

Hepatitis víricas

Eva M.^a López Medina⁽¹⁾, Anaïs Pérez Escrivá⁽²⁾, Ana Isabel Piqueras Arenas⁽²⁾

⁽¹⁾Servicio de Pediatría. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia.

⁽²⁾Unidad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia.

López Medina EM, Pérez Escrivá A, Piqueras Arenas AI. Hepatitis víricas. *Protoc diagn ter pediatr.* 2023;2:219-243.



RESUMEN

Las hepatitis víricas constituyen un grupo de patologías infecciosas que producen inflamación del hígado. Los agentes etiológicos más frecuentes son los virus que producen un cuadro sistémico con afectación hepática, como el virus de Epstein-Barr y el citomegalovirus. Cinco virus hepatotropos biológicamente no relacionados causan la mayor parte de la carga mundial de hepatitis víricas: virus de la hepatitis A (VHA), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), virus de la hepatitis D (delta) (HDV) y virus de la hepatitis E (VHE).

Las formas agudas suelen cursar en forma autolimitada e incluso pueden pasar desapercibidas, con solo un pequeño porcentaje de casos que desarrollan fallo hepático agudo que puede requerir trasplante o incluso provocar la muerte del paciente. Sin embargo, cuando se cronican, como es el caso del VHB y VHC, a menos que se diagnostiquen y traten adecuadamente pueden tener consecuencias graves, como cirrosis o hepatocarcinoma.

El propósito de este documento es orientar sobre: a) la confirmación, el estudio y el seguimiento de niños con hepatitis víricas, así como de las medidas preventivas para evitar el contagio y las vacunas disponibles frente a VHA y VHB; b) la determinación de pruebas serológicas y virológicas especializadas; y c) el seguimiento a los niños con hepatitis B y C crónica. Aunque el tratamiento de estas patologías es complejo y controvertido, se revisa la evidencia publicada sobre los fármacos actuales que producen supresión viral del VHB y aquellos que consiguen erradicar el VHC en Pediatría.

Palabras clave: hepatitis víricas; hepatitis A; hepatitis B; hepatitis C; hepatitis D; hepatitis E; niños.

VIRAL HEPATITIS

ABSTRACT

Viral hepatitis constitutes a group of infectious pathologies that produce inflammation of the liver. The most frequent etiological agents of viral hepatitis are viruses that produce systemic symptoms with liver involvement, such as the Epstein-Barr virus (EBV) and cytomegalovirus (CMV). Five biologically unrelated hepatotropic viruses cause most of the global burden of viral hepatitis: hepatitis A virus (HAV), hepatitis B virus (HBV), hepatitis C viruses (HCV), hepatitis D (delta) virus (HDV), and hepatitis E viruses (HEV).

Most acute presentation forms are self-limiting and may even go unnoticed, with just a small percentage of cases leading to acute liver failure that may necessitate transplantation or even cause the death of the patient. However, when they become chronic, as in the case of HBV and HCV, unless they are diagnosed and treated adequately they may have severe consequences, like cirrhosis or hepatocarcinoma.

The purpose of this document is: a) to provide guidance regarding case ascertainment, investigation, and follow-up of children with viral hepatitis, as well as measures to prevent transmission and currently available vaccines against HAV and HBV; b) on the performance of specialized virological and serological tests; and c) to follow up children who may have chronic HBV or HCV infections. Although the treatment of these pathologies is complex and controversial, the published evidence is reviewed about the current drugs that produce viral suppression of HBV and those that manage to eradicate HCV in children.

Key words: viral hepatitis; hepatitis A; hepatitis B; hepatitis C; hepatitis D; hepatitis E; children.

1. INTRODUCCIÓN

Las hepatitis víricas constituyen un grupo de patologías infecciosas que producen inflamación del hígado. Los agentes etiológicos más frecuentes son los virus que ocasionan un cuadro sistémico con afectación hepática, como el virus de Epstein-Barr y el citomegalovirus. Cinco virus hepatotropos biológicamente no relacionados causan la mayor parte de la carga mundial de hepatitis vírica: virus de la hepatitis A (VHA), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), virus de la hepatitis D (delta) (HDV) y virus de la hepatitis E (VHE) (**Tabla 1**).

2. VIRUS HEPATITIS A

Es una de las causas más frecuentes de hepatitis aguda en la infancia, con pronóstico favorable en la mayoría de casos. A diferencia del VHB y VHC, no causa hepatopatía crónica¹.

El virus resiste a una temperatura de 60 °C durante una hora y resiste en alimentos poco cocinados. Se inactiva mediante temperatura alta (cocción durante al menos cinco minutos), radiaciones ultravioleta y tratamiento con cloro o formaldehído^{1,2}.

Tabla 1. Descripción general de las hepatitis víricas en niños

	Virus hepatitis A (VHA)	Virus hepatitis B (VHB)	Virus hepatitis C (VHC)	Virus hepatitis D (VHD)	Virus hepatitis E (VHE)
Familia	Picornaviridae	Hepadnaviridae	Flaviviridae	Deltavirus	Hepeviridae
Ácido nucleico	Única cadena ARN sin cubierta	Doble cadena ADN	Única cadena ARN con cubierta	ARN circular con cubierta	Única cadena ARN
Genotipo	6 (I, II, III infectan a humanos)	10 genotipos (A-I)	7 (1-7)	8 (1-8)	8 (1-8), 1-4 en humanos
Transmisión	Fecal-oral	Percutánea, sexual, vertical	Percutánea, sexual, vertical	Percutánea, sexual, vertical	Fecal-oral, zoonosis
Periodo de incubación	15-50 días (media 28 días)	60-150 días (media 90 días)	14-180 días (media 14-84 días)	42-180 días	15-60 días
Síntomas de infección aguda	Similar en todas las hepatitis: Ictericia, fiebre, cansancio, náuseas, vómitos, dolor abdominal, dolor articular, coluria, heces acólicas				
Infección aguda sintomática	< 30% niños < 6 años > 70% niños mayores y adultos	La mayoría de niños < 5 años son asintomáticos 30-50% > 5 años	La mayoría asintomáticos Síntomas inespecíficos (anorexia, malestar, dolor abdominal)	Coinfección: hepatitis autolimitada Sobreinfección: hepatitis aguda grave o exacerbación de una hepatitis B crónica	Hepatitis autolimitada FHA
Infección crónica	No, rara vez colestasis	90% lactantes 25-50% niños 1-5 años 5% adultos	75-80% infectados	Coinfección 5% Sobreinfección 75%	En inmunodeprimidos
Diagnóstico infección aguda	IgM anti-HA	HBSAg + IgM anti-HBc	No hay marcador serológico de infección aguda	Anti-HD (IgM y total) ARN-VHD	ARN-HE suero y heces IgM e IgG anti-HE
Diagnóstico infección crónica	No	HBSAg Anti-HBs Anti-HBc	Anti-HC ARN-VHC	Anti-HD (total) ARN-VHD	ARN-V-HE suero y heces
Tratamiento	De soporte	Aguda: de soporte Crónica: interferón-pegilado y análogos de nucleótidos	Antivirales de acción directa	De la hepatitis B Interferón-pegilado-α	Aguda: de soporte Crónica, FHA e inmunodeprimidos: ribavirina
Vacuna	Sí	Sí	No existe	No, prevenible con vacuna VHB	Solo en China

IgM anti-HA: inmunoglobulina M anti-VHA; **HBSAg:** antígeno de superficie VHB; **IgM anti-HBc:** IgM anti core VHB; **anti-HBs:** anticuerpos de superficie VHB; **anti-HC:** anticuerpos VHC; **FHA:** fallo hepático agudo. Coinfección: el VHB y el VHD infectan simultáneamente al huésped. Sobreinfección: infección por VHD en pacientes con hepatitis B crónica.

2.1. Epidemiología y transmisión

El contagio se produce por contacto directo con personas que excretan el virus o a través del consumo de alimentos y/o agua contaminada.

Aparecen brotes en relación con guarderías, escuelas (por contaminación de cambiadores) y viajes a zonas endémicas. Existen otros modos de transmisión menos frecuentes, a través de transfusiones de sangre o hemoderivados, transmisión vertical al recién nacido, uso en común de jeringuillas o determinadas prácticas sexuales, esencialmente entre hombres que tienen sexo con hombres².

El daño hepático no se produce por efecto citopático directo del virus, sino por la reacción inmune que genera el huésped a través de los linfocitos T CD8 y las *natural killer*. Una excesiva respuesta inmune se asocia con hepatitis grave y un posible curso fulminante³.

2.2. Clínica y complicaciones

El riesgo de contagio es mayor en las dos semanas anteriores a la aparición de la ictericia y es mínimo una semana después, aunque el virus puede detectarse en heces durante meses, sobre todo en neonatos y niños pequeños.

La mayoría de niños menores de seis años son asintomáticos o presentan síntomas inespecíficos, como fiebre, anorexia, náuseas, vómitos, malestar general, diarrea y dolor abdominal, mientras que más del 70% de los adultos puede presentar ictericia y hepatomegalia. La ictericia, a expensas de la bilirrubina conjugada, suele presentarse una semana después de la aparición de los síntomas, junto con coluria, acolia y hepatomegalia leve. En niños peque-

ños, la ictericia suele durar menos de dos semanas.

Las transaminasas suelen estar elevadas y no suele haber alteraciones de la coagulación, un dato que puede indicar la evolución hacia un fallo hepático agudo (FHA)¹. Los parámetros bioquímicos vuelven a la normalidad en dos o tres meses.

