawal followed by recombinant interferon alpha. *Yonsei Med J* 1998;39(4):309-16.
28. Wolters LM, Niesters HG, Man RA. Nucleoside analogues for chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13(12):1499-1506.
29. Offensperger WB, Offensperger S, Keppler-Hafkemeyer A, Hafkemeyer P, Blum HE. Antiviral activities of penciclovir and famciclovir on duck hepatitis B virus in vitro and in vivo. *Antivir Ther* 1996;1(3):141-6.
30. Mutimer D. Hepatitis B virus infection: resistance to antiviral agents. *J Clin Virol* 2001;21(3):239-42.
31. Pol S, Coullin I, Michel ML, Driss F, Nalpas B, Carnot F, et al. Immunotherapy of chronic hepatitis B by anti HBV vaccine. *Acta Gastroenterol Belg* 1998; 6(2): 228-33.
32. Kjaergard LL, Krogsgaard K, Gluud C. Interferon alpha with or without ribavirin for chronic hepatitis C: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2001;323(7322):1151-5.
33. Management of hepatitis C. NIH Consensus Statement 1997;15(3):1-41.
34. Grob PJ, Negro F, Renner EL. Hepatitis C virus infection. SEVHEP (Swiss Experts on Viral Hepatitis). *Schweiz Rundsch Med Prax* 2000;89(40):1587-604.
35. Boyer N, Marcellin P. Natural history of hepatitis C and the impact of anti-viral therapy. *Forum (Genova)* 2000;10(1):4-18.
36. Chang MH. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in children. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000;14(2):341-50.
37. Christensson B, Wiebe T, Akesson A, Widell A. Interferon-alpha and ribavirin treatment of hepatitis C in children with malignancy in remission. *Clin Infect Dis* 2000;30(3):585-6.
38. Braconier JH, Paulsen O, Engman K, Widell A. Combined alpha-interferon and ribavirin treatment in chronic hepatitis C: a pilot study. *Scand J Infect Dis* 1995;27(4):325-9.
39. Imas D. Desarrollo de una vacuna europea contra la hepatitis C. URL disponible en: <http://www.lahepatitis.com/desarrollo.htm>-39k.