

UNIVERSITAT DE BARCELONA

Facultat de Medicina

Departament d'Obstetrícia i Ginecologia, Pediatria, Radiologia i

Anatomia

**Història natural i factors pronòstics de la
infecció per transmissió vertical del virus de
l'hepatitis C;
efectes del tractament antiviral i
implicació de la co-infecció pel virus de la
immunodeficiència humana**

Tesi doctoral presentada per

Gemma Claret Teruel

per optar al grau de Doctora en Medicina i Cirurgia

Aquesta tesi ha estat dirigida per la Dra. Clàudia Fortuny Guasch i

pel Dr. Antoni Noguera Julian

Barcelona, 1 d'abril del 2009

*Dedico la meva tesi doctoral
al meu avi José
i a la meva iaia Amparo,
perque porto la seva fermesa
a les meves venes.*

AGRAIMENTS

A la Clàudia i al Ton, per la seva extraordinària capacitat de treball i perquè han confiat en mi des del primer dia.

Al Gabriel, perquè s'ho mereix tot.

Al meu pare, que va plantar la llavor de la ciència i a la meua mare, la dona més forta i valenta i la millor mare que he pogut tenir.

Al meu germà Joan, perquè l'estimo sense mesura.

A la Sílvia i a l'Eva, les meves amigues de l'ànima, perquè hi són sempre.

Al Servei de Pediatria, i en especial als meus companys i amics d'Urgències, perquè amb ells convisc i d'ells n'aprenc cada dia.

Als residents petits, perquè són l'ànima d'aquest hospital. I als residents grans, perquè la seva mirada crítica ens empeny a seguir millorant.

A la Cristina, a la Mamen i als companys de Laboratori per la seva paciència i dedicació. A la Victòria i als companys d'Anatomia Patològica per les seves aportacions en la revisió de les mostres. Al Javier Martín, a la Marisa Torres i a la Gemma Gelabert per la seva ajuda en la confecció d'aquesta tesi.

Al Professor Rafael Jiménez pels seus consells amables i a l'Anna Sáez perquè sense ella no hagués arribat al final.

A la Direcció Mèdica de l'Hospital Sant Joan de Déu, pel suport i la confiança que sempre m'han demostrat.

I sobretot als nens que conviuen amb el VHC i a les seves famílies.

A tots, moltes gràcies.

ÍNDEX

Pàgina

INTRODUCCIÓ

- Generalitats.....	3
o El virus de l'hepatitis C	
o Epidemiologia i mecanismes de transmissió de la infecció pel VHC	
o Diagnòstic de la infecció pel VHC en l'adult	
o Manifestacions clíniques i història natural de la infecció pel VHC	
- Transmissió vertical del VHC.....	16
o Diagnòstic en la gestant	
o Moment de la transmissió vertical del VHC	
o Taxa de transmissió vertical del VHC	
o Factors de risc per a la transmissió vertical del VHC	
- Infecció pel VHC en el nen.....	20
o Epidemiologia	
o Diagnòstic	
o Història natural	
- Tractament de la infecció pel VHC.....	24
o Tractament en l'adult	
o Tractament en el nen	
- Co-infecció VHC/VIH.....	35
o Virologia	
o Epidemiologia	
o Efecte del VIH en la història natural del VHC	
o Efecte del VHC en la història natural del VIH	
o Avaluació dels pacients co-infectats VHC/VIH	
o Tractament dels pacients co-infectats VHC/VIH	
o La co-infecció VHC/VIH en la infància	
HIPÒTESI I JUSTIFICACIÓ DEL TREBALL.....	45
OBJECTIUS.....	49

PACIENTS I MÈTODES

- Tipus d'estudi.....55
- Selecció de pacients.....55
- Definicions.....57
- Variables de l'estudi.....59
- Tècniques de laboratori.....60
- Anàlisi estadística.....61

RESULTATS

- Estudi 1. Transmissió vertical del VHC en el nostre medi.....65
- Estudi 2. Infecció pel VHC a l'edat pediàtrica.....68
 - o Cohort 1. Pacients infectats pel VHC per transmissió vertical
 - o Cohort 2. Pacients infectats pel VHC per transmissió parenteral
 - o Cohort 3. Pacients co-infectats VHC/VIH

DISCUSSIÓ

- Estudi 1. Transmissió vertical del VHC en el nostre medi.....105
- Estudi 2. Infecció pel VHC a l'edat pediàtrica.....109
 - o Cohort 1. Pacients infectats pel VHC per transmissió vertical
 - o Cohort 2. Pacients infectats pel VHC per transmissió parenteral
 - o Cohort 3. Pacients co-infectats VHC/VIH
- Limitacions de l'estudi.....128
- Estudis futurs.....129

CONCLUSIONS.....131

BIBLIOGRAFIA.....135

ÍNDIX DE TAULES

	Pàgina
Taula 1: <i>Classificacions histològiques de la infecció crònica pel VHC.</i>	15
Taula 2: <i>Característiques dels pacients en els que la indicació del tractament per a la infecció pel VHC està àmpliament acceptada.</i>	28
Taula 3: <i>Pacients en els que la indicació del tractament per a la infecció pel VHC pot ser considerada de forma individualitzada.</i>	28
Taula 4: <i>Característiques dels pacients en els quals el tractament per a la infecció pel VHC està contraindicat.</i>	29
Taula 5: <i>Característiques de la gestació, del part i dades neonatals dels pacients nascuts de mares infectades pel VHC inclosos en l'Estudi 1.</i>	65
Taula 6: <i>Característiques perinatals i detalls de l'evolució a llarg termini dels 4 pacients infectats pel VHC per transmissió vertical.</i>	67
Taula 7: <i>Característiques principals de la cohort de pacients pediàtrics infectats pel VHC en el moment de la inclusió en l'estudi.</i>	68
Taula 8: <i>Principals característiques dels pacients que han presentat algun signe o símptoma de la infecció pel VHC.</i>	70
Taula 9: <i>Característiques clíniques i analítiques diferencials entre els pacients que desenvolupen algun signe o símptoma de la infecció pel VHC respecte a aquells que romanen asimptomàtics i sense troballes a l'exploració.</i>	71
Taula 10: <i>Distribució dels genotips del VHC d'acord amb la via de transmissió.</i>	74
Taula 11: <i>Distribució de les troballes en l'anatomia patològica en les mostres dels 23 pacients en què es va obtenir mostra suficient en la primera biòpsia hepàtica.</i>	75
Taula 12: <i>Característiques dels 4 pacients que han experimentat una RVS amb el tractament amb interferó alfa en monoteràpia.</i>	78
Taula 13: <i>Anàlisi de les diferents variables clíniques i analítiques: diferències entre aquells pacients que assolixen una RVS i aquells que no.</i>	80

Taula 14: <i>Patrons evolutius clínico-analítics dels pacients en estudi: característiques principals.</i>	82
Taula 15: <i>Característiques dels pacients infectats pel VHC que han experimentat el clearance de la virèmia.</i>	82
Taula 16: <i>Principals característiques dels 8 pacients que segueixen un patró d'infecció crònica asimptomàtica.</i>	84
Taula 17: <i>Principals característiques dels pacients que segueixen un patró d'infecció crònica activa.</i>	85
Taula 18: <i>Anàlisi de la possibilitat d'evolucionar a clearance de la virèmia en relació a les diferents variables clíniques i analítiques.</i>	87
Taula 19: <i>Anàlisi dels patrons d'infecció crònica asimptomàtica i infecció crònica activa en relació a les diferents variables clíniques i analítiques.</i>	87
Taula 20: <i>Principals característiques maternes i del part de la cohort de pacients pediàtrics infectats pel VHC per transmissió vertical.</i>	88
Taula 21: <i>Característiques principals de la cohort de pacients pediàtrics infectats per transmissió vertical pel VHC en el moment de la inclusió en l'estudi.</i>	89
Taula 22: <i>Principals característiques dels pacients infectats per via parenteral a l'inici del seguiment.</i>	92
Taula 23: <i>Característiques principals dels pacients infectats pel VHC per transmissió parenteral que han rebut tractament amb interferó en monoteràpia.</i>	94
Taula 24: <i>Característiques principals dels pacients inclosos a l'estudi segons el seu mecanisme d'adquisició de la infecció.</i>	96
Taula 25: <i>Principals característiques dels pacients co-infectats pel VIH.</i>	99
Taula 26: <i>Principals característiques diferencials entre els pacients monoïnfectats per transmissió vertical i els pacients co-infectats.</i>	100
Taula 27: <i>Característiques principals dels estudis sobre la infecció pel VHC a la infància.</i>	110

ÍNDIX DE FIGURES

	Pàgina
Figura 1: Representació esquemàtica del genoma del VHC amb les proteïnes estructurals (C, E1 i E2) i no estructurals (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A i NS5B).	4
Figura 2: Algoritme de la història natural de la infecció pel VHC en el pacient adult.	9
Figura 3: Evolució dels paràmetres analítics i manifestacions clíniques en la primoinfecció pel VHC i evolució al clearance de la infecció.	9
Figura 4: Evolució dels paràmetres analítics i manifestacions clíniques en la primoinfecció pel VHC i evolució cap a la infecció crònica.	10
Figura 5: Inflamació portal i periportal focal sense fibrosi. Tinció Hematoxilina-Eosina.	13
Figura 6: Fibrosi en ponts. Tinció amb Tricròmic de Masson.	14
Figura 7: Cirrosi hepàtica amb àrees de fibrosi i formació de nòduls.	14
Figura 8: Algoritme de la història natural de la infecció pel VHC en el pacient pediàtric.	23
Figura 9: Algoritme diagnòstic-terapèutic de la infecció crònica pel VHC en el pacient adult.	27
Figura 10: Algoritme del maneig terapèutic del pacient amb hepatitis C crònica, genotips 1 i 4.	31
Figura 11: Algoritme del maneig terapèutic del pacient amb hepatitis C crònica, genotips 2 i 3.	32
Figura 12: Algoritme de seguiment dels fills de mares infectades pel VHC.	56
Figura 13: Algoritme de seguiment dels pacients infectats pel VHC.	57
Figura 14: Distribució dels pacients inclosos en l'estudi segons l'any de contagi de la infecció pel VHC.	69

Figura 15: Distribució dels pacients infectats pel VHC respecte al percentatge de determinacions d'ALT superiors a 40 UI/L i l'ALT màxima mitjana de cada grup, excloent els pacients que han experimentat el clearance de la infecció.	73
Figura 16: Distribució dels genotips del VHC en la població en estudi.	74
Figura 17: Representació gràfica de les determinacions d'ALT i de virèmia pel VHC en un pacient que ha aconseguit el clearance de la infecció amb el tractament amb interferó en monoteràpia durant 12 mesos.	79
Figura 18: Representació gràfica de les determinacions d'ALT i de virèmia pel VHC en un pacient que ha aconseguit el clearance espontani de la infecció pel VHC a l'edat de 2 anys.	83
Figura 19: Representació gràfica de les determinacions d'ALT i de virèmia pel VHC en un pacient amb infecció crònica asimptomàtica.	84
Figura 20: Evolució de les xifres d'ALT i la virèmia pel VHC d'un pacient amb infecció crònica activa.	85
Figura 21: Distribució dels genotips del VHC en els pacients infectats perinatalment.	90
Figura 22: Distribució dels genotips del VHC en els pacients infectats pel VHC per via parenteral.	93
Figura 23: Distribució dels genotips del VHC en els pacients co-infectats pel VIH.	98

ABREVIATURES

ADN	Àcid Desoxiribonucleïc
UDVP	Usuari de drogues per via parenteral
AFP	Alfa-fetoproteïna
ALT	Alanina Aminotransferasa
ARN	Àcid Ribonucleïc
AST	Aspartat Aminotransferasa
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
ELISA	<i>Enzyme Immunoassay</i>
IMC	Índex de Massa Corporal
kPa	Kilopascals
MU	Milions d'Unitats
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
PCR	Reacció en Cadena de la Polimerasa
RFT	Resposta al Final del Tractament
RIBA	<i>Recombinant Immunoblot</i>
RVP	Resposta Viroològica Precoç
RVR	Resposta Viroològica Ràpida
RVS	Resposta Viroològica Sostinguda
SIDA	Síndrome de la Immunodeficiència Adquirida
TARGA	Teràpia Antiretroviral de Gran Activitat
UI	Unitats Internacionals
VHA	Virus de l'Hepatitis A
VHB	Virus de l'Hepatitis B
VHC	Virus de l'Hepatitis C
VIH	Virus de la Immunodeficiència Humana

Introducció

INTRODUCCIÓ

1. GENERALITATS

1.1. El virus

D'ençà del descobriment dels VHA i VHB a finals de la dècada dels 60 i principis dels 70, es va constatar que hi havia un gran percentatge de pacients amb hepatitis causada per un agent desconegut i que es van anomenar com a hepatitis no-A no-B. El virus va ser finalment identificat l'any 1989 quan el seu genoma va ser clonat i se'l va anomenar VHC (*Choo et al, 1989*).

El VHC pertany a la família *Flaviviridae* i està format per una cadena senzilla d'ARN d'aproximadament 9500 nucleòtids envoltada per una nucleocàpside proteïca i una coberta lipídica que es forma a partir de la membrana cel·lular de l'hoste i on s'inserten dues glicoproteïnes (E1 i E2), codificades pel genoma viral.

La regió central del genoma viral codifica per una llarga poliproteïna d'uns 3000 aminoàcids que és processada per enzims virals i de l'hoste fins arribar a formar proteïnes estructurals, proteïnes no estructurals i enzims virals (*Major et al, 1997* i *Kato, 2001*), tal com es representa a la **Figura 1**.

A l'extrem 5' del genoma es localitzen els gens que codifiquen la síntesi de proteïnes estructurals (la proteïna de la nucleocàpside o core i les de l'embolcall), mentre que a l'extrem 3' es troben els gens que codifiquen la síntesi de proteïnes no estructurals, involucrades en la replicació viral. A més, a la regió 5' de l'ARN viral hi trobem un segment denominat 5' UTR, essencial per a la replicació viral donat que coordina la síntesi de les proteïnes. És una regió molt estable que molts tests diagnòstics utilitzen com a diana per a l'amplificació.

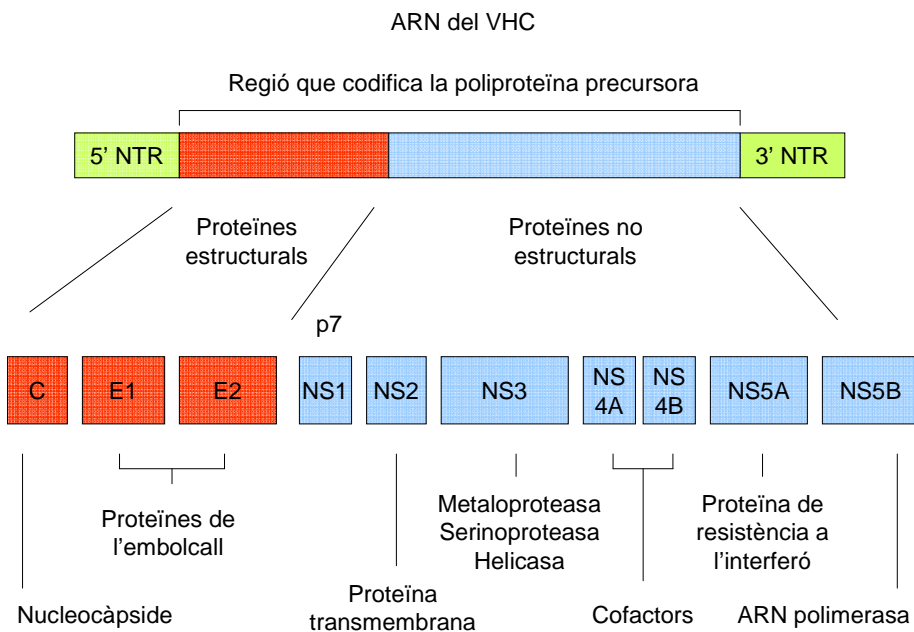


Figura 1: Representació esquemàtica del genoma del VHC amb les proteïnes estructurals (C, E1 i E2) i no estructurals (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A i NS5B).

La polimerasa del VHC no té la capacitat de corregir els errors que es produeixen durant la replicació viral. Tot i que molts d'aquests errors originen partícules virals no funcionals i incapaces de replicar-se, també generen virus viables que són responsables de la gran variabilitat que caracteritza al VHC. Aquesta variabilitat es concentra en certes regions del genoma viral, com la regió hipervariable (HVR 1) del gen E2, que codifica una proteïna de l'embolcall del virus. L'heterogeneïtat del VHC té una importància cabdal en la història natural de la infecció i en l'efectivitat dels tractaments, donat que permet al virus escapar dels mecanismes erradicadors del sistema immunitari de l'hoste, influeix en la resposta a la teràpia antiviral i dificulta l'elaboració d'una vacuna que impedeixi de manera eficaç el contagi pel VHC (González-Peralta *et al*, 1996).

Segons el grau de diversitat, definim les quasiespècies com aquelles soques virals en les que el grau d'homologia dels nucleòtids és superior al 98% i la variabilitat es concentra principalment a la regió HVR 1. En canvi, en els diferents genotips, l'homologia és menor al 70% i la variabilitat afecta també a regions relativament estables del genoma viral, com els nucleòtids de la regió

NS5 i els que codifiquen la glicoproteïna E1 i les proteïnes de la càpside viral (*Major et al, 1997*).

Estan descrits 6 genotips (1 a 6) i més de 80 subtipus del VHC, els més comuns dels quals són el 1a, 1b, 2a i 2b (*Simmonds et al, 2005*). La seva distribució és variable segons l'àrea geogràfica que considerem. Als Estats Units i a Europa el genotip 1 és el més freqüent i representa el 60-70% dels casos. A l'Àsia i al Japó predominen els genotips 2 i 3, mentre que el 4 és el més freqüent a l'Àfrica central.

1.2. Epidemiologia i transmissió de la infecció pel VHC

En els últims 20 anys la incidència de la infecció pel VHC ha disminuït de forma notable degut principalment a l'establiment de mesures per a evitar la transmissió a través de la transfusió d'hemoderivats i al descens de les infeccions en els individus UDVP. Tot i això, la infecció pel VHC és l'hepatopatia crònica més prevalent i la principal causa de transplantament hepàtic a Europa i als Estats Units (*Alter, 1997*).

A la població mundial s'estima que hi ha 240 milions d'infectats (taxa de prevalença entre el 0.5% i el 2%). La distribució mundial de la infecció pel VHC i els seus genotips és variable, i depèn de l'ús de drogues per via parenteral i de certs fenòmens culturals de risc per a l'adquisició de la infecció. A Espanya es calcula que hi ha un milió de persones infectades (taxa de prevalença entre l'1.5% i el 2%) i hi predomina el genotip 1b (90% dels casos en persones no infectades pel VIH).

La majoria dels individus infectats pel VHC han adquirit el virus mitjançant la injecció de drogues per via endovenosa o a través de transfusions d'hemoderivats. En l'actualitat, la principal conducta de risc per a la transmissió del VHC és **l'ús de drogues per via parenteral** (taxes de prevalença de la infecció en aquest grup de persones entre el 70% i el 90%). La gran eficiència d'aquesta via de transmissió s'evidencia per l'alta taxa de prevalença d'anticossos contra el virus que es detecta en individus que durant un curt

període de temps s'han injectat drogues per via parenteral i que és superior a la d'altres virus com el VHB o el VIH (*Garfein et al, 1996*).

Les **transfusions de sang i derivats** van ser en el passat una via important per la transmissió del virus, amb una taxa de prevalença de la infecció en alguns estudis superior al 10% en els individus receptors (*Alter et al, 1989*). Entre els pacients afectes d'hemofília que van rebre transfusions repetides, la taxa de prevalença de la infecció pel VHC arribà a ser de fins al 84-100% (*Troisi et al, 1993*). L'any 1991 es va establir l'obligatorietat de la detecció dels anticossos pel VHC en els hemoderivats disminuint el risc de forma notable. Amb la implementació, l'any 1999, de la tècnica de PCR per a la detecció de l'ARN viral, en l'actualitat el risc de contagi per aquesta via és inferior a 1 per cada 2.000.000 d'unitats de sang transfoses en aquells països on s'utilitza aquesta tècnica per al cribratge (*Pomper et al, 2003* i *Álvarez do Barrio, 2005*).

Així mateix, els **receptors d'òrgans** procedents de donants infectats pel VHC tenen també un alt risc d'adquirir la infecció, encara que el percentatge és variable segons els estudis (*Pereira et al, 1991*).

La taxa de prevalença de la infecció pel VHC entre el **personal sanitari** és similar a la de la població general (*Centers for Disease Control and Prevention, CDC, 1995*). Es calcula que el risc de transmissió de la malaltia en el treballador que accidentalment pateix una exposició percutània a sang d'un pacient infectat pel VHC és de l'1.8% (*Puro et al, 1995*). Aquest risc augmenta si la punxada accidental es produeix amb una agulla buida o amb una cànula, respecte a una agulla massissa, perquè les dues primeres són susceptibles de contenir sang del pacient al seu interior. No s'han descrit infeccions pel contacte de les mucoses o la pell íntegra amb la sang d'un infectat i només s'ha reportat un cas d'aparent transmissió a través de la conjuntiva (*Sartori et al, 1993*).