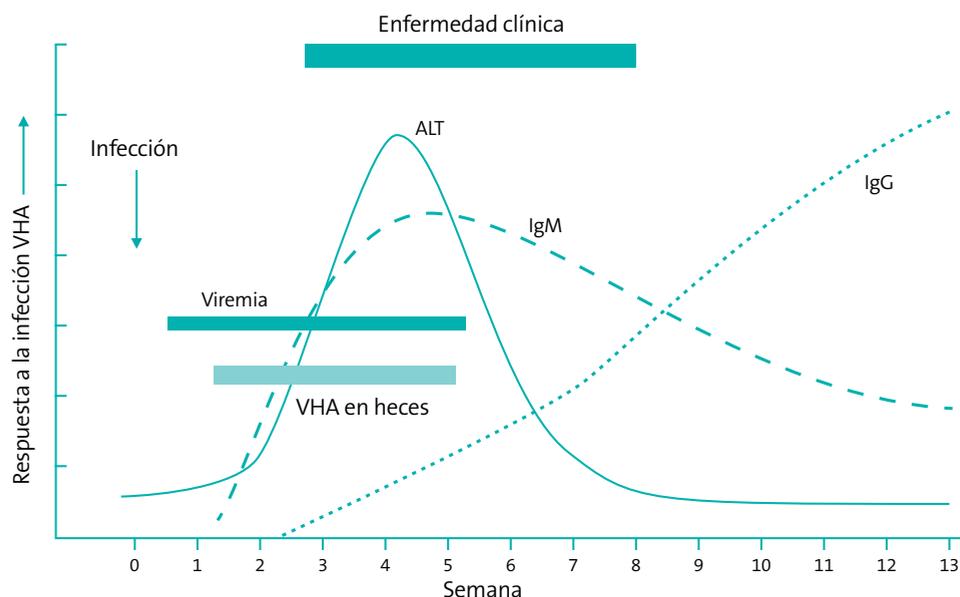
En la mayoría de los pacientes la infección por el VHA es autolimitada y el 10% puede presentar una colestasis persistente². Se produce una recuperación completa entre uno y cuatro meses después del episodio inicial y rara vez pueden aparecer recurrencias. De forma excepcional (0,015-0,5%) puede dar lugar a un FHA, que tiene una tasa de letalidad del 0,4%¹. El VHA también puede desencadenar hepatitis autoinmune en huéspedes genéticamente predispuestos³.

Las manifestaciones extrahepáticas más frecuentes incluyen artralgias, exantema evanescente y, menos frecuentemente, pancreatitis, vasculitis, glomerulonefritis, mielitis transversa, síndrome de Guillain-Barré.

2.3. Diagnóstico

La hepatitis A no se puede diferenciar de otros tipos de hepatitis víricas por las características clínicas o epidemiológicas. El diagnóstico se confirma mediante la detección de inmunoglobulina M (IgM) anti-HA⁴ (**Figura 1**). Estos anticuerpos están presentes al inicio de los síntomas, alcanzan su punto máximo durante la fase ictericia o de recuperación temprana y desaparecen a los 4-6 meses. Ocasionalmente, las IgM pueden persistir en un título bajo durante 12-14 meses².

Figura 1. Evolución de la hepatitis A



VHA: virus de la hepatitis A; **ALT:** alanina aminotransferasa.

Fuente: CDC. *Diagnosis and management of foodborne illnesses*. MMWR Recomm Rep. 2004;53(No. RR-4).

Las inmunoglobulinas G (IgG) anti-HA se detectan en la fase de recuperación, poco después de la aparición de IgM, y generalmente aumentan a medida que disminuyen las IgM. Las IgG persisten de por vida y proporcionan inmunidad permanente contra la enfermedad^{1,3}.

2.4. Tratamiento

No existe ningún tratamiento específico. Las medidas de soporte consisten en adecuada hidratación, reposo y antitérmicos. En los casos de colestasis prolongada puede ser necesario administrar vitaminas liposolubles.

En la evaluación de los pacientes con hepatitis A hay que realizar siempre, además del estudio de función hepática, pruebas de coagulación

para detectar pacientes con riesgo de FHA. Si el paciente cumple criterios de FHA (tiempo de protrombina [TP] > 15 y/o *international normalized ratio* [INR] > 1,5 con encefalopatía o TP > 20 y/o INR > 2 sin encefalopatía, que no responde a la administración de vitamina K), debe ser transferido con prontitud a un hospital con experiencia en trasplante hepático.

2.5. Prevención

Las medidas generales incluyen mejoras en las condiciones sociosanitarias de la población (potabilización del agua y saneamiento), el lavado cuidadoso de manos y la cloración del agua.

Las vacunas autorizadas se pueden combinar con otras vacunas: VHA + VHB. La pauta de ad-

ministración es una dosis y un recuerdo al menos seis meses después, por vía intramuscular (im). En el caso de la vacuna combinada HA+HB, se administran tres dosis (0, 1 y 6 meses). La edad mínima autorizada para su administración es 12 meses, aunque se acepta su uso entre los seis y los 12 meses en exposiciones de riesgo elevado. Una dosis administrada por debajo de los 12 meses no debe ser contabilizada, por lo que se precisarán dos nuevas dosis a partir del año de vida. Las indicaciones de vacunación frente al VHA se muestran en la **Tabla 2**.

En España, la vacuna VHA está incluida en el calendario en algunas zonas: Cataluña, Ceuta y Melilla.

La profilaxis postexposición se debe realizar en los primeros 14 días, con la administración de dos dosis de vacuna (**Tabla 3**). En pacientes inmunodeprimidos o con hepatopatía crónica, debe administrarse conjuntamente con inmu-

noglobulina polivalente. Si no está indicada la vacuna (por ejemplo, en menores de 12 meses), se administrará solo inmunoglobulina.

No se recomienda la profilaxis postexposición en contactos escolares o laborales de un único caso. Solo está indicada si hay un brote en una clase o en la escuela⁵.

Los niños no deben regresar al colegio hasta una semana después del inicio de la enfermedad y tras haber completado la profilaxis de los contactos.

3. VIRUS HEPATITIS B

3.1. Epidemiología y transmisión

El VHB tiene al menos diez genotipos diferentes (A-J), con distinta distribución geográfica. En los países mediterráneos predominan el A y el D⁶.

El VHB presenta una envoltura lipoproteica externa que contiene el antígeno de superficie (HBsAg) y una interna que forma la nucleocápside o núcleo (*core*), donde se localiza el antígeno *core* (HBcAg).

El riesgo de transmisión vertical varía en función de la infectividad materna, que se refleja

Tabla 2. Indicaciones de vacunación de hepatitis A

Enfermedad hepática crónica o ALT o AST persistentemente mayores que el doble del límite superior de lo normal
Receptores o en espera de trasplante hepático
Personas con síndrome de Down y cuidadores
Infectados por el VIH
Contactos domiciliarios y cuidadores de infectados por VHA
Personas con riesgo ocupacional o con un estilo de vida con mayor riesgo de infección (HSH, ADVP)
Viajeros a áreas endémicas (al menos, dos semanas antes)
Niños inmigrantes que visitan sus países de origen donde hay una endemidad intermedia o alta y contactos estrechos de niños adoptados de estas áreas

ALT: alanina aminotransferasa; **AST:** aspartato aminotransferasa; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana; **VHA:** virus de la hepatitis A; **HSH:** hombres que tienen sexo con hombres; **ADVP:** adicción a drogas por vía parenteral.

Tabla 3. Profilaxis postexposición según número de casos con hepatitis A (HA) y su lugar de detección

	Casos confirmados HA	Indicación de vacunación
Guardería	≥ 1 caso HA en niños o personal Casos en ≥ 2 familias	Niños no vacunados Personal guardería
Guardería y centro preescolar	Casos en ≥ 3 familias	Contactos domiciliarios < 40 años

en la presencia de antígeno e de la hepatitis B (HBeAg) y la carga viral. En ausencia de medidas profilácticas, hasta un 70-90% de los hijos de madres HBeAg positivo se infectará y un 10-40% de los hijos de madres HBeAg negativo serán HBsAg positivo⁷. También se puede producir la transmisión horizontal, a través de erosiones cutáneas, vía parenteral y sexual.

El VHB puede permanecer viable fuera del organismo hasta siete días⁸.

3.2. Clínica y complicaciones

3.2.1. Hepatitis aguda

La infección aguda por el VHB en niños tiene un curso variable que va desde una infección asintomática hasta el FHA (1% de las formas ictericas)⁹.

Durante el periodo prodrómico puede desarrollarse un síndrome similar a la enfermedad del suero, caracterizado por artralgias y lesiones cutáneas como urticaria o erupción purpúrica, macular o maculopapular, seguido de síntomas constitucionales, anorexia, náuseas, vómitos, ictericia, coluria e hipocolia y molestias en hipocondrio derecho. Puede producirse acrodermatitis papular o síndrome de Gianotti-Crosti. En esta fase, los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) se elevan y se detectan HBsAg, IgM anti-HBc y ADN-VHB¹⁰.