La **transmissió sexual** del virus no està demostrada. Un dels estudis més amplis va determinar que en les parelles d'individus infectats, amb qui havien mantingut relacions sexuals durant una mitjana de 16 anys, el risc d'adquirir la

infecció era del 4%. Però, donat que fins en el 40% d'aquest individus els genotips no eren concordants amb els de les seves parelles, es va concloure que la transmissió possiblement havia esdevingut per altres rutes (*Terrault et al, 2003*). Altres estudis calculen una taxa de transmissió del VHC en aquests individus del 0.1% anual, però no poden descartar que el contagi s'hagi produït a través del contacte sanguini percutani inadvertit mitjançant els utensilis per a la higiene diària (com el raspall de dents o la maquineta d'afaitar) (*Dienstang et al, 1997 i Zylberberg et al, 1999*). Per tant, en aquests individus, tot i que el risc és baix, és recomanable informar de la possibilitat de contagi i de les mesures preventives per a evitar-lo.

La **transmissió vertical**, com veurem àmpliament més endavant, es produeix en un 5% dels fills de mares infectades pel VHC. Els principals factors de risc demostrats per a la transmissió són: la co-infecció materna pel VIH, la càrrega viral del VHC durant l'últim trimestre de l'embaràs i l'ús de drogues per via parenteral. En l'actualitat no es disposa d'intervencions eficaces per a disminuir el risc de transmissió vertical del VHC.

Existeixen altres vies descrites de transmissió del virus, encara que amb una baixa incidència, com l'ús de material contaminat durant procediments com la colonoscòpia o l'escarificació, el *piercing*, el tatuatge corporal o el rasurat en barberies. Recentment s'ha descrit també que la prevalença de la infecció pel VHC en els consumidors de drogues que no s'administren per via intravenosa, com la cocaïna inhalada o el crack, és més alta que en la població general (*Scheinmann et al, 2007*). L'adquisició de la infecció estaria probablement relacionada amb el fet de compartir els estris necessaris per consumir la droga amb persones infectades.

1.3. Diagnòstic de la infecció pel VHC en l'adult

El diagnòstic de la infecció pel VHC es realitza mitjançant la detecció d'anticossos contra el VHC i la presència d'ARN viral en sèrum per tècniques de PCR. Els anticossos es poden determinar per ELISA o mitjançant la tècnica de RIBA. Ambdós tests detecten IgG. Amb l'aplicació dels dos tests s'assoleix

una sensibilitat del 95% i una especificitat del 97% en el diagnòstic (*American Academy of Pediatrics, 1998*). Les tècniques de determinació dels anticossos no diferencien els pacients en els que s'ha produït el *clearance* de la infecció d'aquells que pateixen una infecció crònica.

A la pràctica clínica, es realitza el cribratge de la infecció amb tècnica d'ELISA i s'utilitza el RIBA com a confirmació, mentre que per monitoritzar la virèmia durant el seguiment del pacient utilitzem tècniques de PCR quantitativa. Alguns autors prefereixen la confirmació d'un resultat serològic positiu amb una determinació qualitativa de PCR per al diagnòstic (*Strader et al, 2004*).

1.4. Manifestacions clíniques i història natural de la infecció pel VHC

La primoinfecció en l'adult sol ser subclínica o en forma d'hepatitis poc simptomàtica. El primer marcador de la infecció que apareix és l'ARN viral, detectable per tècniques de PCR en el sèrum del pacient entre 7 i 21 dies després de l'exposició en funció de l'inòcul. El temps mitjà d'aparició dels anticossos específics és de 50 dies i el enzims hepàtics s'eleva entre les 6 i les 12 setmanes posteriors al contagi. Menys del 25% dels pacients presentaran icterícia. Altres símptomes com l'astènia, les nàusees o el dolor a hipocondri dret són també poc freqüents (es presenten en un 10% dels pacients) i es solen resoldre en 2 a 12 setmanes. És aconsellable la recerca activa de la infecció en els individus en risc, donat que la primoinfecció passa desapercebuda en la majoria dels casos.

La infecció aguda evoluciona excepcionalment de forma fulminant, generalment en pacients prèviament afectes d'hepatitis crònica pel VHB.

En un 20% de casos el sistema immunitari de l'hoste és capaç de curar la infecció (*clearance* viral) durant els primers 6 mesos (**Figures 2 i 3**). Els pacients que presenten manifestacions clíniques tenen una major probabilitat de *clearance* espontani de la malaltia que aquells en què la primoinfecció roman silent (*Orland, 2001*).

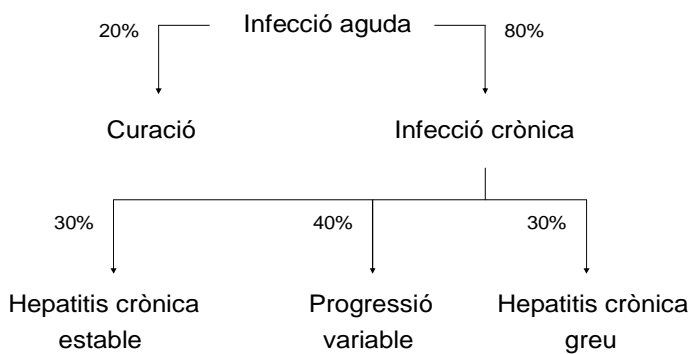


Figura 2: Algorisme de la història natural de la infecció pel VHC en el pacient adult.

Diversos factors s'han relacionat amb la curació espontània: la presència dels al·lels HLA-DRB1 i HLA-DQB1 (Alric *et al*, 1997 i Thursz *et al*, 1999), títols alts d'anticossos contra les proteïnes estructurals del virus (Ishii *et al*, 1998 i Kaplan *et al*, 2003), una resposta persistent específica dels CD4 contra el virus (Gerlach *et al*, 1999, Grakoui *et al*, 2003 i Aberle *et al* 2006) i els nivells baixos de virèmia durant la infecció aguda (Villano *et al*, 1999).

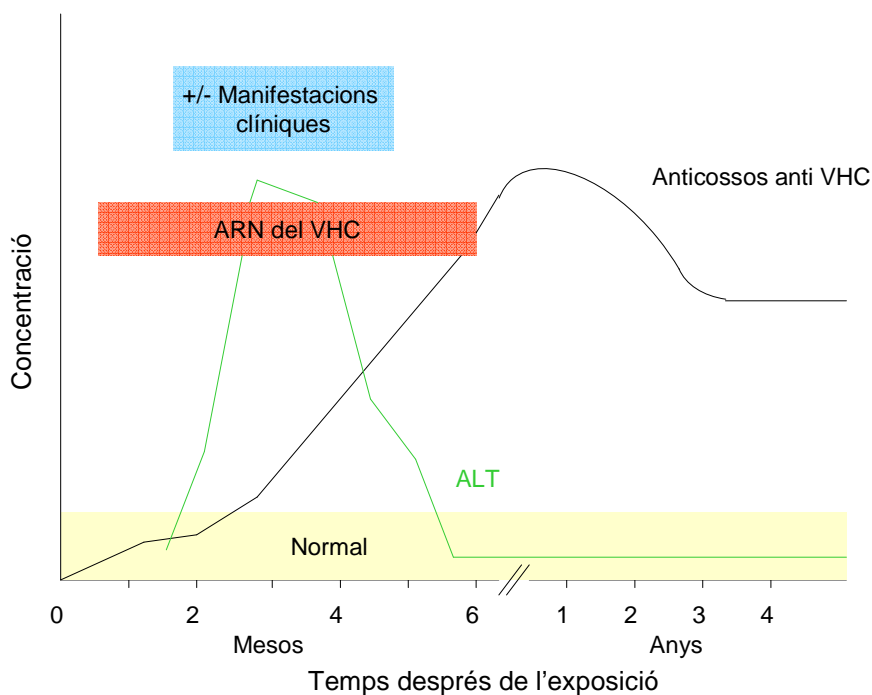


Figura 3: Evolució dels paràmetres analítics i manifestacions clíniques en la primoinfecció pel VHC i evolució al clearance de la infecció.

En la majoria dels casos (fins al 80% dels adults), però, la primoinfecció pel VHC esdevé una infecció crònica (**Figura 4**). El mecanisme responsable de què la infecció persisteixi amb tanta freqüència podria tenir relació amb la diversitat genètica del virus, que li permetria evadir el sistema immunitari de l'hoste (*González-Peralta et al, 1996*).

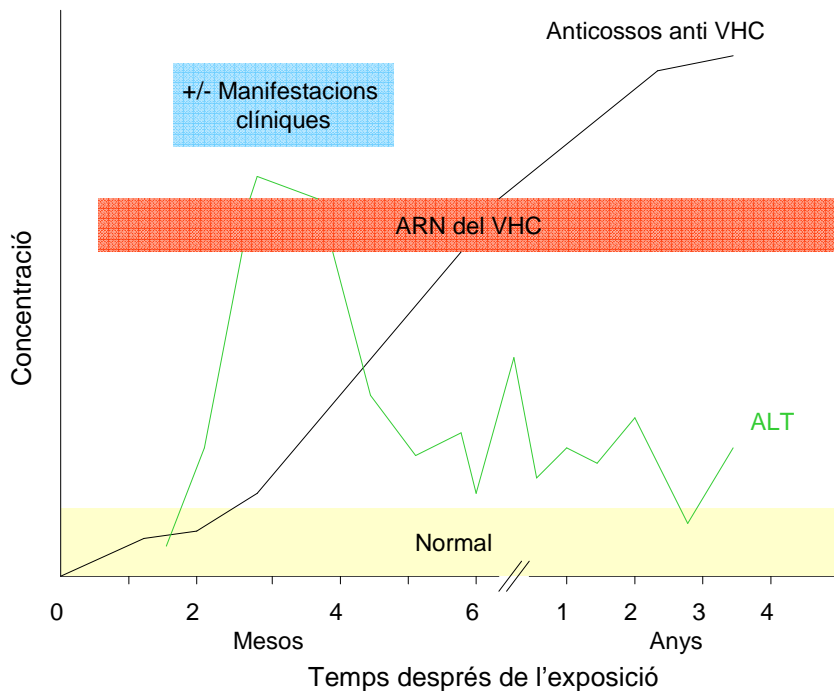


Figura 4: Evolució dels paràmetres analítics i manifestacions clíniques en la primoinfecció pel VHC i evolució cap a la infecció crònica.

La infecció crònica sol cursar de forma silent o amb símptomes inespecífics, el més freqüent dels quals és l'astènia. Altres manifestacions poden ser nàusees, anorèxia, miàlgies, artràlgies, debilitat o pèrdua de pes. Abans d'arribar a l'estadi de cirrosi, la presència de símptomes no es correlaciona amb les alteracions analítiques ni amb les troballes histològiques (*Merican et al, 1993*).

En l'avaluació del pacient infectat pel VHC cal interrogar sobre les conductes de risc per a la infecció, per a poder realitzar una estimació del temps d'evolució de la infecció, que ens serà útil a l'hora d'interpretar els resultats de la biòpsia hepàtica. Caldrà també indagar sobre l'ús actual de drogues per via parenteral i el consum d'alcohol, per a assegurar l'abstinència abans d'iniciar el tractament, ja que l'administració d'interferó ha estat

relacionada amb les recaigudes en el consum de drogues per via endovenosa i l'alcohol accelera la progressió de l'hepatopatia. Si iniciem el tractament amb interferó haurem de tenir en compte que pot desencadenar depressió i transtorn bipolar, sobretot en els pacients amb antecedents de patologia psiquiàtrica (*Zdilar et al, 2000*). A l'exploració física buscarem estigmes d'hepatopatia crònica com són la icterícia, les aranyes vasculars, l'eritema palmar, l'esplenomegàlia o les lesions cutànies en cap de medusa.

En l'anàlisi sanguínia ens caldrà determinar la virèmia i el genotip del VHC, la funció hepàtica i tiroïdal, el perfil lipídic, les proves de coagulació i l'exposició a altres possibles causes de dany hepàtic com el VHB, el VHA o l'hemocromatosi. L'ecografia hepàtica prèvia a la biòpsia ens servirà per a avaluar el tamany i la textura hepàtica i per a descartar lesions focals, sobretot en els pacients en estadi de cirrosi. En aquest subgrup de pacients és recomanable la determinació periòdica de l'AFP, com a marcador d'hepatocarcinoma, i la realització d'una endoscòpia per a investigar la presència de varius esofàgiques.

La biòpsia hepàtica és útil per tal de definir l'estadi de la malaltia i el seu pronòstic i per descartar altres causes d'hepatopatia. En l'actualitat s'estan desenvolupant marcadors no invasius del grau de fibrosi. El FibroScan (Echosens, Paris, França) és un dispositiu que emet un impuls mecànic, que aplicat a la superfície cutània inicia la propagació d'una ona elàstica, la velocitat de la qual es pot mesurar mitjançant ultrasons. La velocitat d'aquestes ones està determinada per la duresa dels teixits que atravessen. En el cas del fetge, la seva duresa es relaciona directament amb el grau de fibrosi. Aquest mètode és senzill, ràpid, no invasiu i sense complicacions. Es pot fer a la capçalera del pacient i no requereix ingrés. Aporta de forma immediata diverses medicions (en kPa) que, segons estudis recents, aconseguen una bona correlació amb les troballes de la biòpsia hepàtica i poden ser d'utilitat a la pràctica clínica (*De Ledingen et al, 2006* i *Talwalkar et al, 2007*).

Existeix una gran variabilitat en les xifres d'ALT dels pacients amb infecció crònica pel VHC. Fins un terç dels infectats mostren xifres d'ALT normals

(*Conry-Cantilena et al, 1996* i *Puoti, 2003*), i en la resta les trobarem elevades, però només en un 25% dels pacients els valors augmenten més del doble del valor normal.

La correlació entre els nivells d'ALT i les troballes histològiques és dèbil. Únicament en els casos excepcionals, amb xifres d'ALT més de 10 cops superiors a la normalitat, aquestes es correlacionen amb inflamació periportal i necrosi (*Haber et al, 1995* i *Puoti et al, 2003*). Tampoc s'ha establert una correlació entre els nivells d'ALT i la resposta al tractament amb interferó.

Sabem que la progressió de la malaltia es troba influenciada per diversos factors virals i de l'hoste, però possiblement hi ha elements encara no identificats, donat que fins i tot poblacions relativament homogènies evolucionen de forma diversa (*Kenny-Walsh et al, 1999*).

Entre els **factors de l'hoste** en destaquen:

- L'edat i el gènere. En els nens, el risc de progressió de la malaltia és menor mentre que en els adults que adquireixen la infecció després dels 40 anys d'edat, i en particular en els homes, la malaltia avança més ràpidament (*Vogt et al, 1999* i *Strader et al, 2004*).
- La producció de citoquines pro-fibròtiques. S'han relacionat certs polimorfismes genètics determinants de la producció d'aquestes citoquines amb el grau de progressió de la fibrosi (*Powell et al, 2000*).
- La raça. Les complicacions de l'hepatopatia crònica i especialment l'hepatocarcinoma són més freqüents al Japó. Es desconeix si aquestes diferències són atribuïbles només a particularitats de l'hoste o també a factors ambientals o del virus (*Di Bisceglie et al, 1997*).
- La co-infecció pel VIH accelera la progressió de l'hepatitis C crònica (*Soto et al, 1997* i *García-Samaniego et al, 1997*).
- La via d'adquisició del VHC. Els pacients que han adquirit la infecció a través d'una transfusió sanguínia semblen més exposats a l'avenç de la malaltia (*Gordon et al, 1998*), tot i que aquesta relació no ha estat confirmada en estudis posteriors (*Mendes et al, 2008*).

- Els pacients amb un alt IMC i esteatosi hepàtica semblen tenir un risc elevat de desenvolupar fibrosi (*Hourigan et al, 1999*).
- El consum diari de marihuana s'ha associat a una progressió més ràpida de la malaltia (*Hezode et al, 2005*).
- El consum d'alcohol, inclús en petites quantitats, augmenta la replicació viral i accelera el dany hepàtic, incrementant el risc de progressió a fibrosi (*Ostapowicz et al, 1998*).

Respecte als **factors virals** que influeixen en l'avenç de la malaltia, no sembla que la quantitat de l'inòcul inicial tingui una gran importància (*Alter et al, 1992*) i les dades que fan referència als diferents genotips són contradictòries. La infecció per més d'un genotip viral i la co-infecció pel VHB sí acceleren la progressió de la malaltia (*Sagnelli et al, 2002*).

El millor predictor de la progressió de la malaltia crònica és el grau d'inflamació i de fibrosi en la biòpsia hepàtica (*Yano et al, 1996*), de manera que en cas d'inflamació portal lleu sense fibrosi (**Figura 5**) el risc de progressió a cirrosi és de l'1.2% anual mentre que si apareix la fibrosi en ponts (**Figura 6**) gairebé tots els pacients desenvoluparan cirrosi en els següents 10 anys (**Figura 7**).

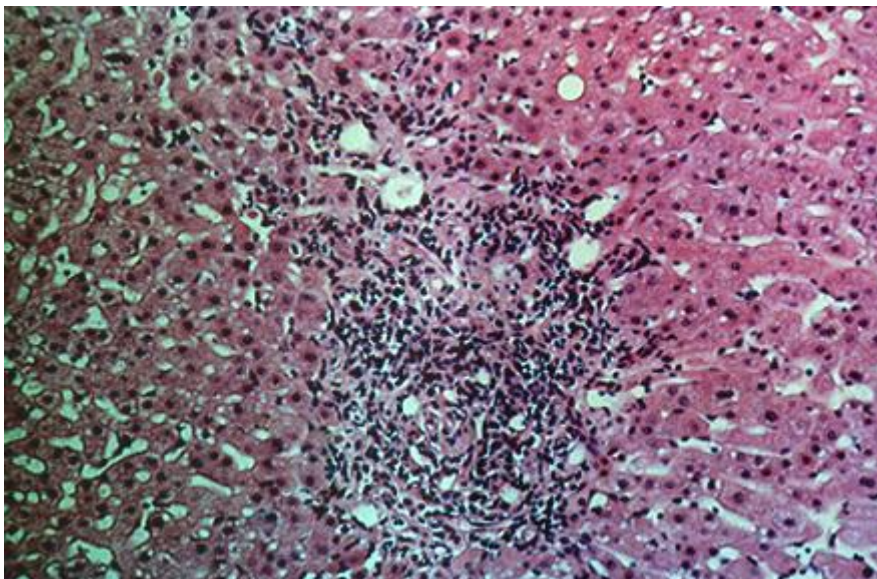


Figura 5: Inflamació portal i periportal focal sense fibrosi. Tinció Hematoxilina-Eosina.



Figura 6: Fibrosi en ponts. Tinció amb Tricròmic de Masson.

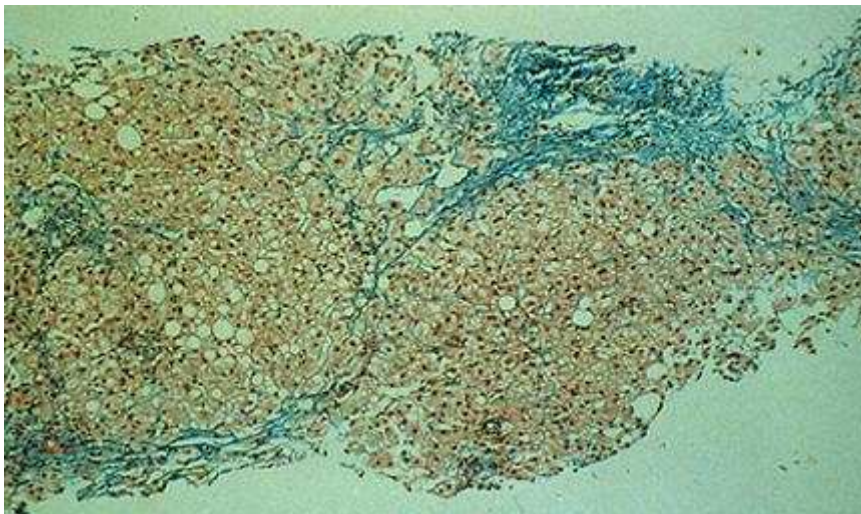


Figura 7: Cirrosi hepàtica amb àrees de fibrosi i formació de nòduls.

Existeixen diverses classificacions de les troballes histològiques. Les més utilitzades són la classificació Metavir i la d'Ishak, descrites a la **Taula 1**.

La biòpsia hepàtica és també un predictor de la resposta al tractament, que serà millor en aquells pacients amb graus lleus de fibrosi respecte als que presenten fibrosi en ponts. En els primers, pel baix risc de progressió de la malaltia, la indicació del tractament està discutida.

Taula 1: Classificacions histològiques de la infecció crònica pel VHC.