3.2.2. Hepatitis crónica

Se define por la persistencia del HBsAg durante más de seis meses. La edad de adquisición de la infección es un factor que predice la evolución a la cronicidad: el 90% en la infección perinatal, el 30% si se adquiere a edades de entre uno y

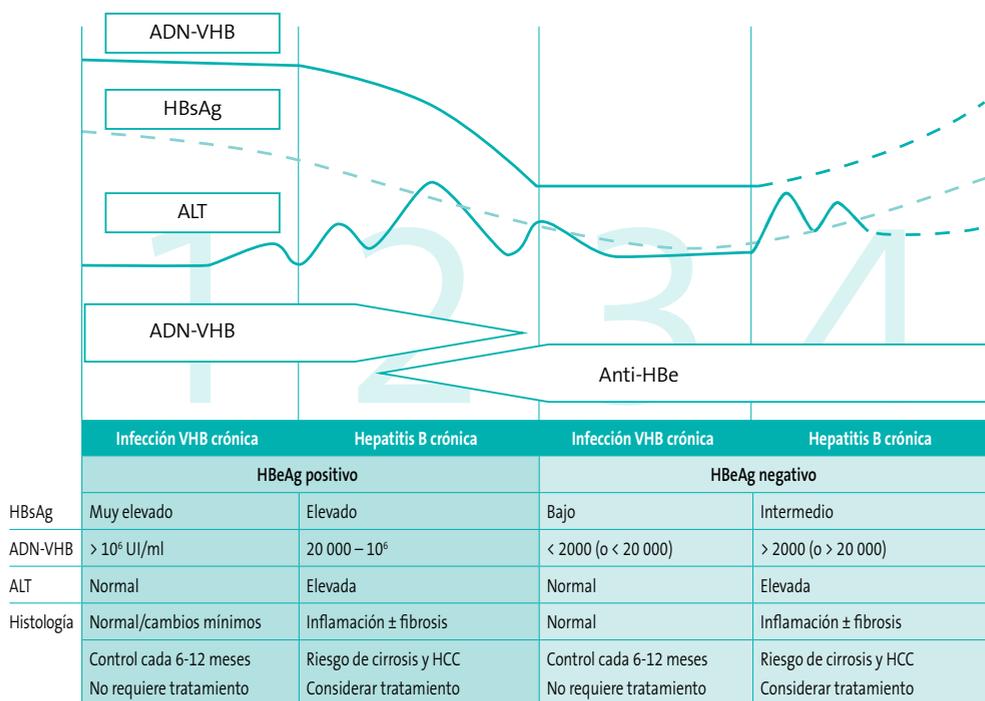
cinco años e inferior al 5% en adultos inmunocompetentes⁹.

Los pacientes suelen estar asintomáticos y ocasionalmente presentan fatiga y anorexia. Alrededor del 1-10% puede presentar manifestaciones extrahepáticas: poliarteritis nodosa y glomerulonefritis membranosa o membrano-proliferativa¹⁰.

En la hepatitis B crónica se pueden diferenciar cuatro fases de infección activa, no necesariamente secuenciales, y una fase de curación funcional (**Figura 2**). En cursiva, aparece la nueva nomenclatura propuesta en las guías de la European Association for the Study of the Liver (EASL) de 2017, basada en la cifra de ALT (infección o hepatitis) y en el estado HBeAg (positivo o negativo)¹¹:

1. Fase de inmunotolerancia, fase de alta replicación (*infección crónica HBeAg positivo*): presencia de HBeAg, niveles muy elevados de ADN-VHB ($> 10^5$ copias/ml o $> 20\ 000$ UI/ml), valores normales de ALT, actividad necroinflamatoria leve o hígado normal en la biopsia hepática y progresión lenta o nula de la fibrosis. Esta fase es típica y más prolongada en niños con infección.
2. Fase de inmunoeeliminación o inmuoactividad (*hepatitis crónica B HBeAg positivo*): presencia de HBeAg, descenso de ADN-VHB respecto a la fase previa, valores de ALT elevados o fluctuantes y progresión de la fibrosis. Esta fase aparece más rápidamente en personas infectadas en la edad adulta y su duración varía de semanas a años. La mayoría de pacientes logra la seroconversión de HBeAg y negativización del ADN-HB y entra en la fase HBeAg negativo.

Figura 2. Evolución de la infección por virus hepatitis B



VHB: virus de la hepatitis B; HBsAg: antígeno de superficie hepatitis B; HBeAg: antígeno e de la hepatitis B; ALT: alanina aminotransferasa; HCC: hepatocarcinoma.

Fuente: <http://www.hepbhelp.org.au/index.asp?PageID=3>.

3. Fase de baja replicación o portador inactivo (*infección crónica por VHB HBeAg negativo*): HBeAg negativo con presencia de anti-HBe y carga viral baja o indetectable (< 2 000 UI/ml) de forma mantenida. Un 1-3% de casos por año puede negativizar el HBsAg, generalmente después de varios años con ADN-VHB persistentemente indetectable.
4. Reactivación (*hepatitis B crónica HBeAg negativo*): HBeAg negativo y anti-HBe positivo, con aumento de ALT y elevación del ADN-VHB.
5. Hepatitis B resuelta o hepatitis en remisión (*fase HBsAg negativo*): se define por HBsAg

negativo con o sin anti-HBs, anti-HBc positivo, valores normales de ALT y niveles indetectables de ADN-VHB, aunque se puede detectar el ADNccc (ADN circular cerrado covalentemente) en los hepatocitos (infección oculta).

Los portadores crónicos tienen riesgo de desarrollar cirrosis hepática (1-5% de los niños HBeAg positivo) y hepatocarcinoma (HCC) (< 1%). Se consideran factores de riesgo para el desarrollo de cirrosis la seroconversión anti-HBe antes de los tres años de edad con importante actividad necroinflamatoria y una fase de inmuneliminación prolongada⁷.

3.3. Diagnóstico

El primer marcador serológico que aparece es el HBsAg (a las 4-6 semanas de la infección) (**Tabla 4 y Figura 2**). Todas las personas con HBsAg positivo se consideran infecciosas. Los anti-HBs

Tabla 4. Interpretación de los marcadores séricos de la hepatitis B

Marcador	Resultado	Interpretación	
HBsAg	Negativo	Susceptible	
Anti-HBc	Negativo		
Anti-HBs	Negativo		
HBsAg	Negativo	Infección anterior (inactiva)	
Anti-HBc	Positivo		
Anti-HBs	Positivo		
HBsAg	Negativo	Inmune debido a vacunación	
Anti-HBc	Negativo		
Anti-HBs	Positivo		
HBsAg	Positivo	Infección actual	
Anti-HBc	Positivo		
IgM anti-HBc	Positivo		
Anti-HBs	Negativo		
HBsAg	Positivo	Infección crónica	
Anti-HBc	Positivo		
IgM anti-HBc	Negativo		
Anti-HBs	Negativo		
HBsAg	Negativo	Interpretaciones:	
Anti-HBc	Positivo		1. Recuperación de una infección VHB aguda
Anti-HBs	Negativo		2. Infección resuelta (lo más frecuente)
		3. Susceptible con falso positivo anti-HBc	
		4. Infección oculta	

HBsAg: antígeno de superficie hepatitis B; **anti-HBc:** anticuerpo *core* hepatitis B; **anti-HBs:** anticuerpo de superficie hepatitis B; **IgM:** inmunoglobulina M. Modificado de Broderick A¹⁰.

se detectan en suero tardíamente, en general, tres meses después de la infección y tras la negativización del HBsAg, e indican curación de la infección. El periodo comprendido entre la desaparición del HBsAg y la presencia del anti-HBs se denomina periodo ventana.

El HBeAg está fijado al hepatocito, por lo que no puede detectarse en suero. Los anti-HBc son los primeros anticuerpos que aparecen en respuesta a la infección. Se desarrollan en todos los casos y no son protectores. Inicialmente son de clase IgM y desaparecen pocas semanas después de la infección, por lo que resultan útiles para el diagnóstico de infección aguda reciente. Posteriormente aparecen las IgG, que permanecen detectables de forma indefinida.

El HBeAg indica replicación activa del VHB, mayor infectividad y niveles séricos más altos de ADN-HB, con alta probabilidad de evolución a la cronicidad. Los anti-HBe aparecen tardíamente, a los 5-6 meses de la infección aguda, persisten varios años después de resuelta la infección y se asocian con infectividad más baja y niveles más bajos de ADN del VHB¹².

La cuantificación del ADN-VHB resulta útil para determinar la infectividad, el pronóstico y la respuesta al tratamiento. Se considera replicación muy elevada si es mayor de 10^5 copias/ml o 20 000 UI/ml².

3.4. Seguimiento

En pacientes HBeAg positivo y elevación de ALT se recomiendan revisiones cada tres meses durante al menos un año, para valorar evolutivamente la necesidad de tratamiento (**Tabla 5**). En pacientes HBeAg negativo, los niveles de ALT y ADN-VHB deben medirse cada cuatro meses

Tabla 5. Seguimiento de niños con infección por virus hepatitis B

	Inicialmente	Cada 3 meses	Cada 6 meses	Anual
Exploración física, bioquímica hepática, hemograma, coagulación, serología y cuantificación de ADN-VHB	x	x ^a	x ^b	
Serología de VIH, VHC y VHD	x			
Alfa-fetoproteína			x ^c	
Ecografía	x			x ^c

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; **VHC:** virus de la hepatitis C; **VHD:** virus de la hepatitis D. ^aEn fase de alta replicación con disfunción hepática. ^bEn fase de infección crónica con bioquímica hepática normal. ^cEn fase de baja replicación y si los datos físicos o analíticos sugieren hepatopatía avanzada. Hierro L *et al.*¹³.

durante el primer año para descartar hepatitis crónica HBeAg negativo. Tras la confirmación de portador inactivo (ALT normal y carga viral < 2 000 UI/ml) se deben realizar controles cada seis meses^{13,14}.

Se aconseja realizar biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento para evaluar el grado de inflamación o fibrosis^{7,13}. Las pruebas no invasoras, como la elastografía, no están validadas en niños y adolescentes con hepatitis B crónica⁷.

3.5. Tratamiento

Con el tratamiento de la infección crónica se intenta reducir el riesgo de fibrosis, cirrosis y HCC. El objetivo es alcanzar la seroconversión anti-HBe mantenida, con supresión de la carga viral y disminución de la inflamación hepática^{1,14}. En ocasiones se consigue seroconversión anti-HBs (< 1% en adultos y 1-6% en niños)⁷, pero no se llega a erradicar la infección al no poder eliminar el ADNccc del núcleo de los hepatocitos.

La decisión de iniciar tratamiento se basa en la histología hepática, el nivel de ADN-VHB, la cifra de ALT, HBeAg, la asociación a otras enfermedades y la historia familiar de HCC^{7,14} (**Tabla 6 y Figura 3**).