Estadiatge	Classificació Metavir (Bedossa et al, 1996)	Classificació Ishak (Ishak et al, 1995)
0	No fibrosi	No fibrosi
1	Fibrosi periportal	Fibrosi a algunes àrees portals, amb o sense septes curts
2	Septes portal-portal (> 1 septe)	Fibrosi a la majoria d'àrees portals, amb o sense septes curts
3	Septes portal-central	Fibrosi a la majoria d'àrees portals, amb ponts portal-portal ocasionals
4	Cirrosi	Fibrosi a la majoria d'àrees portals, amb ponts portal-portal o portal-central marcats
5		Ponts portal-portal o portal-central marcats i nòduls ocasionals (cirrosi incipient)
6		Cirrosi

Nombroses manifestacions extrahepàtiques han estat associades a la infecció crònica pel VHC: malalties hematològiques (crioglobulinèmia i limfomes), renals (glomerulonefritis membranoproliferativa), autoimmunes (tiroiditis i la presència d'autoanticossos), dermatològiques (porfíria cutània tarda i líquen pla) i la diabetes mellitus.

L'estudi de la història natural de la malaltia a llarg termini es veu dificultada pel poc temps que ha passat des del descobriment del virus i de marcadors fiables per al diagnòstic i seguiment de la infecció. Fins ara, per a subsanar aquest problema s'havien inclòs en diversos estudis pacients diagnosticats d'hepatitis no-A no-B preferentment postransfusional i controlats als grans hospitals. D'aquesta manera, possiblement s'havien seleccionat els pacients més greus i no s'havien tingut en compte pacients amb formes més lleus de la infecció (*Strader et al, 2004*). Estudis posteriors, realitzats de forma prospectiva, descriuen un risc de cirrosi, als 20 anys d'adquirir la infecció, d'entre el 7% i el 16%, menor al que clàssicament s'havia atribuït (35-55%) a la infecció crònica pel VHC (*NIH, 2002*).

Els pacients amb cirrosi tenen amb més freqüència símptomes i poden presentar hepatomegàlia (fins en el 68% segons algunes sèries) o esplenomegàlia. No hi ha cap signe, símptoma o troballa analítica que siguin

diagnòstics de cirrosi però en són troballes suggestives a l'analítica l'augment en les xifres de bilirrubina i el descens en les d'albumina i de plaquetes. Les xifres d'AFP poden estar discretament augmentades sense que això impliqui l'evolució a hepatocarcinoma, tot i que, en aquests casos, és aconsellable el seguiment estricte del pacient mitjançant tècniques d'imatge.

L'evolució a cirrosi en aquests pacients suposa un augment significatiu de la morbi-mortalitat ja que, tant les descompensacions hepàtiques com l'hepatocarcinoma s'esdevenen exclusivament en els pacients amb una histologia compatible amb cirrosi. L'ascites és la forma de presentació inicial més freqüent de descompensació hepàtica, seguida pel sagnat de varius esofàgiques, les malalties bacterianes greus, l'encefalopatia hepàtica i la icterícia (*Planas et al, 2004*). En els pacients amb hepatopatia crònica pel VHC l'aparició d'icterícia és un signe de malaltia avançada.

El risc d'hepatocarcinoma en els pacients amb cirrosi oscil·la entre el 0% i el 3% per any segons diversos estudis (*Fattovich et al, 1997*). La supervivència en els pacients amb cirrosi descompensada es situa al voltant del 50% als 5 anys (*Fattovich et al, 1997* i *Planas et al, 2004*).

2. TRANSMISSIÓ VERTICAL DEL VHC

D'ençà de l'aplicació sistemàtica de mètodes de cribratge per a la infecció pel VHC en productes hemoderivats l'any 1991, la transmissió vertical ha esdevingut pràcticament l'única via d'adquisició del VHC en l'edat pediàtrica (*Yeung et al, 2001* i *Roberts et al, 2002*). L'heterogeneïtat en la metodologia utilitzada, les grandàries mostrals i les diferents definicions d'infecció pel VHC per transmissió vertical en els estudis realitzats fins ara no permeten definir de forma fefaent ni la taxa de transmissió vertical pel VHC ni els factors de risc que s'hi associen (*Roberts et al, 2002*).

2.1. Diagnòstic en la gestant

En les gestants europees la taxa de prevalença de la infecció pel VHC és inferior al 2% (*Yeung et al, 2001, Roberts et al, 2002, Newell et al, 2002 i Claret et al, 2006*).

En l'actualitat, el cribratge universal de la infecció pel VHC en la gestant no és obligatori, ja que no es disposa d'intervencions eficaces per a disminuir el risc de transmissió vertical del VHC que el justifiquin. En la majoria de centres, la serologia pel VHC només es realitza en les gestants de risc: les infectades pel VIH, les que han consumit o consumeixen drogues per via parenteral, les que tenen o han tingut una parella que s'inclou en els supòsits anteriors, les que tenen un antecedent de transfusió de sang, altres hemoderivats o de transplantament previs a l'any 1992, les pacients en hemodiàlisi, les que han quedat embarassades per una fertilització *in vitro* de donant anònim, les que tenen un antecedent de tatuatge o *piercing* i aquelles en que les anàlisis demostren una elevació dels nivells d'ALT (*Newell et al, 2002*).

Tanmateix, en la majoria de dones infectades no es detecta cap d'aquests factors de risc. Això justificaria el cribratge universal en totes les gestants, que permetria un diagnòstic precoç i l'inici de mesures terapèutiques en els primers anys de la infecció. A banda, la tècnica diagnòstica inicial (serologia per ELISA) és barata i sensible (*Newell et al, 2002 i Muñoz-Almagro et al, 2002*).

2.2. Moment de la transmissió vertical del VHC

S'ha documentat la transmissió del VHC tant durant l'embaràs com en el part; es suposa que el risc és més alt durant el part per l'exposició a sang materna per part del fetus que es produeix (*Mok et al, 2005*). Tot i que s'ha aïllat el virus en la llet materna, les taxes de transmissió en lactants alimentats amb lactància materna i lactància artificial són similars, sempre que els murgons no presentin fisures (*Yeung et al, 2001 i Dal Molin et al, 2002*).

2.3. Taxa de transmissió vertical del VHC

A la literatura es descriu una taxa de transmissió vertical del VHC d'entre el 2.8% i el 7% a la població general, que augmenta considerablement en les gestants co-infectades pel VIH (fins al 15%) i en aquelles que presenten una virèmia elevada durant l'embaràs, especialment en el tercer trimestre (*Yeung et al, 2001, Roberts et al, 2002, Newell et al, 2002, Mok et al, 2005 i Claret et al, 2006*).

En la majoria d'estudis es defineix la infecció pel VHC per transmissió vertical com la persistència d'anticossos més enllà dels 18 mesos de vida i/o dues determinacions positives d'ARN viral en dues mostres sanguínies diferents. S'assumeix que la transmissió ha estat intraúter en aquells nens amb tècnica de la PCR positiva per a l'ARN viral durant els primers tres dies de vida; en contraposició, quan la PCR és negativa al néixer i es positivitza més tard, es considera que la transmissió s'ha esdevingut en el part (*Mok et al, 2005*).

2.4. Factors associats a la transmissió vertical del VHC

- Presència i títol matern d'ARN viral. Sembla que hi hauria una relació directament proporcional entre el títol matern d'ARN viral (còpies d'ARN del VHC/ml) i el risc de transmissió vertical del VHC, risc que augmentaria a mesura que s'acosta el part (els nivells de virèmia durant l'embaràs són molt oscil·lants). No s'ha pogut establir un llindar per sota del qual el risc disminueixi al nivell de les mares infectades que han negativitzat la virèmia (*Yeung et al, 2001 i Roberts et al, 2002*).
- Co-infecció pel VIH. La co-infecció pel VIH s'ha associat de forma consistent amb un major risc de transmissió vertical del VHC (*Yeung et al, 2001*). S'havia relacionat l'efecte immunosupressor de la infecció pel VIH amb virèmies del VHC més elevades (*Newell et al, 2002*), però si estandaritzem tenint en compte les xifres de virèmia materna el risc d'adquirir la infecció continua essent més elevat en els fills de les mares co-infectades (*Pappalardo, 2003*).

- El consum de drogues per via parenteral (durant la gestació o en el passat) s'ha associat, en alguns estudis, amb un augment del risc de transmissió vertical del VHC (*Yeung et al, 2001*).
- Tipus de part. En el passat es va associar el part vaginal amb un increment en el risc de transmissió vertical del VHC, probablement en relació a l'exposició del nadó a la sang materna durant el pas pel canal del part (*Lin et al, 1994*). Però això no ha estat confirmat en estudis posteriors que exclouen de l'anàlisi les mares co-infectades pel VIH. Actualment, en base als estudis observacionals dels que es disposa, no està indicada la cesària electiva en les mares infectades pel VHC no co-infectades pel VIH (*McIntyre et al, 2006*).
- Lactància materna. Tot i que s'ha detectat ARN del VHC en el calostre i en la llet materna de mares infectades pel VHC, la majoria amb virèmia positiva, els estudis dels que es disposa actualment no han demostrat que existeixi un risc més elevat de transmetre la infecció en aquestes mares (*Lin et al, 1995* i *Newell et al, 2002*). Tot i que s'han suggerit diverses explicacions per aquest fet, com que l'àcida gàstrica inactiva el virus o que els nivells d'ARN viral a la llet materna són baixos, alguns autors opinen que aquests estudis no tenen la qualitat suficient per detectar petites diferències. Tenint en compte l'evidència que existeix al respecte, l'Acadèmia Americana de Pediatria i la majoria d'autors donen suport a la lactància materna en aquestes mares (*Committee on Infectious Diseases, AAP, 1998, Bhola et al, 2007, Resti et al, 2003* i *AAP, 2006*). Mentre que d'altres opinen que cal decidir en funció de la virèmia materna, evitant la lactància materna en mares amb primoinfecció activa durant el postpart o xifres altes de virèmia (*Kumar et al, 1998, Roberts et al, 2002* i *Newell et al, 2002*).
- Genotip. No s'ha trobat una associació consistent entre el genotip del VHC i el risc de transmissió vertical (*Yeung et al, 2001*).

- Altres factors de risc. Existeixen resultats contradictoris respecte al risc associat a l'ús de procediments invasius durant la gestació i el part (amniocentesi o determinació del pH de calota) (*Minola et al, 2001*). Fins ara, no existeix evidència científica suficient per a poder establir recomanacions fermes al respecte. Tampoc s'ha pogut establir la importància que pot tenir el temps de treball de part o de ruptura de membranes en la transmissió vertical del VHC (*Yeung et al, 2001* i *Roberts et al, 2002*).

3. INFECCIÓ PEL VHC EN EL NEN

3.1. Epidemiologia

Les estimacions de la taxa de prevalença de la infecció pel VHC a l'edat pediàtrica es situen entre el 0.1% i el 0.4% en els països desenvolupats (*Muñoz-Almagro et al, 2002* i *AAP, 1998*). Entre els adolescents amb malalties com la talassèmia o l'hemofília que van rebre transfusions sanguínies repetides abans de la implementació del cribratge universal, la prevalença de la infecció pel VHC és molt més elevada, entre el 50% i el 95%, probablement en relació proporcional a la quantitat d'unitats de sang transfoses (*Resti et al, 1992* i *Jonas et al, 1992*).

3.2. Diagnòstic

En el seguiment dels fills de mares infectades pel VHC, durant els primers 18 mesos de vida s'utilitzen tests virològics específics, en aquest cas la tècnica de PCR, ja que la presència d'anticossos es deu al pas transplacentari d'Ig-G maternes i la seva detecció no indica la infecció del nadó. Si durant el seguiment les determinacions de PCR per al VHC són negatives cal comprovar la negativització de la serologia per a descartar la infecció en el nen, que es sol produir cap als 12 mesos de vida (*England et al, 2005* i *Claret et al, 2006*).

Per a diagnosticar la infecció en el fill de mare infectada pel VHC calen dos resultats de PCR positives en dues mostres diferents o la persistència de la

serologia positiva més enllà dels 18 mesos de vida. El diagnòstic de la infecció pel VHC en els nens a partir dels 18 mesos de vida es realitza de la mateixa manera que en l'adult.

Es desconeix l'estratègia òptima per a identificar els nens i adolescents amb infecció crònica pel VHC que no han estat seguits des del naixement. Alguns autors suggereixen que seria útil el cribratge de la malaltia en certs grups de risc, com els fills de mares infectades o UDVP, els que van rebre transfusions de sang o hemoderivats abans de l'any 1991 o aquells nens que van estar ingressats en unitats de cures intensives neonatals abans de l'any 1991, ja que s'ha evidenciat que només el 50% dels pares tenia constància de què durant la seva estada els nens havien rebut transfusions (*Cagle et al, 2007*).

3.3. Història natural

A la infància la malaltia es comporta en certs aspectes de manera diferent a com ho fa en l'adult. En primer lloc la progressió de la malaltia sembla estar relacionada amb l'edat d'adquisició de la infecció, de manera que en els nens infectats per transmissió vertical la progressió és més lenta i abans dels 30 anys rarament observarem estadiatges finals de l'hepatopatia o l'hepatocarcinoma (*European Paediatric HCV Virus Network, 2005*).

D'altra banda, s'ha constatat que en els nens la taxa de curació espontània (*clearence*) de la infecció és més alta que en els adults, arribant a xifres entre el 19% i el 45% (*Vogt et al, 1999, Tovo et al, 2000, Resti et al, 2003* i *European Paediatric HCV Virus Network, 2005*). El *clearence* és menys probable en aquells pacients pediàtrics en els que la determinació de l'ARN viral mitjançant tècniques de PCR es manté positiva més enllà del primer any de vida i en aquells amb un alt percentatge de determinacions d'ARN viral positives durant el primer any de vida (*Matsuoka et al, 1994* i *European Paediatric HCV Virus Network, 2005*). En canvi, xifres elevades d'ALT durant el primer any de vida s'han associat a una major probabilitat de *clearence* de la infecció (*Resti et al, 2003*). Segons alguns autors, cal reconsiderar la definició d'infecció crònica en

la població pediàtrica ja que el *clearance* de la virèmia en aquests pacients es pot produir més enllà de 6 mesos després del moment d'adquisició de la infecció (*Jara et al, 2003*).

Mentre en els adults no està clar que el mecanisme de transmissió de la infecció influeixi en l'evolució de la malaltia, en els nens que adquireixen la infecció a través d'una transfusió sanguínia durant una cirurgia cardíaca el percentatge de *clearance* és més alt que en la resta (fins al 45% dels casos) i són poc freqüents les lesions histològiques greus. En canvi, en els pacients en els que la causa de la transfusió va ser una leucèmia, la taxa d'infecció crònica és alta (*Vogt et al, 1999* i *Arico et al, 1994*). En els nens talassèmics, la presència d'hepatopatia i cirrosi és freqüent donat que aquest grup de pacients està també exposat a l'hemocromatosi (*Resti et al, 1992*). Altres factors que influeixen en la progressió de la malaltia en la infància són, com en l'adult, la immunosupressió (pel VIH o per altres causes), la ingesta d'alcohol i l'obesitat.

En un estudi multicèntric que inclou a 104 nens infectats pel VHC per transmissió vertical, els nens infectats presenten un desenvolupament somàtic i neuropsicològic adequat i no solen manifestar simptomatologia clínica (*Tovo et al, 2000*). En un estudi posterior, que inclou 1203 pacients, es confirma que la infecció pel VHC no influeix en el creixement postnatal i tampoc no s'observa un retard en el creixement intrauterí (*European Paediatric HCV Virus Network, 2005*). Es descriu la presència d'hepatomegàlia fins en el 10% dels nens infectats (*Matsuoka et al, 1994* i *European Paediatric HCV Virus Network, 2005*). Mentre que en els adults la presència de clínica abans d'arribar a l'estadi de cirrosi no es relaciona amb les troballes analítiques, en la població pediàtrica infectada pel VHC s'ha associat de forma estadísticament significativa la presència d'hepatomegàlia amb un percentatge més alt de determinacions d'ALT elevades (*European Paediatric HCV Virus Network, 2005*). El mateix estudi, que inclou 240 nens infectats pel VHC per transmissió vertical, descriu una elevació de les xifres d'ALT durant els primers 2 anys de vida, que disminueixen posteriorment. Tal i com s'ha constatat en els pacients adults, existeix també un percentatge de pacients pediàtrics infectats pel VHC, que en aquest estudi és del 25%, que mostren xifres d'ALT normals (inferiors a 40

UI/L) en totes les ocasions en què aquesta es determina (*European Paediatric HCV Virus Network, 2005*).

Respecte a l'evolució natural de la infecció en els pacients pediàtrics infectats pel VHC es descriuen tres patrons (**Figura 8**). En aproximadament un 30% dels pacients la virèmia es manté positiva, amb nivells oscil·lants, les xifres d'ALT sovint es troben elevades i en alguns casos es constata hepatomegàlia. És el que s'anomena **hepatitis crònica**. Quan la virèmia es detecta de forma intermitent i les xifres d'ALT es troben dins els límits de la normalitat es tracta d'una **infecció asimptomàtica**. I finalment, un 20% dels pacients aconseguix el **clearence de la infecció**, entesa com a negativitat de les dues darreres determinacions d'ARN viral en un pacient que presenta xifres normals d'ALT i que es troba asimptomàtic (*European Paediatric HCV Virus Network, 2005*). Es desconeixen els factors que influeixen en l'evolució cap a cadascun d'aquests patrons.

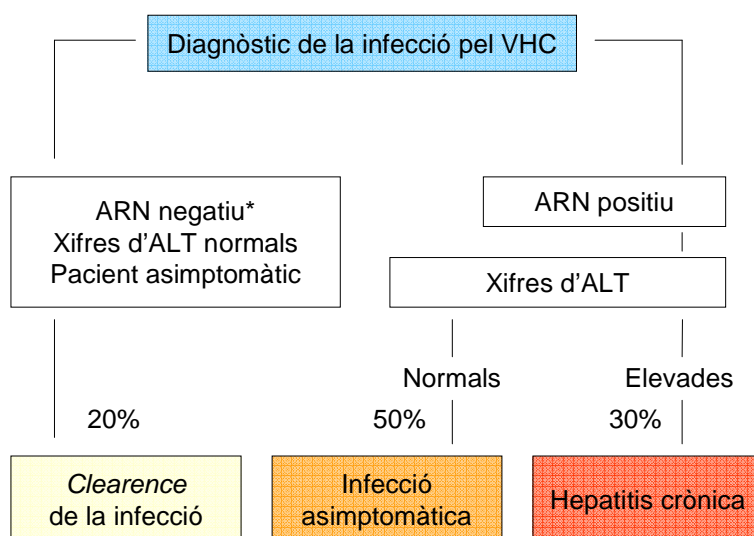


Figura 8: Algoritme de la història natural de la infecció pel VHC en el pacient pediàtric.
*en les dues últimes determinacions en dues mostres sanguínies diferents.

Molt pocs estudis en població pediàtrica han determinat el genotip viral dels nens infectats. Segons les dades de les que disposem actualment, en els nens infectats per transmissió vertical hi predomina el genotip 1 i sembla existir un percentatge en augment d'infeccions pels genotips 3 i 4 (*Resti et al, 2003, European Paediatric HCV Virus Network, 2005 i Bortolotti et al, 2007*).

En la majoria de les biòpsies hepàtiques realitzades a pacients pediàtrics amb hepatitis crònica, s'ha identificat hepatitis crònica amb canvis mínims, i la majoria d'autors suggereixen que la progressió de la malaltia en els nens infectats pel VHC és més lenta que en els adults (*Iorio et al, 2007*). Tanmateix, fins a un 20% dels pacients poden presentar activitat inflamatòria elevada i s'han descrit casos de cirrosi a l'edat pediàtrica (*Guido et al, 1998, Badizadegan et al, 1998 i Goodman et al, 2008*). Diversos estudis han demostrat que existeix una relació entre la durada de la infecció i el grau d'inflamació (*Guido et al, 1998, Badizadegan et al, 1998 i Goodman et al, 2008*). La inflamació i l'obesitat són factors predisponents a fibrosi de manera que, en els pacients amb hepatitis C, el risc de dany hepàtic va en augment a mesura que augmenta l'edat i s'afegeixen altres co-morbilitats (*Goodman et al, 2008*).

Desconeixem encara si els pacients pediàtrics poden desenvolupar una insuficiència hepàtica progressiva o un carcinoma hepatocel·lular amb el pas del anys. Igualment, no tenim dades de l'efecte que la infecció precoç pel VHC pot causar en el sistema immunitari immadur del nen, ni si això el pot predisposar a desenvolupar patologies de tipus autoimmune o neoplàssic (*Newell et al, 2002*).

4. TRACTAMENT DE LA INFECCIÓ PEL VHC

4.1. Tractament en l'adult

Els objectius del tractament de la infecció pel VHC són disminuir el nivells d'ALT, negativitzar la virèmia i aturar o revertir el grau d'afectació histològica del fetge. La resposta al tractament es mesura principalment prenent com a referència els canvis en el nivell de l'ARN viral en sèrum, que s'expressen en valors absoluts o en logaritme en base 10 del valor absolut (per exemple, el logaritme en base 10 de 100000 UI/mL és 5). D'aquesta manera definim (*Strader et al, 2004*):

- Resposta virològica ràpida (RVR): absència d'ARN viral detectable mitjançant PCR 4 setmanes després d'iniciar el tractament (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2006*).
- Resposta virològica precoç (RVP): disminució en dos logaritmes o més de les xifres d'ARN viral respecte al nivell basal o absència d'ARN viral a les 12 setmanes d'iniciar el tractament.
- Resposta al final del tractament (RFT): absència d'ARN detectable a la fi del tractament.
- Resposta virològica sostinguda (RVS): absència d'ARN viral en sèrum 6 mesos després de finalitzar el tractament. Si s'assoleix la RVS la infecció es considera erradicada. S'ha observat una milloria en la histologia hepàtica, amb disminució de la fibrosi, en els pacients amb hepatitis C crònica que assolixen la RVS amb el tractament combinat amb interferó pegil·lat i ribavirina (*Poynard et al, 2002*).
- Pacients no responents: són els pacients en els quals l'ARN viral es manté estable malgrat l'administració del tractament.
- Pacients parcialment responents: són aquells en els que l'ARN viral disminueix amb el tractament, inclús més de dos logaritmes, però no esdevé mai indetectable.
- Recaiguda: absència d'ARN viral durant el tractament, que reapareix en finalitzar la teràpia.

Fins fa pocs anys, existia controvèrsia respecte a la indicació de tractament durant la **infecció aguda** pel VHC, ja que l'evidència de què disposàvem procedia d'estudis amb sèries molt petites de pacients.

En un meta-anàlisi realitzat per Cochrane que inclou 4 assaigs controlats randomitzats i un total de 141 pacients amb hepatitis C aguda post-transfusional, es conclou que el tractament amb interferó alfa a dosis de 3 MU, 3 cops per setmana i durant 3 mesos, aconsegueix una RVS en el 32% dels pacients (*Poynard et al, 2002*).

Un altre estudi no inclòs en aquest meta-anàlisi (*Jaeckel et al, 2001*) obté percentatges de RVS amb el tractament amb interferó en monoteràpia de fins

al 98%, resultats molt superiors als del meta-anàlisi i a la pròpia evolució natural de la infecció. Això es deu probablement a l'ús de dosis més altes d'interferó per part d'aquests autors (5 MU diàriament durant 4 setmanes, seguit de 5 MU 3 cops per setmana durant 20 setmanes més).

El *clearence* espontani del virus es sol produir abans de les 12 setmanes a partir de l'inici de la clínica (*Santantonio et al, 2006*). A fi d'evitar tractar a aquells pacients que altrament eliminarien el virus de forma espontània, altres estudis inicien el tractament 3 mesos després de la infecció aguda i descriuen percentatges de RVS al voltant del 90%. Un meta-anàlisi que inclou 16 estudis determina que disposem d'evidència suficient per a recomanar el tractament amb interferó alfa en l'hepatitis aguda pel VHC; com que el tractament precoç no incrementaria el percentatge de RVS, semblaria una opció raonable el posposar-lo 3 mesos, en espera d'un possible *clearence* espontani (*Licata et al, 2003*).

S'han obtingut també resultats favorables, amb percentatges de RVS propers al 100%, amb el tractament amb interferó pegil·lat iniciat a les 8, 12 o 20 setmanes posteriors al contagi (*Kamal et al, 2006*). L'interferó pegil·lat és el resultat de la unió d'una porció de polietilè glicol a la molècula d'interferó, el que aconsegueix disminuir el *clearence* renal del compost, alterar-ne el metabolisme i augmentar la seva vida mitja. Segons aquest mateix estudi, un assaig clínic randomitzat que inclou 175 pacients, l'inici del tractament amb interferó pegil·lat a les 8 o 12 setmanes de la infecció aguda obté una taxa de RVS del 95 i 92% respectivament, més alta que el 76% que obtenim si l'inici del tractament es produeix al cap de 20 setmanes (*Kamal et al, 2006*).

Tot i que l'evidència de la que disposem actualment respecte al tractament de l'hepatitis aguda pel VHC és limitada, les guies recomanen el tractament amb interferó alfa o interferó pegil·lat. Aquest últim és una opció més còmoda per al pacient ja que l'administració és setmanal (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2006*). No està establerta la durada òptima del tractament, ni disposem de dades suficients sobre el tractament combinat de la infecció aguda amb interferó pegil·lat i ribavirina. Encara que els genotips 2, 3 i 4

obtenen una millor taxa de RVS que el genotip 1, no hi ha tampoc establertes pautes diferencials de tractament en funció del genotip viral (*Kamal et al, 2006* i *Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2006*).

Respecte al tractament de la **infecció crònica** pel VHC, es consideren candidats al tractament aquells pacients en els que la infecció roman activa des del punt de vista virològic i histològic, perquè són els que tenen més risc de desenvolupar una malaltia hepàtica progressiva i evolucionar a cirrosi hepàtica (**Figura 9**).

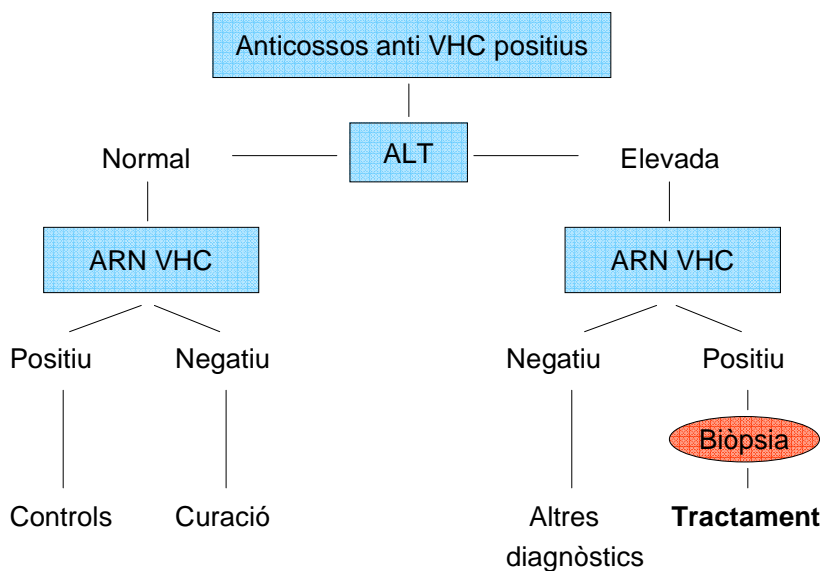


Figura 9: Algoritme diagnòstico-terapèutic de la infecció crònica pel VHC en el pacient adult.

La selecció dels pacients candidats al tractament es realitza en base a estudis controlats randomitzats que inclouen principalment individus exempts de particularitats que puguin comprometre la resposta al tractament (veure **Taules 2, 3 i 4**) (*Strader et al, 2004*). És per aquest fet, que la informació de la que disposem en els pacients amb patologia associada o que pertanyen a grups generalment exclosos dels assaigs clínics, com ara els nens, és molt escassa.

Taula 2: *Característiques dels pacients en els que la indicació del tractament per a la infecció pel VHC està àmpliament acceptada.*

Edat \geq 18 anys

Xifres elevades d'ALT

Biòpsia hepàtica compatible amb hepatitis crònica, més enllà de la fibrosi portal (Metavir \geq 2, Ishak \geq 3)

Hepatopatia compensada (bilirrubina total $<$ 1.5 g/dL; INR $<$ 1.5; albúmina $>$ 3.4 g/dL; xifra de plaquetes $>$ 75000 /mm³; sense evidència d'encefalopatia hepàtica o ascites)

Índexs hematològics i bioquímics acceptables (hemoglobina $>$ 13 g/dl en homes i $>$ 12 g/dl en dones; neutròfils $>$ 1.5 /mm³; creatinina $<$ 1.5 mg/dl)

Tractats prèviament per a l'hepatitis C

Sense antecedents psiquiàtrics o amb antecedents de depressió però actualment ben controlada

Amb voluntat de ser tractats i d'acceptar els requeriments del tractament

Taula 3: *Pacients en els que la indicació del tractament per a la infecció pel VHC pot ser considerada de forma individualitzada.*

Xifres d'ALT persistentment normals

Fracàs del tractament amb interferó en monoteràpia o en combinació amb ribavirina o interferó pegil·lat en monoteràpia (recaigudes o no responents)

UDVP o consumidors d'alcohol amb voluntat d'adherir-se a programes de deshabitació

Biòpsia hepàtica sense fibrosi o amb fibrosi lleu (Metavir $<$ 2; Ishak $<$ 3)

Co-infecció pel VIH

Edat $<$ 18 anys

Malaltia renal crònica

Cirrosi descompensada

Receptor de transplantament hepàtic

Clàssicament, s'havia recomanat la pràctica de la biòpsia hepàtica en tots els pacients abans de l'inici del tractament per tal de definir l'estadi de la malaltia i el seu pronòstic, i per a descartar altres causes d'hepatopatia. A més, conèixer el grau de dany histològic pot ser útil en la presa de decisions en els pacients que experimenten efectes adversos de la medicació. Tanmateix, en

l'actualitat, s'accepta que la biòpsia hepàtica no és imprescindible en tots els pacients abans d'iniciar el tractament si hem exclòs altres causes de dany hepàtic. Concretament, se'n pot prescindir en els pacients amb genotips 2 o 3, ja que la taxa de RVS és més alta en aquests casos (*NIH, 2002 i Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2006*).

L'atenció dels pacients amb infecció asimptomàtica és controvertit, ja que encara que el seu pronòstic sol ser benigne, sovint presenten lesions significatives a la biòpsia. Per aquest motiu, i tenint en compte que l'eficàcia i la seguretat del tractament combinat en aquests pacients són similars a les dels pacients amb xifres elevades d'ALT, guies recents recomanen també tractar-los (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2006*).

L'alcohol és un important co-factor en la progressió de la infecció crònica pel VHC. Mentre que el consum previ d'alcohol no és una contraindicació absoluta per al tractament, és conegut que el seu consum continuat disminueix la resposta al tractament (*Ohnishi et al, 1996*).

Taula 4: *Característiques dels pacients en els quals el tractament per a la infecció pel VHC està contraindicat.*

Depressió major

Receptor de transplantament renal, cardíac o pulmonar

Hepatitis autoimmune o altres patologies susceptibles d'empitjorar amb el tractament amb interferó o ribavirina

Hipertiroïdisme no tractat

Embaràs o rebuig o impossibilitat d'una adequada contracepció

Malaltia greu concurrent: hipertensió, insuficiència cardíaca, malaltia coronària, diabetes mellitus mal controlada, malaltia pulmonar obstructiva crònica

Edat < 3 anys

Hipersensibilitat als fàrmacs

Co-infecció pel VIH no controlada

Cirrosi descompensada en pacients amb co-infecció pel VIH

L'únic tractament curatiu per als pacients amb cirrosi descompensada és el transplantament hepàtic. El risc de recurrència es relaciona amb els nivells de virèmia en el moment del transplantament, l'edat del donant de l'òrgan i els nivells d'immunosupressió posteriors al transplantament. En els pacients receptors de transplantament hepàtic en què recidiva la infecció pel VHC, la malaltia sol avançar més ràpidament i el risc de complicacions és més elevat.

Els primers estudis amb interferó per al tractament de la infecció crònica pel VHC es van realitzar a mitjans de la dècada dels 80. Des d'aleshores les pautes terapèutiques s'han anat modificant a fi d'aconseguir una resposta cada cop més favorable. En els assaigs clínics randomitzats, la taxa més alta de RVS s'assoleix amb el tractament combinat amb l'interferó pegil-lat administrat per via subcutània setmanal i la ribavirina oral diària en dues dosis; aquest és el tractament recomanat en l'actualitat (*NIH, 2002, Strader et al, 2004 i Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2006*).

L'interferó presenta dues accions farmacològiques: antiviral i immunomoduladora. L'acció antiviral es manifesta inhibint la replicació del virus, concretament a l'impedir la síntesi de proteïnes virals. L'acció immunomoduladora incrementa l'expressió de certes molècules d'HLA a la membrana dels hepatòcits i facilita que els limfòcits T citotòxics reconeguin i eliminin les cèl·lules infectades.

Existeixen dos productes d'interferó pegil-lat al mercat: alfa-2b de 12 kd (Peg-Intron®, Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ) i alfa-2a de 40 kd (Pegasys®, Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ). La dosi d'interferó pegil-lat alfa-2b és de 1.5 mcg/kg mentre que l'alfa-2a s'administra a una dosi fixa de 180 mcg. En l'actualitat no hi ha evidències de què un dels dos interferons pegil-lats sigui més eficaç que l'altre en el tractament de la infecció pel VHC (*NIH, 2002 i Strader et al, 2004*).

La ribavirina és un anàleg de nucleòtids que inhibeix la replicació dels virus ARN i té un efecte dosi-depenent. En els genotips 1 i 4, la dosi diària de

ribavirina és de 1000 mg si el pes corporal és inferior a 75 kg, i 1200 mg si és superior, mentre que en els genotips 2 i 3 la dosi diària és de 800 mg.

És recomanable determinar l'ARN viral a l'inici del tractament i a les 12 setmanes. En cas de no assolir la RVP, està indicat suspendre el tractament, tot i que la decisió ha de ser considerada individualment (**Figura 10**).

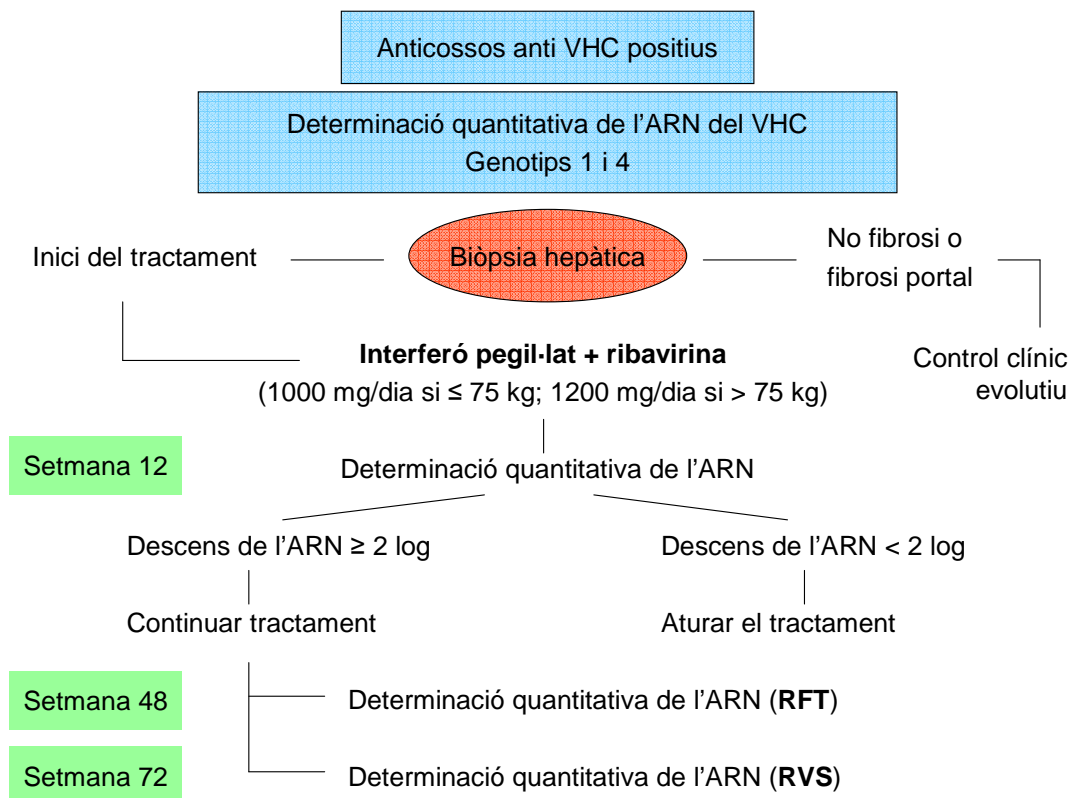


Figura 10: Algoritme del maneig terapèutic del pacient amb hepatitis C crònica, genotips 1 i 4.

En els genotips 2 i 3, sol ser suficient amb el tractament amb interferó pegil·lat i ribavirina a dosis de 800 mg al dia durant 24 setmanes (NIH, 2002) (**Figura 11**).

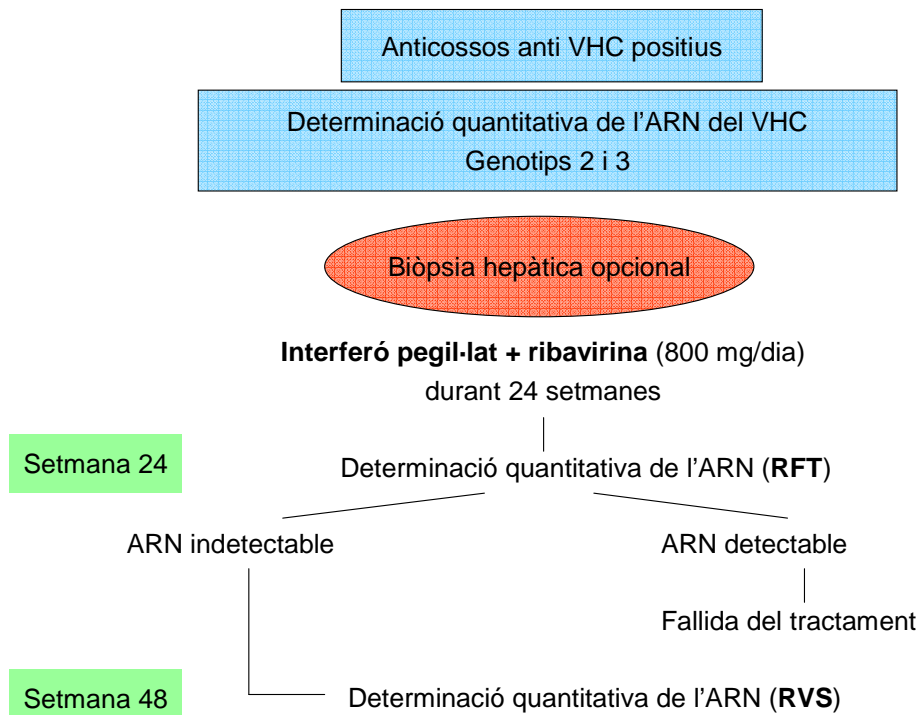


Figura 11: Algoritme del maneig terapèutic del pacient amb hepatitis C crònica, genotips 2 i 3.

Si el tractament combinat amb interferó pegil·lat i ribavirina es manté durant 48 setmanes s'assoleix un percentatge de RVS del 40 al 51% en els genotips 1 i 4, i del 73 al 82% en els pacients amb genotips 2 i 3 (Manns et al, 2001, Fried et al, 2002 i Hadziyannis et al, 2004).

Els principals predictors de la RVS després del tractament combinat amb interferó pegil·lat i ribavirina són en primer lloc el genotip (taxa més alta de RVS en els genotips 2 i 3) i, amb menor importància, la càrrega viral prèvia al tractament (taxa més alta de RVS si la càrrega viral inicial és menor a 2×10^6 UI/mL). Altres factors que s'han associat a una resposta desfavorable al tractament combinat són: l'edat superior als 40 anys, el gènere masculí, les races hispànica o afro-americana i la ingesta d'alcohol, inclús en quantitats moderades. El pes corporal superior a 75 kg ha estat relacionat en alguns estudis amb una menor taxa de RVS. Per contra, són factors predictors de RVS l'absència de fibrosi en ponts o cirrosi i l'absència d'esteatosi hepàtica significativa (menor al 33%). Un cop iniciat el tractament, una bona resposta virològica a les 12 setmanes (RVP) és també fortament predictiva d'una RVS.

La RVR ha estat descrita també en els últims anys com un important predictor de RVS, especialment en els pacients amb genotip viral 1. Segons un estudi que inclou 1121 pacients, el 90% dels pacients amb genotip 1 que presenten una RVR assoliran també la RVS (*Ferenci et al, 2005*). Donat que els pacients que assoleixen la RVR són especialment sensibles als efectes de l'interferó, sembla raonable modificar la durada del tractament tenint en compte aquest marcador. Així, alguns autors proposen un tractament de 12 setmanes en els pacients amb RVR i genotips 2 o 3 i 24 setmanes en els pacients amb genotip 1 mentre que en els pacients amb genotip 1 que no assoleixen la RVR, podria plantejar-se allargar el tractament fins a les 72 setmanes (*Poordad et al, 2008*).