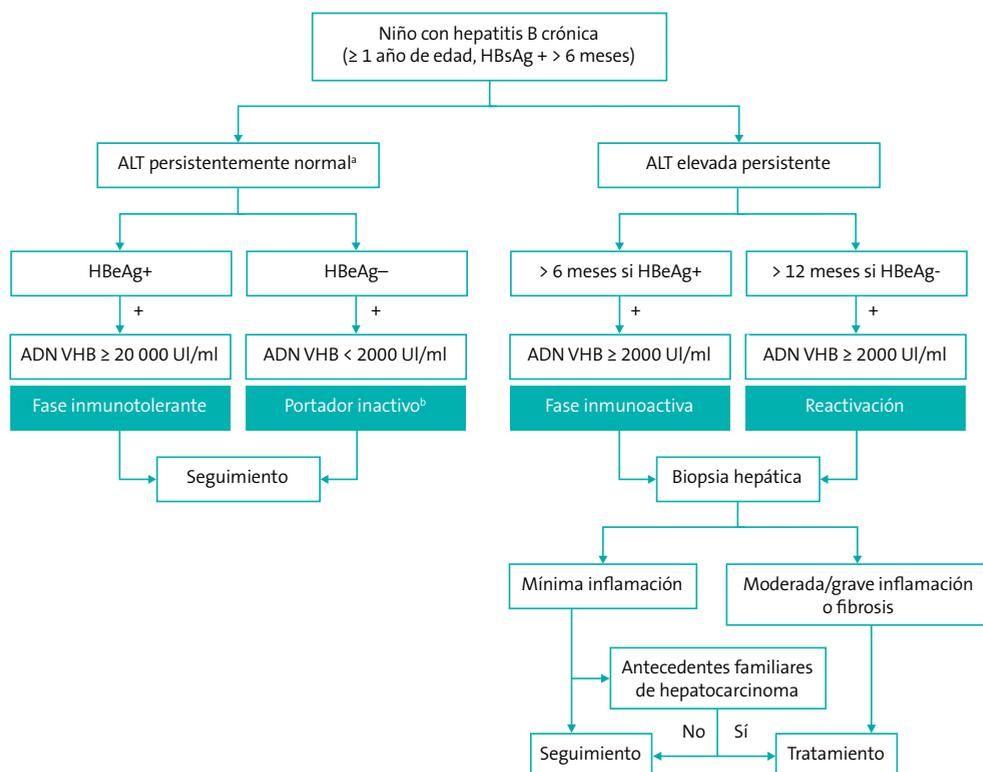
Los fármacos disponibles en la actualidad son el interferón- α (IFN- α) y los análogos de los nucleótidos (**Tabla 7**). La respuesta al tratamiento

Tabla 6. Indicaciones de tratamiento de hepatitis B

HBeAg+ con:
<ul style="list-style-type: none"> • ALT elevada \geq 6 meses • ADN-VHB > 2 000 IU/ml • Moderada inflamación o fibrosis o leve con historia familiar de HCC
HBeAg- con:
<ul style="list-style-type: none"> • ALT elevada \geq 12 meses • ADN-VHB > 2 000 IU/ml • Moderada inflamación o fibrosis leve con historia familiar de HCC
Hepatitis B aguda grave o fulminante
Reactivación grave (ALT > 10 veces la normalidad, con ADN detectable)
Receptores de trasplante hepático por HB y en receptores de injertos de donantes anti-HBc+
HBsAg+ que van a recibir tratamiento inmunosupresor o citotóxico
Cirrosis, glomerulonefritis asociada al VHB, coinfección con VHC, VHD o VIH (incluso sin elevación de ALT, ADN-VHB ni daño histológico)

ALT: alanina aminotransferasa; **HCC:** hepatocarcinoma; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana; **VHB:** virus de la hepatitis B; **VHC:** virus de la hepatitis C; **VHD:** virus de la hepatitis D. Modificado de Hierro L *et al.*¹³ y Sokal EM *et al.*¹⁴.

Figura 3. Algoritmo de actuación en el niño con hepatitis B crónica



HBsAg: antígeno de superficie hepatitis B; **HBeAg:** antígeno e de la hepatitis B; **ADN-VHB:** ADN virus hepatitis B. *Persistentemente: al menos durante cuatro meses. *Si ADN-VHB 2 000-20 000, se sugiere esperar unos meses.

Tabla 7. Tratamiento de la hepatitis crónica por virus hepatitis B

	Edad de indicación	Dosis	Duración del tratamiento
Interferón-α-2b	≥ 1 año	6 millones UI/m ² , sc, 3 veces por semana	6 meses
Peginterferon-α-2a	≥ 2 años	180 µg/1,73 m ² sc por semana	1 año
Entecavir	≥ 2 años	0,015mg/kg/día, oral Máx.: 0,5 mg/día	≥ 1 año
Tenofovir disoproxil fumarato	≥ 2 años	8 mg/kg/día, oral Máx. 300 mg/día	≥ 1 año
Tenofovir alafenamida	≥ 12 años	25 mg/día, oral	≥ 1 año

sc: subcutánea.

se define por niveles de ADN indetectables y pérdida del HBeAg o normalización de ALT o ambos. Factores asociados con la respuesta al

tratamiento son: actividad inflamatoria alta en la biopsia, elevación de ALT y niveles bajos de ADN-VHB.

El IFN- α y su fórmula pegilada (pegIFN) están contraindicados en niños con cirrosis descompensada, citopenia, trastornos autoinmunitarios, insuficiencia cardíaca o renal o enfermedad psiquiátrica y en pacientes trasplantados. En caso de no respuesta, deben transcurrir al menos 6-12 meses antes de considerar otras terapias, ya que la respuesta puede lograrse en los seis meses posteriores al final del tratamiento.

El tenofovir y entecavir constituyen la mejor opción, ya que la tasa de respuesta es alta y la resistencia es menos probable⁷.

3.6. Prevención

La prevención de la enfermedad se basa fundamentalmente en la inmunización, tanto activa, a través de la vacuna, como pasiva con inmunoglobulina específica frente a la hepatitis B (IGHB), así como otras medidas, entre las que se incluyen la práctica de sexo seguro, no compartir jeringas, el control en el manejo de la sangre y otros hemoderivados y el cribado serológico de las gestantes. Los portadores del VHB deben recibir la vacuna de hepatitis A.

La vacuna frente al VHB está comercializada en forma monovalente y también combinada: preparados hexavalentes (DTPa + Hib + VPI + HB) o unida a la hepatitis A (HA+HB).

Los anticuerpos se pierden en un periodo de cinco a 15 años tras la vacunación en la mitad de los casos⁸. A pesar de la ausencia de anti-HBs detectables, debido a la memoria inmunológica, la vacuna confiere protección a largo plazo, por lo que no es necesario administrar dosis de refuerzo en niños y adultos inmunocompetentes.

Las indicaciones de control posvacunal se muestran en la **Figura 4**.

La vacunación de los lactantes requiere al menos tres dosis. Existen dos esquemas de vacunación en España (**Tabla 8**):

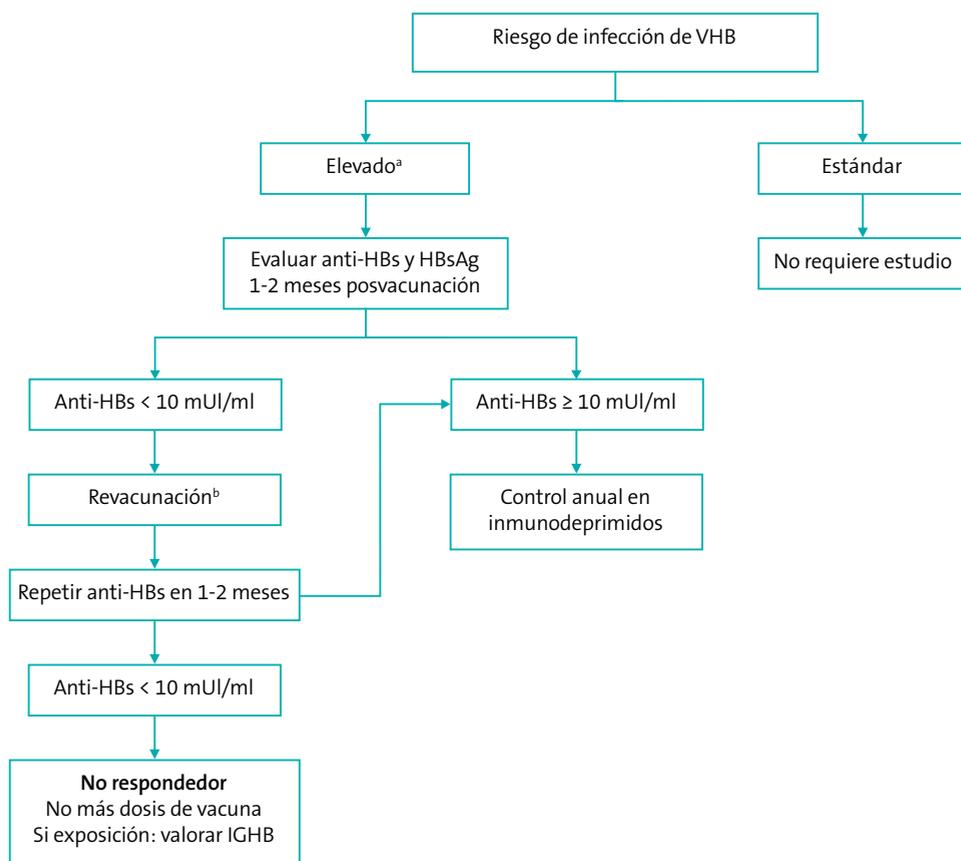
- En niños mayores y adolescentes no vacunados, la vacunación de rescate frente a la hepatitis B incluye también tres dosis siguiendo la pauta 0, 1 y 6 meses.
- Las vacunas hexavalentes están autorizadas en menores de siete años de edad.
- Cuando se emplee la vacuna combinada de hepatitis A + B se seguirá el mismo esquema de vacunación: 0, 1 y 6 meses. A partir de un año de edad, hasta los 15 inclusive, se utilizará la presentación pediátrica. Posteriormente, se debe emplear la presentación de adultos, para la que, además, está aprobada una pauta acelerada de cuatro dosis, a los 0, 7, 21-30 días y 12 meses.