Fins a un 75% dels pacients tractats experimenten algun efecte secundari, entre els quals els més freqüents són:

- Associats al tractament amb interferó: neutropènia, trombocitopènia, depressió, hipotiroïdisme, hipertiroïdisme, irritabilitat, problemes de memòria, problemes de concentració i visuals, astènia, miàlgies, cefalea, nàusees, vòmits, dermatitis, febrícula, pèrdua de pes, insomni, hipoacússia, tinnitus, fibrosi intersticial pulmonar i fragilitat del cabell. L'interferó està contraindicat en els pacients amb depressió activa perquè existeix un alt risc de suïcidi durant el tractament.
- Associats al tractament amb ribavirina: anèmia hemolítica, astènia, prurit, exantemes, sinusitis o gota. Per l'efecte teratogènic del fàrmac és necessària l'anticoncepció durant el tractament i fins a 6 mesos després.

Els efectes secundaris solen ser més intensos en les primeres setmanes de tractament, i sovint solen poder controlar-se amb analgèsics o antiinflamatoris no esteroïdals. Només ocasionalment són necessaris tractaments antidepressius, eritropoietina o factors estimulants de colònies granulocítiques (*Strader et al, 2004*).

4.2. Tractament en el nen

En el pacient pediàtric, les probabilitats teòriques de RVS augmenten pels avantatges que comporten l'edat, la curta evolució de la infecció i l'habitual manca de co-morbilitat per altres patologies. A més, respecte al pacient adult, el nen presenta nivells d'ALT i de virèmia més baixos, i la histologia hepàtica sol mostrar canvis mínims (*Tovo et al, 2000* i *Emerick, 2004*). Però l'experiència en el tractament de la infecció pel VHC en la infància és limitada i molts dels estudis realitzats fins ara no tenen una qualitat metodològica suficient o estan limitats a certs subgrups de pacients, com els nens hemofílics o talassèmics.

Actualment, l'experiència en la població pediàtrica es limita al tractament de la infecció crònica pel VHC en nens d'edat superior als 3 anys. Tot i que podem identificar la **infecció aguda** durant el seguiment dels fills de mares infectades pel VHC, el tractament no és aplicable per la toxicitat neurològica associada a l'ús de l'interferó a aquesta edat.

En la **infecció crònica**, el tractament amb interferó alfa en monoteràpia ha estat avaluat en un meta-anàlisi publicat al 2002 per *Jacobson et al*, que inclou 19 estudis i 366 pacients, i determina una RVS global del 36%. El genotip 1 és predictor de mala resposta al tractament, tal i com ho és en els adults, amb una RVS del 27% *versus* 70% en els genotips no-1. Els resultats obtinguts suggereixen una millor taxa de RVS en la població pediàtrica que en els adults, però cal tenir en compte l'escàs nombre de pacients inclosos i que la dosi d'interferó és més alta en els estudis pediàtrics. No es documenten efectes adversos greus en cap dels pacients. Sí són freqüents les reaccions pseudogripals i la pèrdua de pes i, en alguns casos, es descriu alopecìa, leucopènia i trombocitopènia (*Jacobson et al, 2002*).

El tractament combinat amb interferó alfa i ribavirina a l'edat pediàtrica ha demostrat també resultats favorables en un article publicat l'any 2005 per *González-Peralta et al*. L'estudi inclou 118 nens d'edats compreses entre els 5 i els 11 anys tractats amb interferó alfa (3 MU/m² tres cops per setmana) i ribavirina (8, 12 o 15 mg/kg/dia). La RVS global és del 46%, i és

significativament superior en els nens amb genotips 2 i 3 respecte als infectats pel genotip 1 (84% *versus* 36%). Els autors consideren que la dosi òptima de ribavirina és de 15 mg/kg/dia perquè s'associa a un percentatge més elevat de RVS. En un 31% dels pacients els efectes secundaris van requerir la modificació en la dosi d'interferó, mentre que en el 7% va ser necessari interrompre el tractament (*González-Peralta et al, 2005*). En un estudi previ que inclou 41 nens d'edats compreses entre els 3 i els 16 anys tractats amb interferó-alfa (3 o 5 MU/m² tres cops per setmana) i ribavirina (15 mg/kg/dia), la RVS obtinguda va ser del 61% (*Wirth et al, 2002*).

Existeixen pocs estudis sobre l'eficàcia de l'interferó pegil·lat en nens. *Wirth et al* van publicar l'any 2005 un estudi no controlat que incloïa 62 nens tractats amb interferó pegil·lat alfa 2b (1.5 mcg/kg, un cop per setmana) i ribavirina (15 mg/kg/dia) durant 48 setmanes. Es va assolir la RVS en el 48% dels pacients amb genotip 1 i en el 100% dels pacients amb genotips 2 o 3. El tractament va ser en general ben tolerat. El 83% dels pacients van patir algun grau de leucopènia, però només en el 5% va ser necessària la disminució de la dosi de l'interferó pegil·lat. Els autors de l'estudi proposen aquest tractament com a estàndard per a la població pediàtrica infectada pel VHC, tal i com ho és en els adults (*Wirth et al, 2005*).

Recentment, *Jara et al* publiquen també una taxa de RVS del 50% en un grup de 30 pacients tractats amb interferó pegil·lat (1 mcg/kg) i ribavirina (15 mg/kg/dia) durant 24 setmanes en els genotips 2 i 3, i durant 48 setmanes en els genotips 1 i 4 (*Jara et al, 2008*).

5. CO-INFECCIÓ VHC/VIH

5.1. Virologia

El VIH pertany a la família dels retrovirus. Està constituït per una cadena doble d'ARN i, com el VHC, no disposa de mecanismes de correcció dels errors que es produeixen en la seva replicació, la qual cosa comporta una alta variabilitat en el seu genoma que li permet adaptar-se i escapar a la pressió

dels fàrmacs antiretrovirals. De la mateixa manera com succeeix amb el VHC, l'heterogeneïtat es troba concentrada en certes regions del genoma viral. En el VIH aquesta variabilitat es localitza principalment en el bucle V3 de la proteïna de l'embolcall gp120. Contràriament, el cicle biològic i el procés de replicació mostren diferències importants entre ambdós virus. Mentre el VIH presenta una fase d'integració en el genoma de l'hoste, que confereix irreversibilitat a la infecció, el VHC es replica al citoplasma de l'hepatòcit i no penetra en el nucli de la cèl·lula.

La co-infecció per ambdós virus implica una interacció entre ells. Així, mentre en els estadis de cronificació de cadascuna de les infeccions ambdós virus solen mantenir uns nivells força estables en plasma, en els individus co-infectats la virèmia del VHC experimenta un continu ascens que, a més d'influir en el curs de l'hepatopatia, disminuirà la resposta al tractament del VHC. Aquest augment de la virèmia del VHC en els pacients co-infectats podria ser una conseqüència de la immunosupressió provocada pel VIH (*Cribier et al, 1995*).

Mentre que en la infecció pel VIH tenim evidències de què la replicació es produeix en altres cèl·lules, a banda dels limfòcits CD4, en el cas del VHC la replicació extrahepàtica està qüestionada. Alguns autors han suggerit que la replicació de l'ARN del VHC en les cèl·lules mononuclears de sang perifèrica només es produeix en els individus co-infectats pel VIH (*Laskus et al, 2000*).

D'altra banda, el VHC ha estat aïllat en les secrecions cervico-vaginals de dones co-infectades però no en les mono-infectades. Això podria explicar les taxes superiors de transmissió vertical del VHC en les dones co-infectades (*Nowicki et al, 2005*).

5.2. Epidemiologia

S'estima que, en la població mundial, fins a 40 milions de persones estan infectades pel VIH, de les quals 10 milions, és a dir un 25%, estarien co-infectades pel VHC. La co-infecció és freqüent perquè ambdós virus

comparteixen rutes de transmissió. Però l'eficàcia en el contagi de cada virus difereix segons la ruta de transmissió de manera que, segons el grup de risc, el percentatge de co-infectats varia àmpliament.

El VHC es transmet amb molta facilitat per via percutània, motiu pel qual les taxes de prevalença són molt altes en els individus que consumeixen drogues per via parenteral i en els pacients hemofílics que van rebre sang contaminada. El VHC és aproximadament 10 cops més infeccions que el VIH per aquesta ruta. El percentatge de co-infectats en aquest grup de risc arriba a ser de fins al 90% (*Koziel et al, 2007*).

En canvi, el VIH es transmet amb certa facilitat a través de les relacions sexuals, mentre que la contagiositat del VHC per aquesta via no està confirmada encara en les parelles heterosexuales. Sí s'ha constatat que en els individus co-infectats, i especialment en els homes que mantenen relacions sexuals amb altres homes, és més freqüent la transmissió sexual del VHC (*Briata et al, 2005*). Es creu que això podria ser degut a la realització de pràctiques sexuals que comporten lesions a les mucoses (*Rauch et al, 2005* i *Coutinho et al 2006*).

Així doncs, la co-infecció és més freqüent en els països en els quals el mecanisme d'adquisició del VIH és sobretot l'ús de drogues per via parenteral que en aquells en els quals es transmet principalment per via sexual.

Respecte a la transmissió vertical, com ja hem comentat, el volum d'evidència és suficient per afirmar que la transmissió del VHC està augmentada en els fills de dones co-infectades.

5.3. Efecte del VIH en la història natural de la infecció pel VHC

En els pacients co-infectats és menys freqüent el *clearence* espontani de la infecció pel VHC i la progressió és més ràpida que en els mono-infectats, de manera que la cirrosi s'instaura de forma més precoç (*Soto et al, 1997* i *Mohsen et al, 2003*). Com a conseqüència d'això, la mortalitat relacionada amb

l'hepatopatia en els pacients co-infectats és superior a la dels mono-infectats pel VHC (*Bica et al, 2001*).

Els factors determinants de la ràpida evolució de la malaltia pel VHC en els pacients co-infectats pel VIH no estan clars. Si, tal i com suposem, el grau de lesió hepàtica és proporcional a la virèmia del VHC, l'acceleració de la progressió a fibrosi en aquests pacients estaria relacionada amb la disminució de la resposta immune cel·lular contra el VHC, ja que la infecció pel VIH es caracteritza per un descens en el nombre de limfòcits CD4 i una disfunció dels limfòcits CD4 i CD8. En concordància amb aquesta teoria, la introducció de les teràpies TARGA s'ha associat a una disminució en la virèmia pel VHC, a un descens de la mortalitat per hepatopatia en els pacients co-infectats i a una lentificació en la progressió a fibrosi, possiblement per la reconstitució immunològica quantitativa i qualitativa que associa aquest tractament (*Pérez-Olmeda et al, 2000, Qurishi et al, 2003 i Verma et al, 2006*).

Contràriament, altres autors han descrit un augment de l'activitat necro-inflamatòria hepàtica en relació a la reconstitució immunològica post-TARGA, caracteritzada per elevacions significatives en les xifres de transaminases i en ocasions per manifestacions clíniques de descompensació, com la icterícia o l'ascites (*John et al, 1998*).

5.4. Efecte del VHC en la història natural de la infecció pel VIH

A la literatura trobem resultats contradictoris respecte a la influència del VHC en el curs de la infecció pel VIH (*Mofenson et al, 2005*). Mentre en alguns estudis la infecció pel VHC és un factor de risc independent de progressió a SIDA, en altres no hi ha diferències entre l'evolució i la mortalitat dels pacients co-infectats respecte als mono-infectats pel VIH (*Sulkowski et al, 2002 i Greub et al, 2000*). Possiblement, per a resoldre aquestes discrepàncies, haurem de tenir en compte la influència que poden tenir el genotip i la càrrega viral del VHC en els pacients co-infectats.

Un aspecte en el que sí existeix acord és que l'hepatitis crònica pel VHC augmenta el risc d'hepatotoxicitat de la teràpia antiretroviral, tot i que els beneficis de la TARGA superen el risc de dany hepàtic i, com hem dit, s'aconsegueix un alentiment en la progressió a fibrosi (*Sulkowski et al, 2000*). Així doncs, en els pacients co-infectats que inicien règims TARGA és recomanable utilitzar aquells antiretrovirals menys hepatotòxics quan sigui possible, informar sobre els símptomes suggestius de dany hepàtic (icterícia, colúria, dolor a hipocondri dret, nàusees, anorèxia, prurit o astènia), i realitzar un seguiment clínic i analític estricte.

5.5. Avaluació dels pacients co-infectats

L'anamnesi i l'exploració física del pacient co-infectat no difereixen de la que es realitza en el mono-infectat. En l'anàlisi sanguínia ens caldrà determinar la virèmia del VIH i el recompte absolut de limfòcits, a més de les proves habituals en els pacients infectats pel VHC.

Com en els pacients mono-infectats, la biòpsia hepàtica determina l'estadi de la malaltia i la conducta terapèutica a seguir. En els casos en què la inflamació hepàtica és mínima podem adoptar una conducta expectant, en especial en aquells pacients en què la malaltia progressa lentament i en aquells que no són candidats ideals al tractament. Si es decideix posposar el tractament és recomanable repetir la biòpsia hepàtica cada 3 anys (*Soriano et al, 2004*).

En els casos en què la biòpsia sigui compatible amb cirrosi, caldrà ajustar les dosis dels fàrmacs antiretrovirals.

5.6. Tractament per al VHC en els pacients co-infectats

L'augment en l'esperança de vida derivat de l'ús de les teràpies TARGA i la creixent morbi-mortalitat secundària a la malaltia hepàtica han suscitat en els últims anys la necessitat de tractar la infecció crònica pel VHC en els pacients

co-infectats, fins fa poc temps sistemàticament exclosos dels protocols terapèutics per l'hepatitis C crònica.

Des del punt de vista histològic, la teràpia contra el VHC està indicada quan la biòpsia hepàtica (o altres mètodes no invasius) demostrï fibrosi portal (índexs Metavir o Ishak igual o superior a 1) o graus més avançats de distorsió hepàtica en aquells pacients que no presenten una malaltia avançada pel VIH (Soriano, 2006). El tractament de l'hepatopatia inclús en estadis moderats està justificat, perquè la progressió a fibrosi en els pacients co-infectats és més ràpida que en els mono-infectats.

Des del punt de vista de la infecció pel VIH, en els pacients co-infectats amb criteris clínics o immunològics de SIDA, caldrà primer considerar l'inici de la TARGA. Un cop disminueixi la càrrega viral i s'hagi restaurat la funció immunològica es pot revalorar el tractament pel VHC. No està clara la influència que poden tenir les xifres de limfòcits CD4 prèvies a l'inici del tractament pel VHC en la resposta al tractament. Mentre alguns autors associen xifres baixes de limfòcits CD4 amb una menor resposta al tractament combinat amb interferó i ribavirina, aquest fet no s'ha constatat en els pacients co-infectats inclosos a l'estudi APRICOT (*AIDS Pegasys Ribavirin International Coinfection Trial*) (Torriani et al, 2004). Tanmateix, aquest grup de pacients solen tolerar pitjor la medicació i mostren un risc major d'infeccions oportunistes, ja que l'interferó pot causar una disminució en els limfòcits CD4.

Si la TARGA ja està instaurada haurem d'evitar que l'administració de ribavirina coincideixi amb la de zidovudina (pel risc d'anèmia) o amb la de didanosina (pel risc de toxicitat mitocondrial).

A més del genotip, existeixen altres predictors de la resposta al tractament del VHC que coincideixen amb els dels pacients no co-infectats, com són la determinació basal del l'ARN del VHC i la RVP (Torriani et al, 2004, Chung et al, 2004 i Carrat et al, 2004). Igual que en els pacients no co-infectats l'objectiu principal del tractament del VHC serà assolir la RVS. Els règims més eficaços són els que associen l'interferó pegil·lat i ribavirina, encara que la resposta és

menor que en els pacients no co-infectats. La RVS en el pacient co-infectat oscil·la entre el 27 i el 40% i és inferior en els genotips 1 o 4, respecte als genotips 2 i 3 (14% a 29% versus 44% a 73%) (Torriani et al, 2004, Chung et al, 2004 i Carrat et al, 2004). La durada del tractament en els tres estudis referenciats fou de 48 setmanes per tots els genotips i, en general, es tolerà força bé.

Possiblement múltiples factors influeixen en la baixa taxa de RVS obtinguda amb el tractament combinat en pacients co-infectats. Entre aquests hi destaquen les baixes dosis de ribavirina utilitzades (800 mg/dia), per a evitar les interaccions amb la teràpia TARGA, i que la virèmia del VHC prèvia a l'inici del tractament sol ser major que en els pacients no co-infectats (Koziel et al, 2007).

Finalment, els pacients co-infectats en els que la biòpsia hepàtica mostra signes de cirrosi descompensada no són candidats al tractament combinat i han de ser inclosos en els escassos protocols de transplantament hepàtic per a pacients co-infectats existents. D'aquí la importància d'instaurar el tractament en estadis inicials de la malaltia.

5.7. La co-infecció a la infància

A Europa entre el 0.2% i el 0.4% de les dones en edat fèrtil estan infectades pel VIH. La majoria d'elles han adquirit la infecció pel VIH per via sexual i, per tant, rarament estan co-infectades pel VHC. Només una minoria han adquirit la infecció pel VIH a través de la injecció de drogues per via parenteral i, entre aquestes, la co-infecció sí és freqüent. A Europa s'estima que cada any neixen entre 150 i 200 fills de mares co-infectades. L'escassa prevalença d'aquesta condició dificulta l'elaboració de guies per al seu maneig (England et al, 2006).

La transmissió del VIH pot succeir durant l'embaràs (a través de la placenta), durant el part o en el postpart (a través de la llet materna). Els principals factors que s'han associat a la transmissió vertical del VIH són la

càrrega viral materna, el part vaginal i l'alletament matern. La cesària electiva, abans de l'inici del treball de part i de la ruptura de les membranes, el tractament antiretroviral profilàctic de la mare, intra-part i del nadó i la contraindicació de l'alletament matern han reduït la taxa de transmissió vertical del virus per sota del 2% (*Newell, 2001* i *European Collaborative Study, 2005*).

La transmissió vertical del VIH es dona amb més freqüència en mares co-infectades pel VHC (16% *versus* 26%, sense mesures preventives); de la mateixa manera, la co-infecció materna triplica el risc de transmissió vertical pel VHC. En mares co-infectades, el risc de transmetre ambdós virus simultàniament es situa entre el 3.6 i el 9.5%, és a dir, és menor que el risc de transmetre qualsevol dels dos virus de forma aïllada (*Papaevangelou et al, 1998, Nigro et al, 1997* i *Tovo et al, 1997*).

Amb la introducció de la TARGA, han disminuït dràsticament la morbiditat i la mortalitat de la infecció pel VIH per transmissió vertical. Dues publicacions antigues han estudiat l'efecte de la co-infecció en l'evolució de la infecció pel VIH en la infància. Un primer estudi conclou que la infecció pel VHC podria alentir la progressió del VIH (*Nigro et al, 1997*), mentre un altre estudi més recent, i que inclou un major nombre de pacients, no troba diferències significatives entre pacients mono-infectats pel VIH i pacients co-infectats (*Papaevangelou et al, 1998*). Recentment ha estat publicat un estudi retrospectiu que compara l'evolució de la infecció pel VIH en 23 nens co-infectats per transmissió vertical i 30 nens mono-infectats en l'era pre-TARGA. Conclou que la progressió a VIH és més lenta en els nens co-infectats, sense que es puguin determinar les causes d'aquest efecte (*Micheloud et al, 2007*).

Pel que fa a la influència de la co-infecció en l'evolució de la infecció pel VHC en la infància les dades són escasses i inconsistents. Tres estudis no descriuen diferències amb els pacients mono-infectats (*Papaevangelou et al, 1998, Thomas et al, 1998* i *Nigro et al, 1997*), mentre que uns altres autors observen percentatges més alts de determinacions de virèmia positives en els pacients co-infectats, tot i que la diferència no és estadísticament significativa (*European Paediatric HCV Network, 2005*).

No disposem d'estudis sobre el tractament de les infeccions pel VHC o pel VIH en els pacients pediàtrics co-infectats (*Ramos et al, 2005*). Les recomanacions actuals al respecte estan extretes de les pautes per a adults o per al tractament de cadascun dels virus de forma aïllada.

Hipòtesi i justificació del treball

HIPÒTESI I JUSTIFICACIÓ DEL TREBALL

La infecció pel VHC és la principal causa d'hepatopatia crònica arreu del món. Els nens constitueixen una petita proporció de la població infectada i, en els últims anys, el número de nous casos en població pediàtrica ha anat en descens. La baixa prevalença de la infecció pel VHC en la infància és deguda a les mesures que s'han establert per a evitar la transmissió parenteral del virus en les transfusions d'hemoderivats i a la baixa eficiència de la via de transmissió vertical.

En l'actualitat, doncs, la principal via d'adquisició de la infecció pel VHC en la infància és la transmissió vertical del virus. El diagnòstic de la infecció materna durant l'embaràs, tot i l'absència de mesures preventives eficaces per a evitar la transmissió vertical del VHC, permetrà el diagnòstic precoç de la infecció en el lactant, un correcte seguiment i una caracterització adequada de la història natural de la infecció en l'edat pediàtrica.