3.7. Riesgo de transmisión vertical del VHB

A. Hijo de madre portadora del VHB (HBsAg positivo):

- Administrar 1.^a dosis de vacuna HB + IGHb im (0,5 ml) en diferente lugar anatómico (vaso externo contralateral) en las primeras 12 horas de vida.
- Completar pauta vacunal (cuatro dosis: 0, 2, 4 y 11 meses).
- Determinar HBsAg y anti-HBs a los 1-2 meses de la 4.^a dosis (12-13 meses de vida):

Figura 4. Algoritmo de actuación posvacunación según el riesgo de infección por virus hepatitis B



HBsAg: antígeno de superficie hepatitis B; **VHB:** virus de la hepatitis B; **IGHB:** inmunoglobulina específica frente a la hepatitis B. ^aRiesgo elevado de infección VHB: hemodiálisis, inmunodeprimidos, exposición accidental, contacto sexual, recién nacido cuya madre es HBsAg+. ^bDos opciones: a) dosis única de vacuna y repetir anti-HBs en 1-2 meses; si < 10 mUI/ml, completar pauta (0 y 5 meses); y b) tres dosis de vacuna HB (0, 1 y 6 meses).

Tabla 8. Pautas vacunación frente a virus de hepatitis B

Edad	Hijos de madres HBsAg ⁺	Lactante sano	Intervalo mínimo
Nacimiento	x ^a	-	
2 meses	x	x	4 semanas
4 meses	x	x	8 semanas
11 meses	x	x	8 semanas

^aVacuna monovalente.

- Si HBsAg negativo y anti-HBs ≥ 10 UI/l: protección. No requiere seguimiento.
- Si HBsAg negativo y anti-HBs < 10 UI/l: susceptible. Revacunar (tres dosis: 0, 1 y 6 meses) y control serológico 1-2 meses, o bien una sola dosis y serología 1-2 meses después.
- Si HBsAg positivo: infección.

B. Hijo de madre con serología VHB desconocida:

- Administrar 1.ª dosis de vacuna HB en las primeras 12 horas de vida y determinación urgente de serología materna (HBsAg).
- Si serología materna positiva (HBsAg positivo) o desconocida:
 - RN < 2 000 g: administrar IGHB im (0,5 ml) en las primeras 12 horas de vida y completar vacunación (cuatro dosis: 0, 2, 4 y 11 meses).
 - RN ≥ 2 000 g: administrar IGHB (0,5 ml) dentro de la 1.ª semana, preferentemente en los primeros tres días, y completar vacunación (cuatro dosis: 0, 2, 4 y 11 meses).

Control serológico posvacunal y seguimiento igual que en hijos de madre HBsAg positivo.

- Si serología materna negativa (HBsAg negativo): completar vacunación (cuatro dosis: 0, 2, 4 y 11 meses).

No se requiere control serológico posvacunal ni seguimiento^{8,15}.

C. Madre anti-HBc positivo, anti-HBs negativo, HBsAg negativo:

Se actuará de la misma manera que en el caso A.

En niños con riesgo de transmisión vertical del VHB se deben realizar controles a los seis meses y/o a los 12 meses, con determinación de HBsAg y anti-HBs. Si el niño es HBsAg negativo y anti-HBs positivo, no requiere más controles¹³.

3.7.1. Control de la posible toxicidad en recién nacido hijo de madre tratada durante el 3.º trimestre

Las gestantes con ADN-VHB > 200 000 UI/ml en el tercer trimestre del embarazo son candidatas a tratamiento antiviral con tenofovir para prevenir la infección del recién nacido.

A los 15 días de vida se recomienda realizar un control clínico y analítico (hemograma, función renal, hepática, amilasa, lipasa, creatina-fosfoquinasa [CPK])¹⁵.

3.7.2. Indicaciones respecto a la lactancia

La lactancia materna **no** está contraindicada en hijos de madre con HBsAg positivo^{8,15}.

3.8. Profilaxis postexposición al VHB

En la **Tabla 9** se muestran las indicaciones de profilaxis postexposición, en función del estado vacunal y HBsAg de la fuente de contacto.

4. HEPATITIS D

4.1. Epidemiología y transmisión

El VHD es un virus defectivo que solo puede replicarse en presencia del VHB (**Tabla 1**).

El VHD puede transmitirse vía perinatal (raro), sexual y parenteral. La infección puede ocurrir simultáneamente con una infección por VHB (coinfeción) o como sobreinfección en pacientes con hepatitis B crónica. La infectividad máxima ocurre antes del inicio de los síntomas. Posteriormente, la viremia cae rápidamente a niveles bajos o indetectables, pero la infectividad puede persistir incluso si el antígeno es indetectable.

Tabla 9. Profilaxis post-exposición frente a hepatitis B

Estado vacunal/respuesta a la vacuna (anti-HBs) del niño expuesto	HBsAg de la fuente de contacto	
	HBsAg+/desconocido	HBsAg-
No vacunado/no inmune	IGHB (1 dosis) + vacuna HB (3 dosis)	Vacuna HB (3 dosis)
Vacunado/protegido (anti-HBs \geq 10 mUI/ml)	No tratamiento	No tratamiento
Vacunado/no protegido (anti-HBs < 10 mUI/ml) tras pauta completa (3 dosis)	IGHB (1 dosis) + vacuna HB (3 dosis)	1 dosis de vacuna ^a
Vacunado no protegido (anti-HBs < 10 mUI/ml) tras 2 pautas completas (6 dosis)	IGHB (2 dosis)	No tratar
Vacunado con respuesta desconocida	1 dosis vacuna y cuantificar anti-HBs	No tratar

anti-HBs: antígeno de superficie frente a virus de hepatitis B; **IGHB:** inmunoglobulina específica frente a virus hepatitis B; **HB:** hepatitis B. ^aDeterminar anti-HBs en 1-2 meses; si < 10 mUI/ml, continuar vacunación (2 dosis restantes).

4.2. Clínica

En pacientes con coinfección VHB/VHD, la enfermedad suele ser aguda y autolimitada, con progresión a cirrosis en el 20% de los casos. La sobreinfección por VHD ocasiona una enfermedad aguda grave, con progresión a hepatitis crónica por VHD en el 90% de los casos, y el 70% desarrolla cirrosis, con mayor riesgo de HCC¹⁶. Aunque el VHD suprime la replicación del VHB, la progresión a la cirrosis es más rápida y su incidencia es tres veces mayor que en la infección por VHB aislado¹⁷. El FHA ocurre en el 1% de los pacientes con coinfección y en el 5% de los sobreinfectados¹⁸.

4.3. Diagnóstico

La infección se confirma por la presencia de ARN-VHD y anti-HD (**Figura 5**), junto con la serología del VHB. El ARN-VHD indica infección activa, aunque puede resultar falsamente negativo si se utilizan cebadores inadecuados debido a la variabilidad en la secuencia del genoma del VHD¹⁸. Así, en pacientes con ARN-VHD negativo y sospecha clínica de infección por VHD se debe solicitar IgM anti-HD (replicación activa). La presencia de IgM anti-HD con

HBsAg positivo indica coinfección o sobreinfección pasada o presente por VHB/VHD. La sobreinfección generalmente se confirma con anti-HD positivo e IgM anti-HBc negativo¹⁹.

4.4. Tratamiento y prevención

El tratamiento de la hepatitis B lleva a la resolución de la hepatitis D asociada. En la hepatitis D crónica, el único tratamiento aprobado es el pegIFN- α (180 mg/1,73 m² por semana durante \geq 48 semanas), pero la tasa de respuesta virológica sostenida (ARN-VHD negativo después de seis meses de suspender el tratamiento) es baja (25%)¹⁸.

La prevención consiste en la vacunación frente a la hepatitis B.

5. HEPATITIS C

5.1. Epidemiología y transmisión

Se pueden encontrar siete genotipos diferentes (1 al 7), siendo el genotipo 1 el más frecuente a nivel mundial y el 1b el más frecuente en Europa^{20,21}. El VHC presenta una alta variabilidad

genética (y antigénica), lo que dificulta el desarrollo de una vacuna^{21,22}.

En niños, la principal vía de transmisión es la vertical. El riesgo de transmisión al hijo es del 5,8% en madres ARN-VHC positivo y aumenta a 10,8% en coinfectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)²⁰. Factores que aumentan la probabilidad de transmisión son: carga viral materna elevada ($> 10^6$ copias/ml), parto > 4 horas, rotura de membranas > 6 horas, distocia, microtoma fetal, coinfección VIH, consumo de drogas y genotipo IL28B^{20,23}. El tipo de parto (vaginal o cesárea) no modifica el riesgo y la lactancia materna no está contraindicada.

En adolescentes, existe riesgo de transmisión por consumo de drogas por vía parenteral, tatuajes o vía sexual (sobre todo hombres con hombres).

5.2. Clínica

En niños, la hepatitis C aguda es generalmente asintomática, aunque pueden presentar letargia, fiebre, mialgia, elevación de transaminasas y leve hepatomegalia.

El 25-40% de los niños infectados por vía vertical son capaces de eliminar el virus en los cuatro primeros años de vida, un 6-12% durante la infancia y el resto desarrollará enfermedad crónica. La hepatitis C progresa más lentamente en niños que en adultos, por lo que es raro el desarrollo de cirrosis o HCC. Sin embargo, comorbilidades como neoplasias malignas, enfermedades hematológicas con sobrecarga de hierro, coinfecciones víricas (VIH y VHB), consumo de alcohol y obesidad aceleran el desarrollo de fibrosis²³.

Durante la fase crónica, también asintomática, puede haber hepatomegalia y elevación intermitente de transaminasas; son infrecuentes las manifestaciones extrahepáticas^{23,24}.

La hepatitis C puede asociarse a fenómenos autoinmunes. El rasgo más peculiar es la presencia de anti-LKM1 y su detección se asocia con mayor gravedad histológica²⁰.