En l'adult, la infecció segueix un curs lentament progressiu i la majoria de pacients romanen asimptomàtics durant 20-30 anys des de la primoinfecció, fins que apareixen la cirrosi o l'hepatocarcinoma. És probable que els pacients infectats durant la infància també es mantinguin asimptomàtics durant un llarg període de temps, tot i que s'han descrit ja casos aïllats en els quals la malaltia evoluciona a cirrosi en un temps inferior als 10 anys. Donada l'absència de manifestacions clíniques en les primeres fases de la infecció, s'han estudiat diversos marcadors analítics, com les xifres d'ALT i els nivells plasmàtics de virèmia, per a definir la progressió de la malaltia. Tot i que aquests marcadors permeten definir diversos patrons evolutius de la infecció, la seva correlació amb el grau d'afectació anatomo-patològica en la biòpsia hepàtica és pobre, i no permeten encara establir un pronòstic de l'evolució de la malaltia.

En l'actualitat, es disposa d'un tractament antiviral eficaç (interferó pegil·lat més ribavirina) per a la infecció crònica pel VHC, que aconsegueix taxes de curació que oscil·len entre el 40% i el 75% en funció del genotip viral. Aquest tractament ha estat autoritzat recentment per a la població pediàtrica.

L'absència de comorbilitats i el curt temps d'evolució de la infecció converteixen al nen infectat pel VHC en el candidat ideal per a obtenir altes taxes de curació de la malaltia. Tanmateix, no es tracta d'un tractament còmode ni exempt de toxicitat. A fi de poder valorar el risc-benefici d'iniciar un tractament específic en el pacient pediàtric, és fonamental conèixer la història natural de la infecció pel VHC en el nen, els factors que es correlacionen amb un major risc de progressió, i també aquells que prediuen una bona resposta al tractament.

En els darrers anys, el millor coneixement de la patogènia de la infecció pel VIH i el desenvolupament de nous fàrmacs i famílies d'antiretrovirals ha permès fer grans avenços en el maneig de la infecció pel VIH. Mercès a les combinacions d'antiretrovirals tipus TARGA, la infecció pel VIH ha esdevingut una patologia de curs crònic, i ha millorat dramàticament la qualitat i l'esperança de vida dels pacients infectats pel VIH. En l'adult, la infecció pel VHC evoluciona més ràpidament en el pacient co-infectat i, a banda, molts dels antiretrovirals mostren toxicitat hepàtica. De fet, l'hepatopatia és actualment una de les principals causes de morbiditat i mortalitat en els pacients infectats pel VIH. En el pacient pediàtric co-infectat pel VIH i el VHC, doncs, les consideracions prèvies sobre l'inici de tractament específic esdevenen especialment rellevants, ja que les probabilitats d'èxit del mateix probablement es relacionin amb la seva precocitat.

A partir de les dades comentades prèviament, s'estableix la següent hipòtesi de treball.

El seguiment dels fills de mare infectada pel VHC ens permet un diagnòstic precoç de la infecció, un correcte seguiment i una adequada caracterització de la història natural de la infecció pel VHC, a fi d'establir la necessitat d'iniciar un tractament específic quan les possibilitats de curació siguin màximes. Cal destacar que en aquest grup de pacients, a priori, la resposta al tractament hauria de ser millor que en l'adult i que podria incloure també els pacients co-infectats pel VIH.

Objectius

OBJECTIUS

1. Definir les característiques de la transmissió vertical del VHC en el nostre medi:
 - a. Determinar la taxa de prevalença de la infecció pel VHC en les dones gestants.
 - b. Establir la taxa de transmissió vertical del VHC.
 - c. Identificar els factors de risc per a la transmissió vertical del VHC.

2. Descriure la història natural de la infecció crònica pel VHC en l'edat pediàtrica en el nostre medi:
 - a. Definir les principals característiques epidemiològiques, clíniques, virològiques i anatomo-patològiques de la infecció pel VHC en l'edat pediàtrica.
 - b. Identificar els diferents patrons evolutius de la infecció crònica pel VHC en el nen.
 - c. Descriure l'eficàcia i la seguretat del tractament amb interferó en monoteràpia per a la infecció crònica pel VHC en l'edat pediàtrica.
 - d. Definir les característiques diferencials entre els pacients pediàtrics infectats pel VHC per via vertical i per via parenteral.

3. Establir el paper de la co-infecció pel VIH en l'evolució natural de la infecció crònica pel VHC en el nen.

Pacients i mètodes

PACIENTS I MÈTODES

1. TIPUS D'ESTUDI

Es realitzen dos estudis prospectius observacionals en pacients en edat pediàtrica controlats a l'Hospital Sant Joan de Déu. Prèviament a la inclusió dels pacients en els estudis s'explica en què consisteix l'estudi als pares o tutors, i al propi pacient si es considera adequat per la seva edat i maduresa, i es sol·licita consentiment informat. Els estudis han rebut l'aprovació del Comitè d'Ètica de l'Hospital.

2. SELECCIÓ DE PACIENTS

Estudi 1. Transmissió vertical del VHC en el nostre medi

S'inclouen tots els pacients nascuts de mare infectada pel VHC (exposats al VHC) i amb diagnòstic conegut, com a màxim, en les 72 hores posteriors al part, d'acord amb els criteris internacionals de diagnòstic de la infecció pel VHC (ELISA positiva confirmada mitjançant RIBA de tercera generació o determinació d'ARN viral mitjançant PCR) (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2006*). Aquest criteri temporal permet assegurar un seguiment prospectiu.

El període d'inclusió de pacients en l'estudi s'inicia al gener de 1999 i finalitza el desembre de 2006.

El protocol de seguiment dels fills de mares infectades pel VHC es resumeix en l'algoritme de la **Figura 12**:

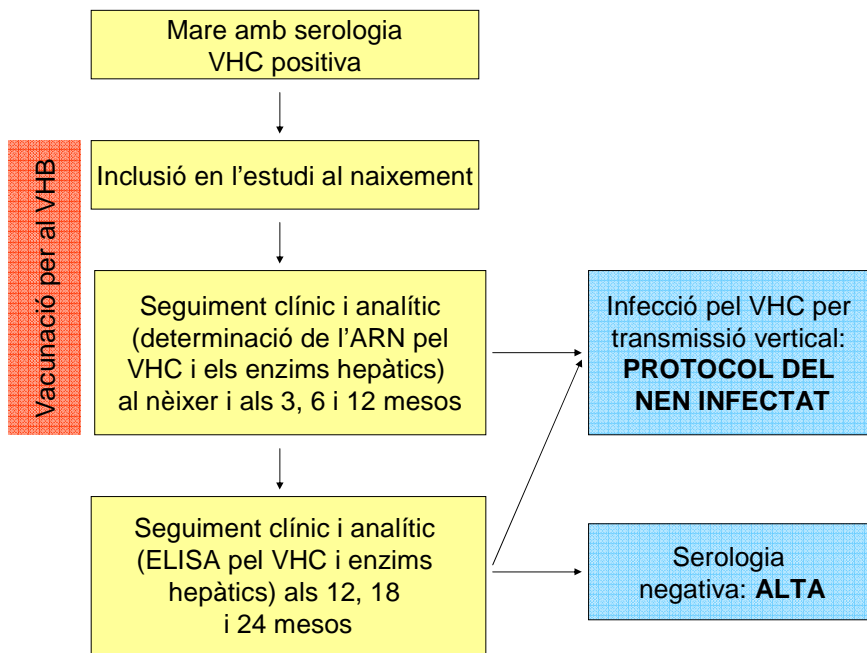


Figura 12: Algorisme de seguiment dels fills de mares infectades pel VHC.

En el moment de la inclusió, es recullen les variables maternes i gestacionals. La resta de les dades es recullen de forma prospectiva en les visites ambulatories.

Aquells pacients de l'Estudi 1 en què es confirmi la transmissió vertical del VHC quedaran també inclosos en l'Estudi 2.

Estudi 2. Pacients pediàtrics infectats pel VHC

Criteris d'inclusió:

- Pacients amb infecció confirmada pel VHC d'acord amb les recomanacions internacionals (*European Paediatric HCV Virus Network, 2001, Roberts et al, 2002, Pappalardo, 2003, Mok et al, 2005 i European Paediatric HCV Virus Network, 2005*) i amb mecanisme de transmissió conegut.
- Període de seguiment igual o superior als 12 mesos, ja sigui a Consultes Externes de Pediatria o en les de Gastroenterologia de l'Hospital Sant Joan de Déu.

Els primers diagnòstics de la infecció pel VHC en pacients pediàtrics a l'Hospital Sant Joan de Déu daten de l'any 1991, moment a partir del qual se n'inicia el seguiment prospectiu i que es considera la data d'inici d'aquest estudi. La inclusió de pacients finalitza el desembre del 2006 i les darreres dades de seguiment es recullen al desembre del 2007.

El seguiment mèdic d'aquests pacients es resumeix en el següent algoritme:

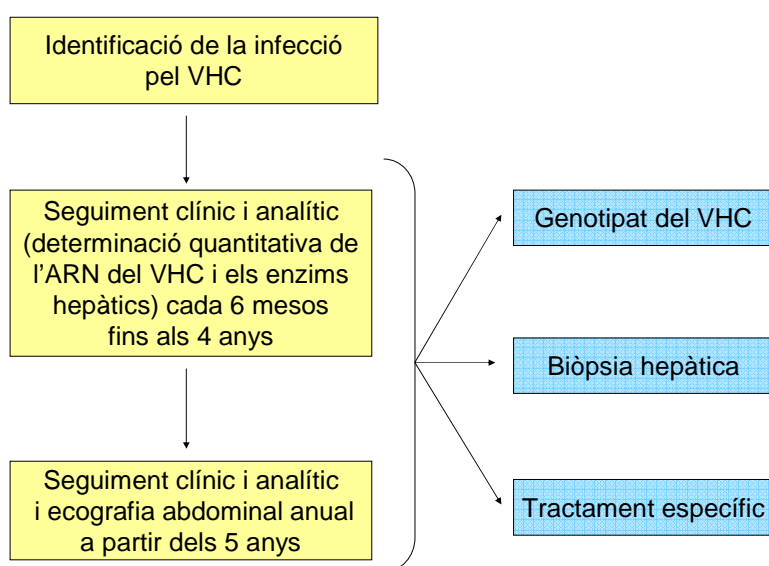


Figura 13: Algoritme de seguiment dels pacients infectats pel VHC.

Les dades clíniques i analítiques del seguiment prospectiu es recullen a partir de la revisió de les històries clíniques (veure **Annex 1**). Tots els pacients han estat vacunats per al VHB i per al VHA, havent-se comprovat una adequada resposta serològica. Es realitza l'estudi genotípic del VHC de tots els pacients i es recullen també dades sobre la biòpsia hepàtica i el tractament específic en aquells pacients en què s'han realitzat.

3. DEFINICIONS

D'acord amb les recomanacions dels grups d'estudi de la infecció pel VHC en la infància reconeguts internacionalment (*European Paediatric HCV Virus Network, 2001, Roberts et al, 2002, Pappalardo, 2003, Mok et al, 2005* i

European Paediatric HCV Virus Network, 2005), es consideren les següents definicions en el nostre estudi:

- **Infecció pel VHC per transmissió vertical:** persistència dels anticossos contra el VHC més enllà dels 18 mesos de vida i/o dues o més determinacions positives d'ARN viral en el fill de mare infectada pel VHC. La infecció es considera descartada si es disposa de dues o més determinacions negatives d'ARN viral i/o amb la seroconversió a l'edat de 18 mesos o posteriorment en un pacient asimptomàtic. Es consideren en una situació indeterminada els pacients que no compleixen aquests criteris.

- **Clearence de la infecció pel VHC:** situació en la qual les dues últimes determinacions de virèmia són negatives, les xifres d'ALT són normals i el pacient es troba asimptomàtic. A partir del moment en què un pacient compleix la definició de *clearence* es considera curat de la infecció i les seves dades no són tingudes en compte en l'estudi.

- **Hepatitis crònica:** pacient que compleix els criteris d'infecció pel VHC i en el qual la virèmia es manté positiva i les determinacions d'ALT són sempre o gairebé sempre elevades (superiors a 40 UI/L), estigui o no simptomàtic.

- **Infecció asimptomàtica:** pacient que compleix els criteris d'infecció pel VHC i en el qual la virèmia és positiva de forma intermitent i les determinacions d'ALT es troben sempre o gairebé sempre en valors normals (inferiors a 40 UI/L). Sol tractar-se de pacients no simptomàtics.

- **Temps des de la infecció:** és el temps transcorregut a partir de la transfusió o des de la intervenció quirúrgica en els pacients que han adquirit la infecció pel VHC per via parenteral, i des del naixement en els fills de mares infectades pel VHC.

4. VARIABLES EN L'ESTUDI

Estudi 1. Transmissió vertical del VHC en el nostre medi

- Maternes qualitatives: via de transmissió de la infecció pel VHC en la mare (transfusió, UDVP o vertical), ús de drogues per via parenteral, co-infecció pel VIH, virèmia del VHC durant l'embaràs (positiva o negativa) i tractament antiretroviral rebut en les mares co-infectades pel VIH.
- Maternes quantitatives: edat (en anys), virèmia del VHC (UI/mL) i ALT (UI/L) durant el tercer trimestre de l'embaràs; virèmia del VIH (còpies/mL) i recompte de limfòcits CD4 (cèl·lules/mm³) durant l'embaràs en mares co-infectades pel VIH.
- En el part: edat gestacional (en setmanes), realització de maniobres invasives (monitorització fetal mitjançant pH de calota), tipus de part (vaginal eutòcic, vaginal distòcic, cesària electiva, cesària no electiva), temps de ruptura de membranes (en hores) i de treball de part (en hores), i administració d'antiretrovirals durant el part en mares co-infectades pel VIH.
- Pacient pediàtric, qualitatives: gènere del nou-nat, tipus de lactància (lactància materna, mixta o artificial) i resultats de detecció de la virèmia del VHC (positiva o negativa) en els diversos controls analítics.
- Pacient pediàtric, quantitatives: pes (g), talla (cm) i perímetre cranial (cm) al naixement i evolució de les xifres d'ALT (UI/L) en els diversos controls analítics. Edat de negativització de les serologies per al VHC (en mesos).

Estudi 2. Pacients pediàtrics infectats pel VHC

- Qualitatives: mode d'adquisició de la infecció pel VHC (vertical o transfusió), simptomatologia secundària a la infecció si existeix, dades de l'evolució de les ecografies abdominals, genotips del VHC dels pacients (1a, 1b, 2, 3 o 4), co-infecció pel VIH i evolució clínica segons els estadiatges dels CDC (*CDC, 1994*), tractament de la infecció pel VIH en els pacients co-infectats, dades de la biòpsia hepàtica en aquells

pacients en què es realitzi, tipus i resposta clínica i analítica al tractament específic del VHC en aquells pacients en què es realitzi.

- Quantitatives: edat al diagnòstic (anys), evolució en el temps dels valors d'ALT (UI/L) i evolució virològica (càrrega viral del VIH, còpies/mL) i immunològica (recomptes percentuals i/o absoluts de limfòcits CD4, cèl·lules/mm³) en els pacients co-infectats pel VIH.

5. TÈCNIQUES DE LABORATORI

5.1. Tècniques serològiques

En el nostre Hospital els anticossos contra el VHC es determinen de forma rutinària durant el tercer trimestre de l'embaràs en totes les gestants. S'utilitza la tècnica d'ELISA en una mostra de sèrum (Axsym HCV versió 3.0, Abbott, Weisbaden, Alemanya). La seva sensibilitat s'aproxima al 100%, però l'especificitat és baixa (65-80%). És per això que cal confirmar qualsevol resultat positiu amb un test de RIBA de tercera generació, també en sèrum (RIBA version 3.0, Chiron, Emeryville, Califòrnia).

Ambdós tests estan disponibles en el nostre Hospital des de l'any 1991 i ens permeten detectar anticossos contra el VHC a partir de les 4-6 setmanes del contagi.

5.2. Tècniques de biologia molecular

La detecció de l'ARN del VHC es realitza mitjançant la transcripció inversa en sèrum o plasma de l'ARN viral a ADN complementari i posterior amplificació per PCR del genoma viral (HCV Monitor, Roche Molecular Systems, Basel, Suïssa). Ens dona un resultat qualitatiu (positiu o negatiu) o quantitatiu (UI/mL) amb un límit de detectabilitat de <600 o <200 UI/mL. Està disponible al nostre Hospital des de l'any 1994 i ens permet detectar el virus a les dues setmanes de la infecció.

L'ARN del VIH es determina per transcripció inversa de l'ARN viral a ADN complementari i posterior amplificació d'una seqüència del gen *gag* per PCR (Cobas Amplicor VIH Monitor versió 1.5, Roche Molecular Systems, Suïssa) en sèrum o plasma. Se n'obté el número de còpies d'ARN viral per mil·lilitre de plasma, amb un límit de detectabilitat que es situa en <200 o <50 còpies/mL, i que pot expressar-se en valors absoluts (còpies/mL) o en escala logarítmica (\log_{10} còpies/mL). S'utilitza amb intenció diagnòstica en els nounats fills de mare co-infectada pel VIH i en el seguiment analític virològic dels pacients que resulten infectats pel VIH.

El genotipat del VHC es realitza mitjançant una plataforma de tècnica de PCR en temps real (Robot Abiprism 7000) per a realitzar l'amplificació i hibridació conjunta d'un fragment d'ARN del VHC amb sondes específiques dels principals genotips.

El recompte de subpoblacions limfocitàries en valors absoluts i percentuals es realitza per tècniques de citometria de fluxe (FACScalibur, Becton-Dickinson, EEUU).

6. ANÀLISI ESTADÍSTICA

Les dades clíniques, analítiques i d'altres proves complementàries es registren en una base de dades creada en Microsoft Office 2000 - Access i se'ls aplica l'anàlisi estadística amb el programa SPSS versió 11.0.

Les dades quantitatives es presenten resumides amb la mitjana aritmètica i la mediana, com a mesures de tendència central, i amb la desviació estàndard i el rang, com a mesures de dispersió. Per a les variables qualitatives s'estimen proporcions amb intervals de confiança del 95%.

Quan es vol determinar l'existència d'associacions entre les variables en estudi, s'utilitza, en l'anàlisi univariada, la prova de la khi al quadrat o el test exacte de Fisher per a les variables qualitatives, i la t d'Student o el test d'ANOVA per a les variables quantitatives. En ambdós casos es comproven les

condicions o criteris d'aplicació (normalitat de les variables, igualtat de variàncies i/o aplicació del test de Kolmogorov-Smirnov). Si aquests criteris no es compleixen, s'utilitzen les proves no paramètriques indicades en cada cas. Per a l'anàlisi multivariada, s'utilitzen tècniques de regressió logística.

La significació estadística s'estableix amb valors de $p < 0.05$.

Resultats

RESULTATS

Estudi 1. Transmissió vertical del VHC en el nostre medi

De gener de 1999 a desembre de 2006 es van identificar 128 dones infectades pel VHC de les 26214 embarassades controlades en el nostre Hospital, la qual cosa suposa una taxa de prevalença de la infecció del 0.49% (IC 95%: 0.40-0.57%) en aquesta població.

La població en estudi queda constituïda per un total de 144 nens que van néixer de 139 gestacions i que inclouen tres parelles de bessons, un embaràs de trigèmins i 11 parelles de germans. Es va determinar la virèmia materna en 116 de les gestacions (83.4%) i en 95 va ser positiva (81.9%). Les característiques de la gestació, del part i les dades neonatals dels pacients nascuts de mares infectades pel VHC es resumeixen en la **Taula 5**.

Taula 5: Característiques de la gestació, del part i dades neonatals dels pacients nascuts de mares infectades pel VHC inclosos en l'Estudi 1. *Excloent les cesàries electives, #excloent els nounats nascuts de mares co-infectades.

Característiques	
Edat de la mare, anys (mitjana \pm DE)	31.9 \pm 5.2
Mecanisme d'adquisició de la infecció, núm. de mares (%)	
Ús de drogues per via endovenosa	34 (27)
Transfusió sanguínia	31 (24)
Sexual	4 (3)
Desconegut	59 (46)
Co-infecció pel VIH, núm. de mares (%)	18 (14)
Determinacions d'ALT >36 UI/mL durant el 3r trimestre, núm. de mares (%)	31 (24)
Xifres d'ARN del VHC durant el 3r trimestre, 10 ³ UI/mL (mediana, rang)	710, 28-2200
<hr/>	
Tipus de part, núm. de gestacions (%)	
Vaginal eutòcic	55 (40)
Vaginal instrumentat	16 (11)
Cesària electiva	50 (36)
Cesària urgent	18 (13)
Durada del treball de part*, hores (mediana, rang)	3.1, 1-16.1
Durada de la ruptura de membranes*, hores (mediana, rang)	2.3, 0-120
<hr/>	
Nenes, núm. de pacients (%)	74 (51)
Edat gestacional al naixement, setmanes (mitjana \pm DE)	38.5 \pm 2.7
Pes al naixement, grams (mitjana \pm DE)	2958 \pm 623
Lactància materna [#] , núm. de pacients (%)	11 (9)

Les 18 mares co-infectades pel VIH es trobaven, en el moment de la inclusió, en els següents estadiatsges clínic-immunològics dels CDC (CDC, 1993): A1 (11 mares), B1 (5 mares), B2 (una mare) i B3 (una mare). D'aquestes 18 mares en van néixer 22 nadons de 21 gestacions. En la majoria dels casos, les mares van rebre tractament antiretroviral durant la gestació, i el part es va produir per cesària electiva (17 de 21 i 12 de 21, respectivament). Tots els nounats van rebre tractament profilàctic amb zidovudina i van ser alimentats amb llet artificial de forma exclusiva. Cap dels pacients resultà infectat pel VIH.

La infecció pel VHC va ser descartada en 116 pacients (80.5%), amb seroconversió constatada en la majoria dels casos (99 dels 116, 85%). La seroconversió dels anticossos materns es va produir en 16 lactants abans dels 6 mesos de vida, en 50 lactants entre els 6 i els 12 mesos, en 21 nens entre els 12 i els 18 mesos i més enllà dels 18 mesos en 12 nens. És a dir que, en dos terços (66.7%) dels pacients no infectats pel VHC, es va demostrar la seroconversió dels anticossos materns abans dels 12 mesos de vida.

Un total de 24 nens van ser considerats indeterminats (16.7%). En tots ells es disposa d'una determinació d'ARN viral per PCR negativa, i posteriorment van ser perduts en el seguiment. La funció hepàtica va ser normal en tots els pacients no infectats i indeterminats.

Compleixen criteris per a la infecció pel VHC per transmissió vertical 4 nens (taxa de transmissió vertical 2.8%, IC 95%: 0.1-5.5%) i les seves principals característiques es resumeixen a la **Taula 6**.

D'entre les variables estudiades, només la co-infecció materna pel VIH ha mostrat una relació amb la transmissió vertical de la infecció pel VHC (3 de 22 nens, 16.7%, IC 95%: 0-28% vs 1 de 122 nens, 0.8%, IC 95%: 0-2.4%), tot i que aquesta associació no és estadísticament significativa. Cap dels nens infectats ha rebut lactància materna.

Taula 6: Característiques perinatales i detalls de l'evolució a llarg termini dels 4 pacients infectats pel VHC per transmissió vertical.

Pacient	1	2	3	4
Co-infecció materna pel VIH	Sí	Sí	Sí	No
Mare UDVP	Desconegut	Sí	Sí	No
Xifres d'ARN matern del VHC (UI/mL)	>750000	>750000	710000	>750000
Genotip del VHC	3	4	4	1b
Tipus de part	Cesària urgent	Cesària urgent	Cesària electiva	Vaginal eutòcic
Gènere	Nen	Nen	Nena	Nen
Tipus d'alimentació	Artificial	Artificial	Artificial	Artificial
Temps de seguiment	4a 6m	6a 1m	18m	4a
Xifra d'ALT més elevada/última (UI/L)	150/67	57/57	51/43	408/11
Xifra d'ARN pel VHC més elevada/última (10^3 UI/mL)	>750/>750	>750/27	>750/>750	>750/<0.6

Tots els nens infectats pel VHC han romàs asimptomàtics i amb una funció hepàtica persistentment alterada durant el període d'estudi (patró d'hepatitis crònica), excepte el pacient 4, que als 18 mesos va experimentar el *clearance* de la infecció, amb ARN viral indetectable i funció hepàtica normal des d'aleshores.

Estudi 2. Infecció pel VHC a l'edat pediàtrica

1. GENERALITATS

El grup de pacients en edat pediàtrica infectats pel VHC que han estat controlats en el nostre Hospital des de les primeres identificacions l'any 1991 es compon de 127 nens.

S'han exclòs de l'anàlisi un total de 19 nens. En 3 casos no s'ha localitzat el seu historial clínic, en 5 casos es desconeix el mecanisme de transmissió de la infecció pel VHC i en 11 pacients el període de seguiment és inferior a 12 mesos.

Per tant, finalment s'han inclòs en l'estudi a 108 nens, nascuts entre maig de 1981 i setembre de 2004 i seguits durant una mitjana de 8 anys 9 mesos (DE 5 anys) i una mediana de 8 anys 7 mesos (rang entre 12 mesos i 19 anys 9 mesos). Un total de 29 nens (26.8%) han estat seguits des del naixement.

Les característiques dels 108 pacients en el moment de la inclusió en l'estudi es resumeixen a la **Taula 7**.

Taula 7: Característiques principals de la cohort de pacients pediàtrics infectats pel VHC en el moment de la inclusió en l'estudi.

Característiques	Pacients
Sexe femení, núm. de pacients (%)	52 (48.1)
Edat, mitjana \pm DE; mediana (rang)	3a 4m \pm 4a; 1a 7m (0-15a 5m)
Temps d'evolució de la infecció, mitjana \pm DE; mediana (rang)	2a 11m \pm 3a 10m 1a 4m (0-15a 5m)
Mecanisme de transmissió de la infecció pel VHC, núm. de pacients (%)	
Vertical	90 (83.3)
Transfusió sanguínia	18 (16.7)
Co-infecció pel VIH, núm. de pacients (%)	14 (13)
Motiu de diagnòstic de la infecció pel VHC, núm. de pacients (%)	
Seguiment dels fills de mare VHC positiva	55 (50.9)
Anàlisi sanguínia rutinària	44 (40.7)
Anàlisi sanguínia del protocol d'adopció	6 (5.6)
Clínica suggestiva	3 (2.8)

La distribució dels pacients inclosos a l'estudi segons l'any d'infecció i el mecanisme d'adquisició de la infecció es mostra a la **Figura 14**.

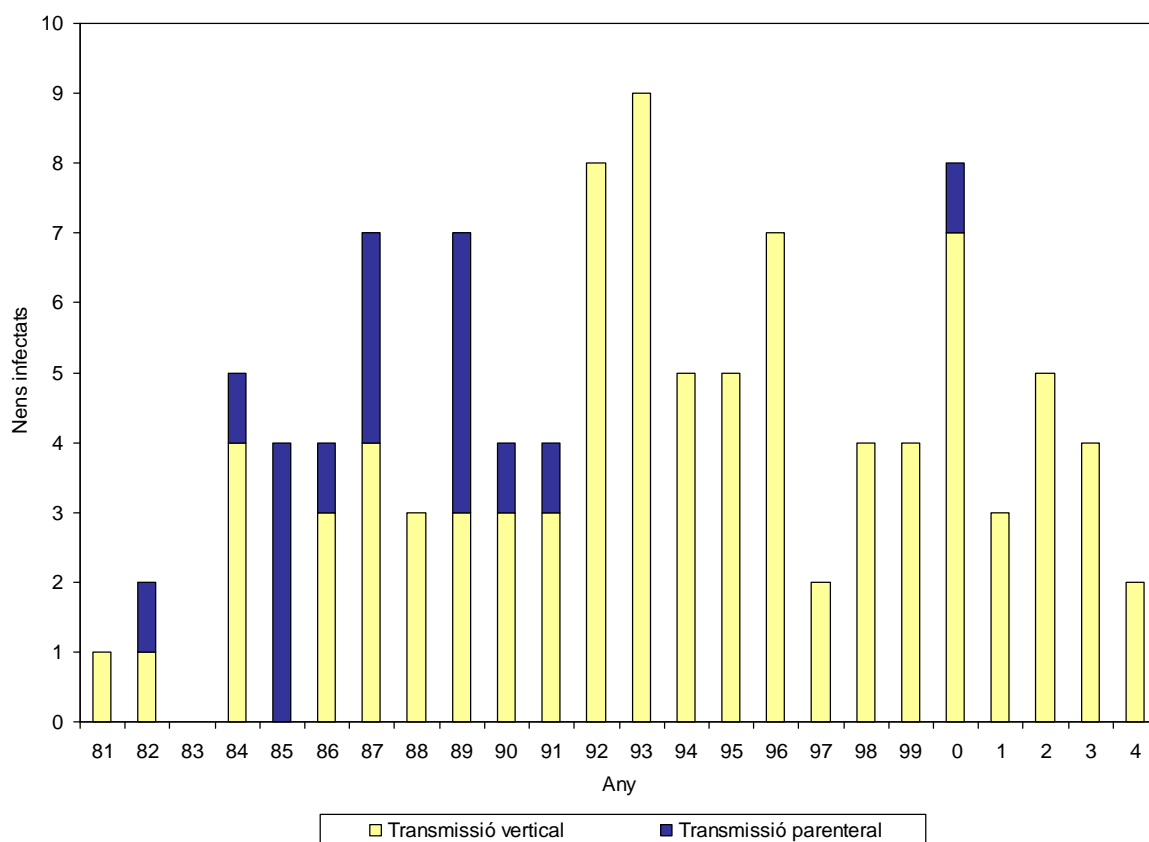


Figura 14: Distribució dels pacients inclosos en l'estudi segons l'any de contagi de la infecció pel VHC.

2. MANIFESTACIONS CLÍNIQUES

La majoria dels nens infectats pel VHC han romàs asimptomàtics durant el període d'estudi i només 9 (8.3%) han presentat algun símptoma o signe relacionat amb la infecció pel VHC. La troballa clínica més freqüent ha estat l'hepatomegàlia, constatada en 6 pacients (5.5%) a una edat mediana de 7 anys 4 mesos (rang de 3 a 14 anys). Les principals característiques dels pacients que han presentat algun signe o símptoma relacionat amb la infecció pel VHC estan resumides a la **Taula 8**.

Taula 8: Principals característiques dels pacients que han presentat algun signe o símptoma de la infecció pel VHC. ND, no disponible. HMG, hepatomegàlia. EMG, esplenomegàlia.

Pacient, gènere	Via de transmissió de la infecció	Genotip del VHC	Co-infecció pel VIH	Edat	Clínica	Exploració física	ALT en el moment de la troballa clínica (UI/L)	PCR en el moment de la troballa clínica (UI/mL)
1, F	Vertical	4	No	7a	Prurit, acòlia, colúria i epistaxi	HMG, EMG i equímosis	205	ND
2, F	Vertical	1b	No	11a	-	HMG	146	ND
3, F	Transfusió	1b	No	10a	-	HMG	27	<200
4, M	Vertical	4	No	3a 1m	-	HMG	131	83737
5, F	Vertical	1a	No	7a 4m	Dolor abdominal	-	56	ND
6, M	Vertical	1b	No	9a	Dolor abdominal i nàusees	HMG i EMG	73	ND
7, F	Vertical	1b	No	14a	Dolor abdominal	-	104	376596
8, M	Vertical	1b	No	6a	Tiroïditis autoimmune	Plaques alopèciques	48	6872
9, F	Vertical	4	Sí	3a	-	HMG	80	ND

En 3 d'aquests 9 pacients l'aparició de clínica va motivar el diagnòstic de la infecció pel VHC.

El primer cas diagnosticat a partir de la simptomatologia clínica és el d'una nena (**Taula 8**, pacient 1) que a l'edat de 7 anys va ser remesa a Consultes Externes de Pediatria del nostre Hospital per a l'estudi d'epistaxis de repetició i equimosis amb traumatismes mínims de 2 anys d'evolució. En l'últim any s'havien afegit al quadre clínic astènia, cefalea, prurit cutani, deposicions de consistència disminuïda, acòlia i colúria. L'exploració clínica en el moment de la consulta no va mostrar troballes significatives i en l'analítica sanguínia es va detectar un augment dels enzims hepàtics, sense colestasi ni alteracions de la coagulació, i es va confirmar la infecció pel VHC.

El segon cas és el d'una altra nena (**Taula 8**, pacient 5) a la que, a l'edat de 7 anys, el seu pediatre va realitzar una analítica amb perfil hepàtic per a estudiar un dolor abdominal inespecífic d'un mes d'evolució. Donat que presentava un augment dels enzims hepàtics va ser remesa al nostre Hospital per a completar l'estudi i es va diagnosticar la infecció pel VHC.

I el tercer pacient (**Taula 8**, pacient 6) és un nen que, també a l'edat de 7 anys, va ingressar en un altre Hospital per dolor abdominal amb nàusees i pèrdua de pes no quantificada de 2 mesos d'evolució i que associava distensió abdominal, astènia i febrícula en les 2 setmanes prèvies. A l'exploració física destacava hepatomegàlia i esplenomegàlia, i l'anàlisi sanguínia va mostrar un augment en la xifra d'ALT i es va confirmar la infecció pel VHC.

En l'anàlisi de les variables clíniques en els pacients que han presentat algun signe o símptoma de la infecció pel VHC respecte a aquells que han romàs asimptomàtics i sense troballes a l'exploració, cap d'elles ha mostrat diferències estadísticament significatives, tal com es reflexa a la **Taula 9**.

Pel que fa als estudis analítics, s'ha detectat una relació estadísticament significativa entre la infecció pel VHC genotip 1b i la presència de signes o símptomes de la malaltia (prova exacta de Fisher, $p=0.025$). Cap de les altres variables analítiques estudiades no ha mostrat una associació estadísticament significativa amb la presència de signes o símptomes de la malaltia.

Taula 9: Característiques clíniques i analítiques diferencials entre els pacients que desenvolupen algun signe o símptoma de la infecció pel VHC respecte a aquells que romanen asimptomàtics i sense troballes a l'exploració.

Característiques	Presència d'algun signe o símptoma de la infecció pel VHC		p
	Sí (n=9)	No (n=99)	
Gènere femení, núm. de pacients (%)	3 (33.3)	49 (49.5)	NS
Transmissió vertical, núm. de pacients (%)	8 (88.9)	82 (82.8)	NS
Co-infecció pel VIH, núm. de pacients (%)	1 (11.1)	13 (13.1)	NS
Percentatge d'ALT > 40 UI/L (mitjana ± DE)	77.3 ± 23	63 ± 28.4	NS
ALT màxima, UI/L (mitjana ± DE)	184.5 ± 175.7	167 ± 142.1	NS
Percentatge d'ARN-VHC positius per tècnica de PCR (mitjana ± DE)	85.8 ± 32.5	86.4 ± 28	NS
Infecció pel genotip 1b del VHC, núm. de pacients (%)	5 (55.5)	19 (19.2)	0.025

Finalment, la presència d'hepatomegàlia a l'exploració física no es relaciona amb cap de les variables clíniques ni analítiques estudiades.

3. PROVES D'IMATGE

En un total de 81 nens s'ha realitzat com a mínim una ecografia hepàtica durant el seu seguiment. En 69 nens (85.2%) la prova d'imatge no mostra alteracions durant el període d'estudi, mentre que en 9 pacients el fetge és hiperecoïc, en 3 d'ells l'ecografia mostra hepatomegàlia i dos d'aquests presenten esteatosi hepàtica. En els 3 casos restants es va trobar esplenomegàlia, una petita calcificació hepàtica i una litiasi biliar.

4. DETERMINACIONS ANALÍTIQUES

4.1. Xifres d'ALT

Tots els pacients tenen com a mínim 3 determinacions d'ALT durant el període de seguiment, amb una mitjana de 17 determinacions per pacient (DE: 16) i una mediana de 14 determinacions (rang 3 a 93).

En 14 pacients (13%) les xifres d'ALT han estat sempre superiors a 40 UI/L mentre que 4 pacients (3.7%) tenen xifres d'ALT dins de la normalitat (<40 UI/L) en totes les ocasions en què s'han determinat. En 3 d'aquests 4 pacients les determinacions de PCR del VHC han estat sempre negatives, són pacients en qui s'ha comprovat el *clearence* de la virèmia.

D'entre els 104 pacients que tenen alguna determinació d'ALT elevada, en 34 casos (32.7%) la xifra màxima no supera 80 UI/L mentre que en 11 pacients (10.6%) trobem alguna determinació superior a 400 UI/L, 5 d'aquests estan co-infectats pel VIH.

Un total de 45 pacients (41.7%) tenen xifres d'ALT superiors a 40 UI/L en més del 75% de les determinacions.

Entre els pacients inclosos en el nostre estudi que no aconsegueixen el *clearence* de la virèmia, existeix una correlació entre el percentatge d'ALT

superiors a 40 UI/L i la determinació d'ALT màxima de cada pacient (índex de correlació-regressió de 0.305, $p=0.01$) (**Figura 15**).

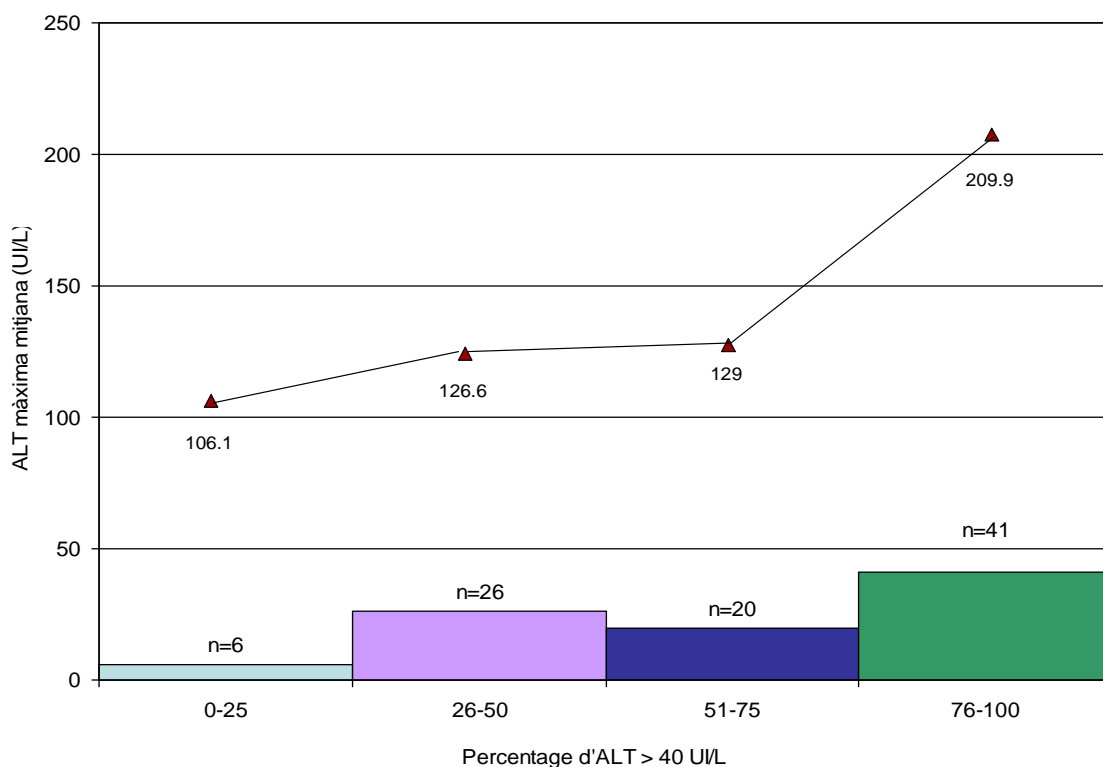


Figura 15: Distribució dels pacients infectats pel VHC respecte al percentatge de determinacions d'ALT superiors a 40 UI/L i l'ALT màxima mitjana de cada grup, exclouent els pacients que han experimentat el clearance de la infecció.

4.2. Determinacions d'ARN del VHC

Tots els pacients tenen almenys una determinació per PCR de l'ARN del VHC i fins a 98 pacients (90.7%) en tenen com a mínim 3 determinacions durant el període de seguiment. La mitjana és de 9 determinacions per pacient (DE 6) i la mediana és de 8 determinacions (rang 1 a 27).

En 71 pacients (65.7%) la PCR del VHC és positiva en totes les ocasions en què s'ha determinat mentre que en 7 pacients (6.5%) és sempre negativa. Fins a 90 pacients (83.3%) tenen virèmia positiva en més del 75% de les determinacions.

4.3. Genotip del VHC

A la **Figura 16** es mostra la distribució dels genotips del VHC dels 108 pacients inclosos en l'estudi. El resultat és desconegut en un total de 17 pacients en què no es va disposar de mostra per a realitzar la determinació (n=14) o el resultat va ser indeterminat (n=3).

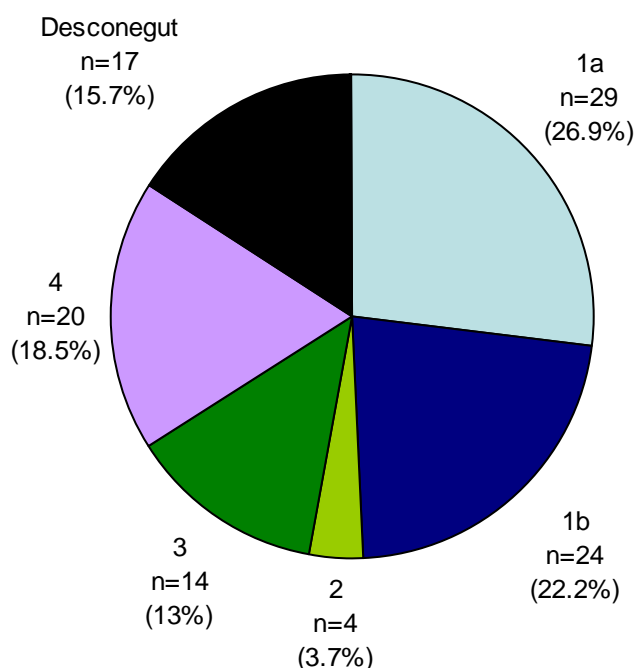


Figura 16. Distribució dels genotips del VHC en la població en estudi.