5.3. Diagnóstico

El diagnóstico de infección por VHC se realiza mediante anti-HC y se confirma posteriormente con ARN-VHC (**Figura 5**). Las indicaciones de estudio de infección por VHC se resumen en la **Tabla 10**²⁴.

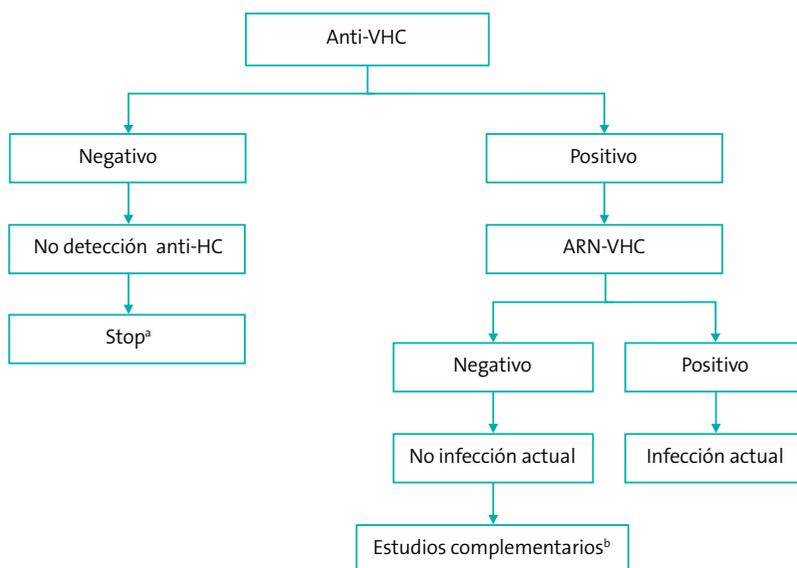
Los anti-HC indican infección, pero no aclaran si es aguda o crónica o si se ha resuelto. Aparecen alrededor de la tercera semana tras el contagio y pueden no detectarse durante este periodo ventana, o si el paciente está inmunodeprimido^{20,25}. El ARN-VHC se detecta en suero pocos días después del contagio, indica infección activa y su negativización representa la curación. Se considera infección crónica la positividad de ARN-VHC ≥ 3 años.

Los anticuerpos maternos transplacentarios pueden persistir en el lactante hasta los 18 meses, por lo que hasta entonces la infección solo puede confirmarse mediante ARN-VHC^{23,26} (**Figura 6**).

El estudio de la infección se debe completar con lo siguiente (**Tabla 11**)^{20,26}.

- Genotipo: útil para el diseño del tratamiento.
- Cuantificación de carga viral: no está relacionada con la gravedad o progresión de la

Figura 5. Algoritmo diagnóstico de la infección por virus hepatitis C



VHC: virus de la hepatitis C. ^aEn personas que podrían haber estado expuestas al VHC en los últimos seis meses, determinar ARN-VHC o realizar seguimiento de anti-VHC. En inmunocomprometidos, considerar determinar ARN-VHC. ^bPara diferenciar una infección pasada por VHC de un falso positivo anti-VHC, solicitar nuevamente anti-VHC. Repetir ARN-VHC si sospecha de exposición al VHC en los últimos seis meses o evidencia clínica de enfermedad por VHC. Fuente: CDC. *Testing for HCV infection: an update of guidance for clinicians and laboratories*. MMWR 2013;62(18).

Tabla 10. Indicaciones de realizar estudio de VHC con anti-VHC

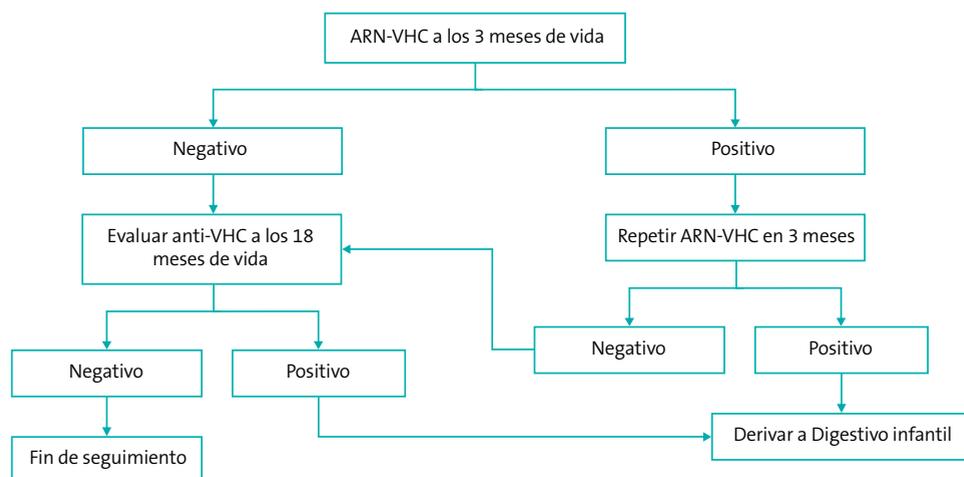
Hijos de madre con infección por VHC (tras los 18 meses de vida)
Exposición intrafamiliar
Procedencia de zonas con alta prevalencia de infección por VHC
Signos y/o síntomas de hepatitis
Adolescentes encarcelados
Realización de tatuajes o piercings en malas condiciones sanitarias
Consumo de drogas por vía parenteral
Infección por VIH, transaminasas elevadas sin explicación
Punción accidental o exposición de mucosas a sangre positiva para VHC
Abuso sexual

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; **VHC:** virus de la hepatitis C.

enfermedad. Útil para la evaluación antes y durante el tratamiento.

- Comorbilidades (manifestaciones extrahepáticas y trastornos autoinmunes) y coinfecciones (VIH o VHB). Es posible una reactivación del VHB con el tratamiento antiviral de acción directa (AAD).
- Si presenta manifestaciones infrecuentes (elevación de GGT o de AST/ALT > 100-150 U/l, trombopenia, hepatomegalia o esplenomegalia) se deben realizar ecografía, elastografía y biopsia hepática. La elastografía (FibroScan®) es una técnica no invasora para determinar el grado de fibrosis. La biopsia hepática se limita a pacientes con signos de

Figura 6. Algoritmo de actuación en hijo de madre ARN-VHC positivo



VHC: virus de la hepatitis C.

Tabla 11. Seguimiento de niños con infección por virus hepatitis C

	Inicialmente	Cada 6 meses	Anual
Exploración física, bioquímica hepática, hemograma, coagulación	x	x	
Genotipo	x		
ARN-VHC	x		x ^a
Serología de VIH, VHB	x		
Anti-LKM y gammaglobulinas	x		
Ecografía ^b y alfa-fetoproteína	x	x ^c	x

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VHC: virus de la hepatitis C; VHB: virus de la hepatitis B. ^aEn los primeros cuatro años de vida, para vigilar si curación espontánea o cronicidad. Previo tratamiento y para monitorizarlo. ^bSi manifestaciones infrecuentes. ^cSi cirrosis.

alarma (alteración ecográfica, trombopenia o elevación de GGT) y elastografía sugerente de fibrosis F2 o más²⁰.

ración) es la obtención de viremia negativa a las 12 semanas de finalizar el tratamiento con AAD.

5.4. Tratamiento

El objetivo del tratamiento es la curación definitiva de la infección para evitar la progresión de la enfermedad hepática y sus complicaciones. La definición de respuesta (cu-

Se recomienda iniciar tratamiento en todos los niños con infección crónica por VHC, evitando su demora en niños con fibrosis y cirrosis significativas, manifestaciones extrahepáticas y comorbilidades que aceleren la enfermedad hepática²⁷.

En las **Tablas 12** y **13** se resumen las combinaciones de AAD disponibles para niños y su indicación y duración en niños *naïve* y en niños con antecedente de tratamiento con pegIFN-ribavirina sin respuesta²⁰. La respuesta al tratamiento es del 98-100%. La curación de la infección no proporciona inmunidad a reinfecciones por VHC²⁷.

Tabla 12. Elección del tratamiento de la hepatitis C y duración

Genotipo	Combinación antiviral	Duración	
		Sin cirrosis	Con cirrosis
Naïve			
1a/b, 4, 5 y 6	SOF/LED	12 semanas	12 semanas
	GLE/PIB	8 semanas	12 semanas
2 y 3	GLE/PIB	8 semanas	12 semanas
Pangenómico	SOF/VEL	12 semanas	12 semanas ^a
No respondedores a pegIFN-ribavirina, igual a naïve excepto:			
3	GLE/PIB	16 semanas	16 semanas
5 y 6	GLE/PIB	12 semanas	12 semanas

SOF: sofosbuvir; **LED:** ledipasvir; **GLE:** glecaprevir; **PIB:** pibrentasvir; **VEL:** velpatasvir. ^aDoce semanas en combinación con ribavirina. Jara P *et al.*²⁰, Jhaveri R²⁶.

5.5. Prevención

No existe una vacuna eficaz para prevenir la infección; por tanto, las principales estrategias son la educación y el asesoramiento.

Los pacientes con infección por el VHC deben recibir las vacunas frente al VHA y VHB. Además, no deben compartir útiles de afeitado, cepillo dental, cortaúñas y otros objetos potencialmente contaminados con sangre. Deben evitar el consumo de alcohol, cannabis y fármacos hepatotóxicos y la obesidad para minimizar la progresión de enfermedad hepática, así como comportamientos de alto riesgo, como compartir agujas y la actividad sexual con múltiples parejas²⁰.

6. HEPATITIS E

6.1. Epidemiología y transmisión

Se han aislado cuatro genotipos del VHE que infectan al hombre (**Tabla 14**). Los genotipos 1 y 2 son responsables de casos endémicos y

Tabla 13. Productos y dosis diaria de combinaciones antivirales en niños

Presentación comercial	Dosis > 12 años	Dosis 6-11 años	Dosis 3-6 años
Harvoni® comp. recubiertos (SOF 400 mg/LED 90 mg)	SOF 400 mg/LED 90 mg	SOF 200 mg/LED 45 mg	< 17 kg: SOF 150 mg/LED 33,7 mg
Maviret® comp. (GLE 100 mg/ PIB 40 mg)	3 comp. GLE 300/PIB 120	20-30 kg: GLE 140/PIB 56 30-45 kg: GLE 175/PIB 70	12-20 kg: GLE 100/PIB 40 diario
Epclusa® comp. recubiertos SOF 400 mg/VEL 100 mg SOF 200 mg/VEL 50 mg	1 comp. SOF 400/VEL 100	17-30 kg: SOF 200/VEL 50	

SOF: sofosbuvir; **LED:** ledipasvir; **GLE:** glecaprevir; **PIB:** pibrentasvir; **VEL:** velpatasvir. Jara P *et al.*²⁰, Jhaveri R²⁶.

Tabla 14. Características epidemiológicas de los diferentes genotipos del virus hepatitis E

	Genotipo 1	Genotipo 2	Genotipo 3	Genotipo 4
Localización	África y Asia	México, Oeste África	Estados Unidos, Europa, Nueva Zelanda, Argentina	China, Taiwán, Japón
Transmisión	Agua contaminada Fecal-oral Persona-persona	Agua contaminada Fecal-oral	Comida contaminada	Comida contaminada
Grupos de riesgo	Adultos jóvenes	Adultos jóvenes	> 40 años Inmunodeprimidos	Adultos jóvenes
Huésped	Hombre, cerdo	Hombre	Hombre, otros mamíferos ^a , marisco	Hombre, cerdo, otros mamíferos ^a
Infección crónica	No	No	Si ^b	No
Presentación en brotes	Frecuente	Menos frecuente	Infrecuente	Infrecuente

^aJabalí, ciervo y, sobre todo, por ingesta de cerdo contaminado. ^bEn inmunodeprimidos.

brotes epidémicos en zonas en desarrollo y en viajeros tras volver de zonas endémicas, por el consumo de agua contaminada^{28,29}. Los genotipos 3 y 4 infectan a animales (cerdo, jabalí, ciervo) y los casos se relacionan con consumo de carne poco cocinada (zoonosis). Para evitarlo, se debe cocinar a una temperatura superior a 70 °C mantenida durante más de 20 minutos. Otros modos de transmisión menos frecuentes son la transfusión de hemoderivados, la transmisión vertical (en zonas endémicas) y la transmisión persona-persona³⁰.

La seroprevalencia se incrementa con la edad. Es inferior al 10% en niños menores de diez años y mayor en zonas en desarrollo (10-70%) con respecto a los países desarrollados (1-20%)³¹.

6.2. Clínica

En niños, la mayoría de infecciones son asintomáticas. En la hepatitis aguda sintomática (causada mayoritariamente por los genotipos 1 y 2) se definen dos fases³¹: a) prodrómica, preictérica (2-3 días), con fiebre, anorexia, vómitos,

dolor abdominal, diarrea o estreñimiento; y b) ictericia (10-14 días), con ictericia y, en ocasiones, hepatomegalia moderada. El 20% de los casos asocia colestasis³⁰. En ambas fases se detecta elevación de transaminasas, que se normalizan junto con la resolución de la sintomatología en 4-6 semanas²⁹.

La hepatitis E puede evolucionar a FHA (0,5-4%), especialmente en pacientes con enfermedad hepática crónica preexistente y en embarazadas, sobre todo en el tercer trimestre, con una morbilidad y mortalidad de hasta el 25%³¹.

Los genotipos 3 y 4 pueden producir hepatitis crónica (ARN-VHE positivo > 3 meses) sobre todo en trasplantados de órgano sólido o hematopoyético, niños con tratamiento inmunosupresor o infectados por VIH. Estos pacientes presentan también elevación de transaminasas durante más de seis meses³¹.

Los pacientes infectados por el genotipo 3 pueden desarrollar manifestaciones extrahepáticas, principalmente neurológicas (Guillain-Barré y

neuritis braquial). Con menos frecuencia se han descrito manifestaciones renales (glomerulonefritis membranoproliferativa o membranosa o síndrome nefrótico), hematológicas (trombocitopenia, anemia hemolítica) y pancreatitis^{28,30}.

6.3. Diagnóstico

El diagnóstico de hepatitis E es complicado ya que la mayoría de las veces la infección es asintomática y la sintomatología producida es inespecífica. Ante un paciente inmunodeprimido con elevación de transaminasas de causa desconocida, se debe pensar en VHE²⁸. En la **Tabla 15** se muestran las indicaciones para realizar estudio de hepatitis E¹¹.

En la forma aguda de la enfermedad se puede detectar ARN en heces desde una semana antes hasta 52 días después del inicio de la clínica (en pacientes inmunodeprimidos, hasta dos años después) (**Figura 7**). Las IgM e IgG anti-HE se detectan de tres días a siete días después del

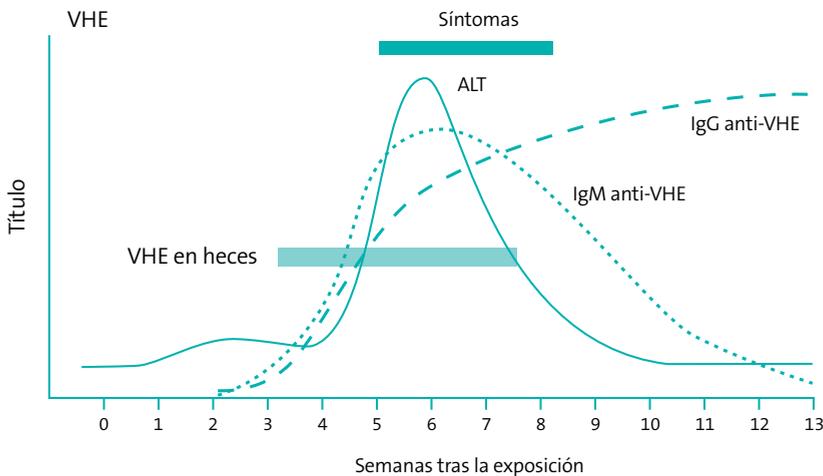
Tabla 15. Indicaciones de estudio de hepatitis E

Immunocompetentes	Todos los casos de niños con hepatitis
	Sospecha de daño hepático inducido por fármacos
	Enfermedad crónica hepática descompensada ^a
	Síndrome de Guillain-Barré ^a
	Neuralgia amiotrófica
	Encefalitis ^a
	Pacientes con alteración neurológica y elevación de ALT ^b
Immunodeprimidos	Todo lo anterior
	Elevación de ALT persistente ^c

ALT: alanina aminotransferasa. ^aAl inicio de la enfermedad, independientemente de la cifra de ALT. ^bAl inicio de la enfermedad, si ALT elevada. ^cSi ALT elevada en más de una ocasión.

inicio de la clínica. El ARN dejará de detectarse a las seis semanas, pero las IgM anti-HE persistirán en un tercio de los pacientes y la IgG anti-HE, en todos los pacientes²⁸.

Figura 7. Evolución de la infección por virus de la hepatitis E



VHE: virus de la hepatitis E; **ALT:** alanina aminotransferasa; **IgG:** inmunoglobulina G; **IgM:** inmunoglobulina M. Fuente: Centers for Disease Control and Prevention, www.cdc.gov/hepatitis/index.htm. Graphic 81261 version 2.0.

El estudio diagnóstico es diferente si el paciente es inmunocompetente o inmunodeprimido²⁸ (Figura 8).

6.4. Tratamiento

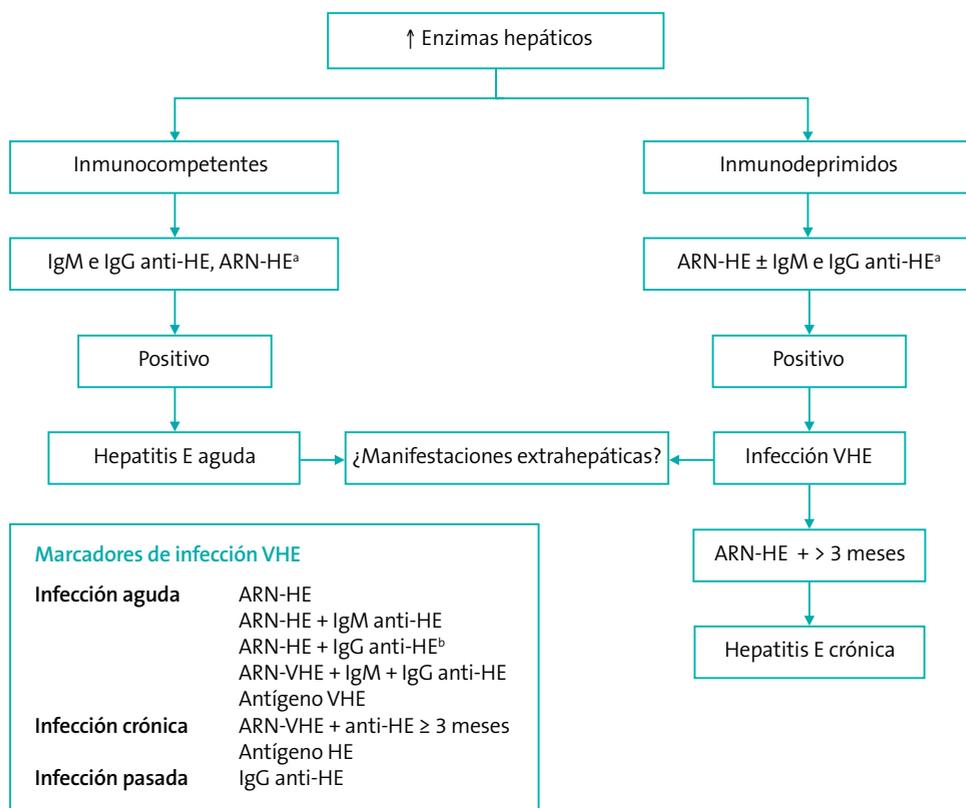
La mayoría de las infecciones por VHE son autolimitadas y los niños sanos no precisan tratamiento específico, aparte de las medidas de soporte.

La rivabirina es el tratamiento de elección en pacientes con riesgo de desarrollar FHA (como

los niños con hepatopatía crónica) o que lo desarrollen, ya que se ha visto que puede evitar la necesidad de trasplante al permitir una recuperación completa²⁸. Se deben vigilar los efectos secundarios como la anemia y la alteración de la función renal.

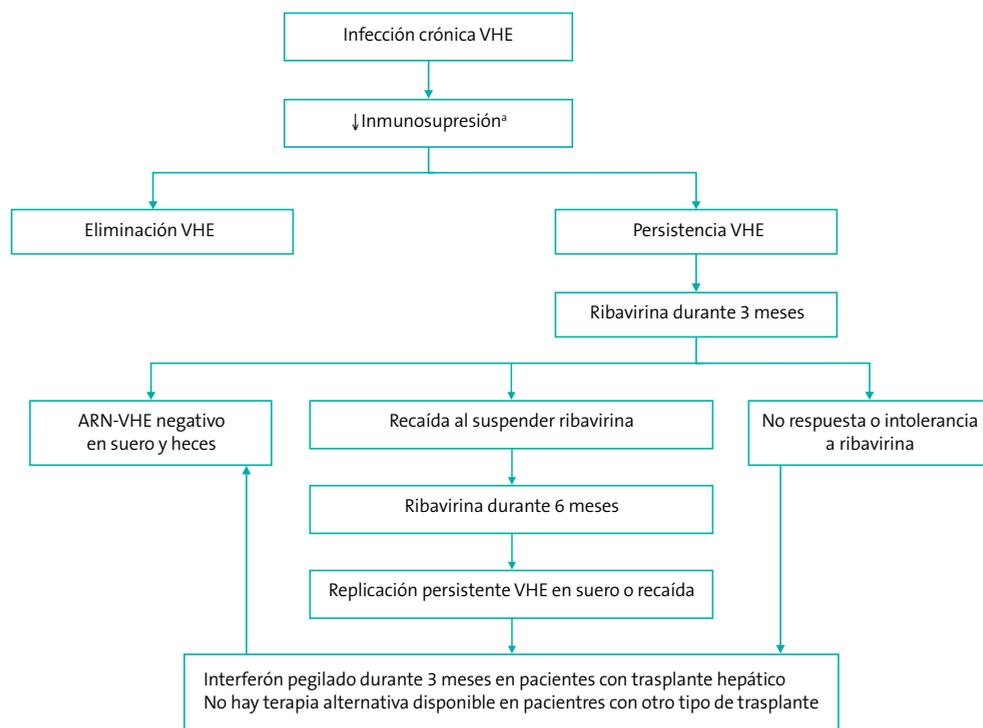
En pacientes inmunodeprimidos se recomienda disminuir la inmunosupresión en lo posible (Figura 9). Si a pesar de ello pasan tres meses y persiste la viremia o no es posible disminuir la inmunosupresión, se recomienda iniciar rivabi-

Figura 8. Algoritmo de estudio de la hepatitis E



VHE: virus de la hepatitis E; ALT: alanina aminotransferasa; IgM: inmunoglobulina M; IgG: inmunoglobulina G. *Se solicita a la vez PCR y serología, ya que una PCR negativa no excluye infección aguda; la serología a veces es negativa en pacientes inmunodeprimidos con infección crónica. ^bReinfección: IgM anti-VHE, IgG y ARN positivo.

Figura 9. Algoritmo de tratamiento de la hepatitis E crónica



VHE: virus de la hepatitis E. ^aConsigue la eliminación del virus de la hepatitis E en aproximadamente el 30% de los pacientes.

rina (15 mg/kg/día) durante tres meses. Se debe determinar ARN-VHE en suero y heces de forma mensual hasta tres meses después de finalizar el tratamiento. Si no se consigue eliminar el virus en suero o heces, puede ser necesario prolongar el tratamiento²⁸. La persistencia del ARN-VHE en heces tras finalizar el tratamiento se asocia con recaída, incluso sin detectarse en suero¹.

6.5. Prevención

Se basa en medidas higiénicas-sanitarias. Los viajeros a zonas endémicas deben evitar beber agua no embotellada, consumir ali-

mentos de vendedores ambulantes, mariscos crudos o poco cocidos y productos cárnicos o de cerdo.

En China está comercializada una vacuna frente a la hepatitis E, pero no se ha autorizado en otros países.

AGRADECIMIENTOS

Las autoras agradecen a la Dra. Begoña Polo Miquel, de la Unidad de Gastroenterología y Hepatología Pediátrica del Hospital La Fe, por su revisión crítica de este protocolo.

BIBLIOGRAFÍA

1. De la Vega Bueno A, Lledín Barbancho MD. Hepatitis víricas. *Pediatr Integral*. 2020;XXIV:15-27.
2. Hepatitis A. En: Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP) [en línea] [consultado el 30 de enero de 2022]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/print/profesionales/enfermedades/hepatitis-a>.
3. Quirós-Tejera RE. Overview of hepatitis A virus infection in children. En: UpToDate [en línea] [consultado el 23 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>.
4. American Medical Association, American Nurses Association-American Nurses Foundation, Centers for Disease Control and Prevention, Center for Food Safety and Applied Nutrition. Diagnosis and management of foodborne illnesses: a primer for physicians and other health care professionals. *MMWR Recomm Rep*. 2004 Apr 16;53(RR-4):1-33. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15123984/>
5. Hepatitis A. En: Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP) [en línea] [consultado el 31 de enero de 2022]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-28>.
6. Feld J, Janssen HLA. Hepatitis B. En: Guía Mundial de la Organización Mundial de Gastroenterología; 2015 [en línea] [consultado el 20 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.world-gastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/hepatitis-b-spanish-2015.pdf>.
7. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, Siberry G, Chang MH, Thorne C, *et al*. Hepatitis B virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:466-76.
8. Hepatitis B. En: Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP) [en línea] [consultado el 14 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-29>.
9. Rodríguez M, Buti M, Esteban R, Lens S, Prieto M, Suárez E, *et al*. Consensus document of the Spanish Association for Study of the Liver on the treatment of hepatitis B virus infection (2020). *Gastroenterol Hepatol*. 2020;43:559-87.
10. Broderick A. Clinical manifestations and diagnosis of hepatitis B virus infection in children and adolescents. En: UpToDate [en línea] [consultado el 7 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-hepatitis-b-virus-infection-in-children-and-adolescents>.
11. European Association for the Study of the Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67:370-98.
12. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Harris A, Haber P, Ward JW, *et al*. Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep*. 2018;67:1-31.
13. Hierro L. Hepatitis crónica por virus de hepatitis B. En: Sociedad Española de Gastroenterología (ed.). *Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica*. 5.ª ed. Madrid: Ergon; 2021. pp. 424-32.
14. Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, Socha P, Vajro P, Lacailla F, *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;59:814-29.
15. Campins M, Frick MA, Soler P, Castillo F, Suy A, Buti M. Protocolo de prevención de la transmisión perinatal del virus de la hepatitis B. En: *Protocolos de infecciones de transmisión vertical y neonata-*

- les; 2017 [en línea] [consultado el 14 de febrero de 2022]. Disponible en: https://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/Protocolo%20VHB_0.pdf.
16. Chugh A, Maximos M, Perlman M, González-Peralta RP. Viral hepatitis in children: A through E. *Pediatr Ann.* 2016;45:e420-e6.
 17. Rizzetto M, Hamid S, Negro F. The changing context of hepatitis D. *J Hepatol.* 2021;74:1200-11.
 18. Xue MM, Glenn JS, Leung DH. Hepatitis D in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61:271-81.
 19. Nouredin M, Gish R. Hepatitis delta: epidemiology, diagnosis and management 36 years after discovery. *Curr Gastroenterol Rep.* 2014;16:365.
 20. Jara P. Hepatitis crónica C. En: Sociedad Española de Gastroenterología (ed.). Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. 5.ª ed. Madrid: Ergon; 2021. pp. 434-42.
 21. Baker RD, Baker SS. Hepatitis C in children in times of change. *Curr Opin Pediatr.* 2015;27:614-8.
 22. Slowik MK, Jhaveri R. Hepatitis B and C viruses in infants and young children. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2005;16:296-305.
 23. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, El-Sayed MH, Jonas MM, Thorne C, *et al.* Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4:477-87.
 24. Squires JE, Balistreri WF. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Hepatol Commun.* 2017;1:87-98.
 25. Umar M, Khan AG. Diagnóstico, tratamiento y prevención de la hepatitis C. En: Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología [en línea] [consultado el 20 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/hepatitis-c/hepatitis-c-spanish>.
 26. Jhaveri RJ. Hepatitis C virus infection in children. En: UpToDate [en línea] [consultado el 12 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-c-virus-infection-in-children>.
 27. Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A, Jahnell J, Debray D, Hadzic N, *et al.* Treatment of chronic hepatitis C virus infection in children: a position paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66:505-15.
 28. Fischler B, Baumann U, Dezsofi A, Hadzic N, Hierro L, Jahnell J, *et al.* Hepatitis E in children: a position paper by the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63:288-94.
 29. Lin S, Zhang YJ. Advances in hepatitis E virus biology and pathogenesis. *Viruses.* 2021;13(2):267.
 30. Belei O, Ancusa O, Mara A, Olariu L, Amaricai E, Folescu R, *et al.* Current paradigm of hepatitis E virus among pediatric and adult patients. *Front Pediatr.* 2021;9:721918.
 31. Goel A, Aggarwal R. Advances in hepatitis E - II: Epidemiology, clinical manifestations, treatment and prevention. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;10:1065-74.