A la **Taula 10** es mostra la distribució dels genotips del VHC d'acord amb el mecanisme de transmissió: transmissió vertical, transmissió vertical en nens adoptats i per transfusió sanguínia. No s'inclouen 4 pacients en els que desconeixem si la mare fou UDVP.

Taula 10: Distribució dels genotips del VHC d'acord amb la via de transmissió.

Genotip VHC	Vertical, mare no UDVP (n=37)	Vertical, mare UDVP (n=43)	Vertical, pacients adoptats (n=6)	Transfusió sanguínia (n=18)
1a, núm. de pacients (%)	12 (32.4)	15 (34.9)	0	2 (11.1)
1b, núm. de pacients (%)	14 (37.8)	0	2 (33.3)	7 (38.9)
2, núm. de pacients (%)	1 (2.7)	1 (2.3)	0	2 (11.1)
3, núm. de pacients (%)	1 (2.7)	8 (18.6)	2 (33.3)	1 (5.6)
4, núm. de pacients (%)	6 (16.2)	14 (32.6)	0	0
Desconegut, núm. de pacients (%)	3 (8.1)	5 (11.6)	2 (33.3)	6 (33.3)

S'observa una major taxa de prevalença d'infeccions pel VHC genotips 1a i 1b entre els fills de mare no UDVP (Khi al quadrat, $p=0.008$) i dels genotips 3 i 4 entre els fills de mare UDVP (Khi al quadrat, $p=0.005$).

5. BIÒPSIA HEPÀTICA

Durant la segona meitat de la dècada dels 90, es realitzà biòpsia hepàtica en 25 dels 108 nens en seguiment (23.1%), mitjançant la punció percutània guiada per ecografia mercès a la col·laboració entre els Serveis de Cirurgia Pediàtrica i Diagnòstic per la Imatge del nostre centre.

En la majoria dels casos, aquesta es va realitzar prèviament a l'inici de tractament específic. L'edat mediana en el moment de realitzar la biòpsia fou de 7 anys (rang 1 any 8 mesos a 13 anys 6 mesos).

En 22 dels 25 pacients la biòpsia mostrà signes d'hepatitis crònica, en un cas el teixit hepàtic fou normal, i en dos pacients la mostra biològica obtinguda fou insuficient per a analitzar-la.

La **Taula 11** descriu la distribució de les troballes en l'anatomia patològica dels 23 pacients en què es va obtenir mostra suficient en la biòpsia hepàtica prèvia al tractament, valorant separadament el grau d'inflamació i de fibrosi.

Taula 11: Distribució de les troballes en l'anatomia patològica en les mostres dels 23 pacients en què es va obtenir mostra suficient en la primera biòpsia hepàtica.

Inflamació		Fibrosi	
No	1	No	15
Lleu	4	Present	4
Moderada	12	En ponts porto-portals	3
Greu	6	Cirrosi	1

En els pacients estudiats, la presència de fibrosi en l'estudi histològic no es relaciona amb el grau d'inflamació, amb l'IMC del pacient ni amb el temps d'evolució de la infecció en el moment de realitzar la biòpsia hepàtica (dades no

mostrades). La presència d'inflamació o de fibrosi a la biòpsia hepàtica tampoc es relaciona amb cap de les variables analítiques estudiades.

Com ja s'ha comentat, la realització de la biòpsia va precedir l'inici de tractament específic en 24 dels 25 pacients. Un dels pacients en què la mostra fou insuficient no va rebre tractament. En 19 d'aquests 24 pacients es realitzà una segona biòpsia hepàtica al finalitzar el tractament: en 16 dels 19 pacients la biòpsia mostrà signes d'hepatitis crònica, en dos casos el teixit hepàtic fou normal, i en un pacient la mostra biològica obtinguda fou insuficient per a analitzar-la.

6. TRACTAMENT

Durant el seguiment, han rebut tractament específic per al VHC 29 (26.8%) dels 108 nens, un d'ells en dues ocasions. Cap dels pacients tractats està co-infectat pel VIH. Només en 5 casos el tractament s'ha administrat sense haver realitzat prèviament una biòpsia hepàtica.

La majoria de pacients van ser tractats entre maig de 1995 i juny de 1999 amb interferó alfa en monoteràpia (3 MU/m² de superfície corporal, 3 cops per setmana per via subcutània). Un cas va rebre aquest tractament l'any 1992 i dos casos han estat tractats a partir de l'any 2006 (iniciaren tractament al març de 2006 i al maig de 2007, respectivament) i han rebut interferó pegil·lat (1.5 mcg/kg de pes, un cop per setmana per via subcutània) combinat amb ribavirina (15 mg/kg de pes i dia per via oral).

L'edat mediana a l'inici del tractament fou de 6 anys i 9 mesos (rang 2 anys 7 mesos a 13 anys 9 mesos). El mecanisme d'adquisició de la infecció va ser en 22 casos per via vertical i en 7 casos per via parenteral.

La durada del tractament va ser de 12 mesos en 27 pacients. En el primer pacient que es va tractar al nostre Hospital (gener de l'any 1992) la durada del tractament va ser només de 6 mesos perquè aquesta era la pauta en adults en

aquella època. En un altre pacient es va suspendre el tractament als 9 mesos per l'aparició d'una tiroïditis autoimmune.

Un total de 26 pacients (86.2% dels tractats) van presentar efectes secundaris del tractament, essent el més freqüent la febre (present en 21 pacients), seguit per la cefalea (8 pacients), vòmits i calfreds (ambdós en 6 pacients) i astènia (en 5 pacients). Altres efectes secundaris menys freqüents van ser l'anorèxia, la irritabilitat, les miàlgies i la fragilitat capil·lar. Van objectivar-se les següents alteracions hematològiques no simptomàtiques: leucopènia en 15 pacients, lleu en la majoria dels casos (xifra mediana de leucòcits/mm³ 4150, rang 3300 a 4780), trombopènia en 4 pacients (mediana de 93500 plaquetes/mm³, rang 32000 a 143000) i anèmia en 3 pacients (xifra mediana d'hemoglobina 11.05 g/dl, rang 10.9 a 11.2).

En dos casos va ser necessària la interrupció del tractament. El primer pacient es va detectar en els controls analítics leucopènia (3600 leucòcits/mm³, 1000 neutròfils segmentats/mm³) i plaquetopènia (91000 plaquetes/mm³) que van requerir la interrupció temporal de l'administració de l'interferó. Als 2 mesos d'aturar el fàrmac, i amb les xifres de leucòcits i plaquetes normalitzades, es va reiniciar el tractament amb interferó a dosis de 1 MU/m² de superfície corporal, 3 cops per setmana durant 1 setmana i posteriorment a 2 MU/m², 3 cops per setmana. Als 4 mesos de reiniciar el tractament va caldre reinterrompre per segona vegada el tractament per leucopènia (3300 leucòcits/mm³, 1100 neutròfils segmentats/mm³) que es va resoldre en 15 dies. Posteriorment es va poder continuar amb interferó a dosis de 2 MU/m², 3 cops per setmana fins a completar els 12 mesos de tractament. El segon pacient va presentar als 9 mesos d'iniciar el tractament una tiroïditis autoimmune, motiu pel qual aquest es va suspendre definitivament i es va administrar hormona tiroïdal.

La majoria dels pacients tractats han experimentat un descens en les xifres de càrrega viral durant el tractament amb interferó. D'acord amb les definicions internacionals de resposta al tractament específic per a la infecció crònica pel VHC i a les dades de què disposem del seguiment dels 28 pacients tractats (no disposem de dades del pacient tractat l'any 1992):

- 6 de 17 pacients (35.3%) assoliren una RVR a les 4 setmanes d'haver iniciat el tractament.
- 12 de 28 pacients (42.9%) assoliren una RVP a les 12 setmanes d'haver iniciat el tractament.
- 7 de 27 pacients (25.9%) assoliren una RFT al finalitzar els 12 mesos d'interferó.

Tan sols 5 dels 28 pacients (17.8%) que han completat el tractament mantenen l'ARN-VHC indetectable 6 mesos després de finalitzar el tractament, complint amb la definició de RVS. Quatre dels nens en què es va aconseguir una RVS van ser tractats amb interferó alfa en monoteràpia durant 12 mesos. Tots ells havien assolit una RVR i una RVP. El cas restant no va respondre al tractament amb interferó alfa en monoteràpia i 10 anys més tard va ser tractat amb teràpia combinada (interferó pegil-lat i ribavirina) assolint la RVP, la RFT i la RVS. Les principals característiques dels pacients que assoliren la RVS amb el tractament amb interferó alfa en monoteràpia es troben descrites a la **Taula 12**.

Taula 12: Característiques dels 4 pacients que han experimentat una RVS amb el tractament amb interferó alfa en monoteràpia.

Pacient	Mode d'adquisició de la infecció	Edat d'adquisició de la infecció (mesos)	Edat al tractament (mesos)	Genotip del VHC	ARN-VHC pre-tractament (UI/mL)	Biòpsia prèvia al tractament	Biòpsia posterior al tractament
1, F	Transfusió	44	124	1b	25800	Inflamació moderada; No fibrosi	Inflamació lleu; No fibrosi
2, M	Transfusió	18	165	2b	5786	Inflamació greu; Fibrosi present	Inflamació lleu; Fibrosi en ponts
3, F	Vertical	0	77	3a	1075	No disponible	No disponible
4, M	Transfusió	57	130	2a 2c	96536	Inflamació lleu; No fibrosi	Normal

A tall d'exemple, en la **Figura 17** s'hi troba representada l'evolució de les xifres d'ALT i de virèmia per al VHC del pacient 1 de la **Taula 12**.

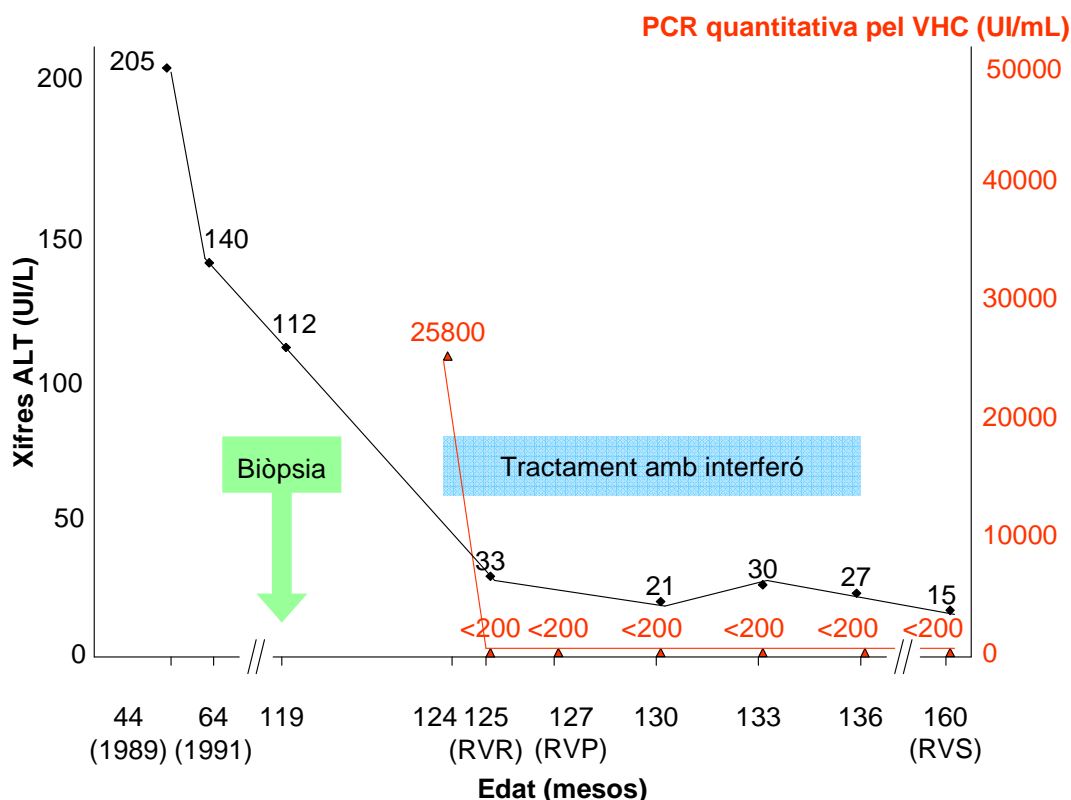


Figura 17: Representació gràfica de les determinacions d'ALT i de virèmia pel VHC en un pacient que ha aconseguit el clearance de la infecció amb el tractament amb interferó en monoteràpia durant 12 mesos.

En l'anàlisi de les variables clíniques, la transmissió vertical de la infecció en la nostra cohort de pacients es relaciona de forma estadísticament significativa amb una menor probabilitat de RVS amb el tractament amb interferó en monoteràpia (prova exacta de Fisher, $p=0.038$), de RVP ($p=0.043$) i de RFT ($p=0.024$).

Pel que fa a les variables analítiques tan sols es mostra una tendència a una major resposta al tractament en aquells pacients infectats pels genotips 2 o 3 (prova exacta de Fisher, $p=0.065$) (**Taula 13**).

Dos pacients han estat tractats amb teràpia combinada (interferó pegil·lat i ribavirina). El primer no va respondre al tractament amb interferó alfa en monoteràpia als 7 anys de vida i va ser tractat 10 anys més tard (al març del 2006) amb teràpia combinada, assolint la RVP, la RFT i la RVS. Com a efectes secundaris, va presentar epigastràlgies i caiguda del cabell durant el tractament. El segon cas va iniciar el tractament al maig del 2007, quan tenia

12 anys i mig de vida. Com a efectes secundaris del tractament va presentar leucopènia (3300 leucòcits/mm³) i no va assolir la RVP ni la RFT.

Taula 13: Anàlisi de les diferents variables clíniques i analítiques: diferències entre aquells pacients que assoleixen una RVS i aquells que no. [&]Sobre un total de 25 pacients en els quals l'ARN-VHC pre-tractament és conegut. ^{*}Sobre un total de 27 pacients en els quals el genotip és conegut. HMG, hepatomegàlia.

Característiques	RVS amb el tractament amb interferó alfa en monoteràpia		p
	Sí (n=4)	No (n=24)	
Gènere femení, núm. de pacients (%)	2 (50)	13 (54.2)	NS
Transmissió vertical, núm. de pacients (%)	1 (25)	20 (83.3)	0.038
Presència de clínica, núm. de pacients (%)	1 (25)	6 (25)	NS
Presència d'HMG, núm. de pacients (%)	1 (25)	4 (16.7)	NS
ARN-VHC pre-tractament, UI/mL (mediana, rang) ^{&}	15793, 1075- 96536	140600, 200- >750000	NS
Temps d'evolució de la infecció fins a l'inici del tractament, mesos (mediana, rang)	78.5, 10-147	73, 31-159	NS
Percentatge d'ALT > 40 UI/L (mediana, rang)	70.1, 36.4-83.3	71.8, 18.2-100	NS
ALT màxima, UI/mL (mediana, rang)	151, 93-243	125, 63-625	NS
Genotips 2 o 3 del VHC, núm. de pacients (%) [*]	3 (75)	6 (25)	0.065
Presència de fibrosi a la biòpsia hepàtica, núm. de pacients (%)	1 (25)	6 (25)	NS

7. SITUACIÓ ACTUAL DEL SEGUIMENT DE LA COHORT

Dels 108 pacients inclosos, 62 estan encara en seguiment a les Consultes Externes del nostre Hospital (57.4%). Han estat donats d'alta 32 pacients (29.6%): per curació (n=2), alta voluntària (n=1), trasllat a un altre centre (n=6) o majoria d'edat (n=23), i 14 pacients (13%) han estat perduts durant el seguiment perquè no han acudit a les visites de control. No es té constància de cap èxitus.

8. PACIENTS QUE HAN EVOLUCIONAT A INSUFICIÈNCIA HEPÀTICA

Al llarg del seguiment dos pacients han desenvolupat una cirrosi hepàtica, la qual cosa suposa una taxa de prevalença de cirrosi en aquesta cohort de l'1.8% (IC 95%: 0-4.3%).

Un dels pacients és una nena mono-infectada (**Taula 8**, pacient 1) infectada pel VHC per transmissió vertical que es va diagnosticar als 7 anys, edat a la qual va presentar clínica suggestiva d'hepatopatia. Als 3 mesos de ser remesa al nostre centre va iniciar tractament amb interferó alfa en monoteràpia i, malgrat assolir una RVP, no va aconseguir la RVS. Durant el seu seguiment posterior al tractament les determinacions d'ALT han estat elevades (mediana de 44 UI/L, rang 30 a 75) la PCR per al VHC ha estat positiva en totes excepte una de les ocasions en què s'ha determinat i ha presentat plaquetopènia persistent (mediana de 133500/mm³, rang 104000 a 144000) amb xifres de bilirrubina i albúmina dins de la normalitat. No ha presentat signes de descompensació hepàtica i en l'actualitat és major d'edat i ja no es controla al nostre centre.

El segon pacient és una nena de 15 anys co-infectada pel VHC i el VIH per transmissió vertical, filla d'una mare UDVP. Va ser diagnosticada de la infecció pel VIH a l'edat de 4 anys i va iniciar tractament antiretroviral combinat als 5 anys, que es va haver de suspendre 3 anys després perquè va presentar un augment en les xifres de transaminases. Als 10 anys es va diagnosticar de la infecció pel VHC, a través d'una analítica practicada en el seguiment de la infecció pel VIH, i ha seguit un patró d'hepatitis crònica. A partir dels 12 anys de vida va tornar a rebre tractament antiretroviral. En els últims anys, ha estat derivada a un altre hospital per a valoració de la possibilitat de transplantament hepàtic donat que les biòpsies mostren un fetge cirròtic.

9. PATRONS EVOLUTIUS CLÍNICO-ANALÍTICS

D'acord amb els Consensos Internacionals, l'evolució clínico-analítica dels 108 pacients en seguiment es distribueix en 3 grups, tal com mostra la **Taula 14**.

Taula 14: Patrons evolutius clínico-analítics dels pacients en estudi: característiques principals.

Patró clínico-analític	n	Sexe femení, núm. de pacients (%)	Co-infecció pel VIH, núm. de pacients (%)	Signes o síntomes, núm. de pacients (%)
Clearance de la virèmia	15	8 (53.3)	0	1 (6.7)
Infecció asimptomàtica	8	5 (62.5)	1 (12.5)	1 (12.5)
Hepatitis crònica	85	43 (50.6)	13 (15.3)	7 (8.2)

Un total de 15 pacients (13.9%) compleixen la definició de *clearance* de la virèmia, les característiques principals dels quals es troben representades a la **Taula 15**. Aquests són pacients que haurien aconseguit la curació.

Taula 15: Característiques dels pacients infectats pel VHC que han experimentat el *clearance* de la virèmia. *Pacient tractada en dues ocasions.

Pacient	Mode d'adquisició de la infecció	En el moment de la primera ARN-VHC negativa		Genotip del VHC	Determinacions d'ALT >40 UI/L (%)	Determinacions d'ARN-VHC positives (%)	Tractament específic per al VHC
		Edat (mesos)	Temps d'evolució de la infecció (mesos)				
1, F	Vertical	82	82	Desconegut	0	0	No
2, M	Vertical	45	45	Desconegut	0	0	No
3, M	Vertical	46	46	Desconegut	33	0	No
4, M	Vertical	59	59	1a	67	67	No
5, M	Vertical	17	17	1a	50	50	No
6, F	Vertical	24	24	4c4d	50	25	No
7, M	Vertical	24	24	1b	71	55	No
8, F	Vertical	46	46	Desconegut	0	0	No
9, F	Vertical	60	60	Desconegut	25	0	No
10, F	Vertical	48	48	4	67	75	No
11, F	Transfusió	133	89	1b	36	0	Sí
12, M	Transfusió	178	160	2b	58	18	Sí
13, F	Transfusió	209	209	3a	80	87	Sí*
14, F	Vertical	83	83	3a	82	0	Sí
15, M	Transfusió	133	13	2a2c	83	25	Sí

Cap dels pacients que han experimentat **clearance de la virèmia** del VHC està co-infectat pel VIH. Entre els 10 pacients que han assolit el *clearance* de la virèmia de forma espontània, l'edat mediana a la que han presentat la primera PCR negativa és de 3 anys 10 mesos (rang 1 any 5 mesos a 6 anys 10 mesos) i tots ells han estat infectats per via vertical. Si només tenim en compte els 5 pacients que no han rebut tractament específic i que han estat seguits de forma regular des del naixement, l'edat mediana és de 2 anys (rang 1 any 5 mesos a 4 anys 11 mesos).

A la **Figura 18** podem veure la representació gràfica de les determinacions d'ALT i de virèmia pel VHC en un pacient que ha aconseguit el *clearence* espontani de la infecció a l'edat de 2 anys (**Taula 15**, pacient 7).

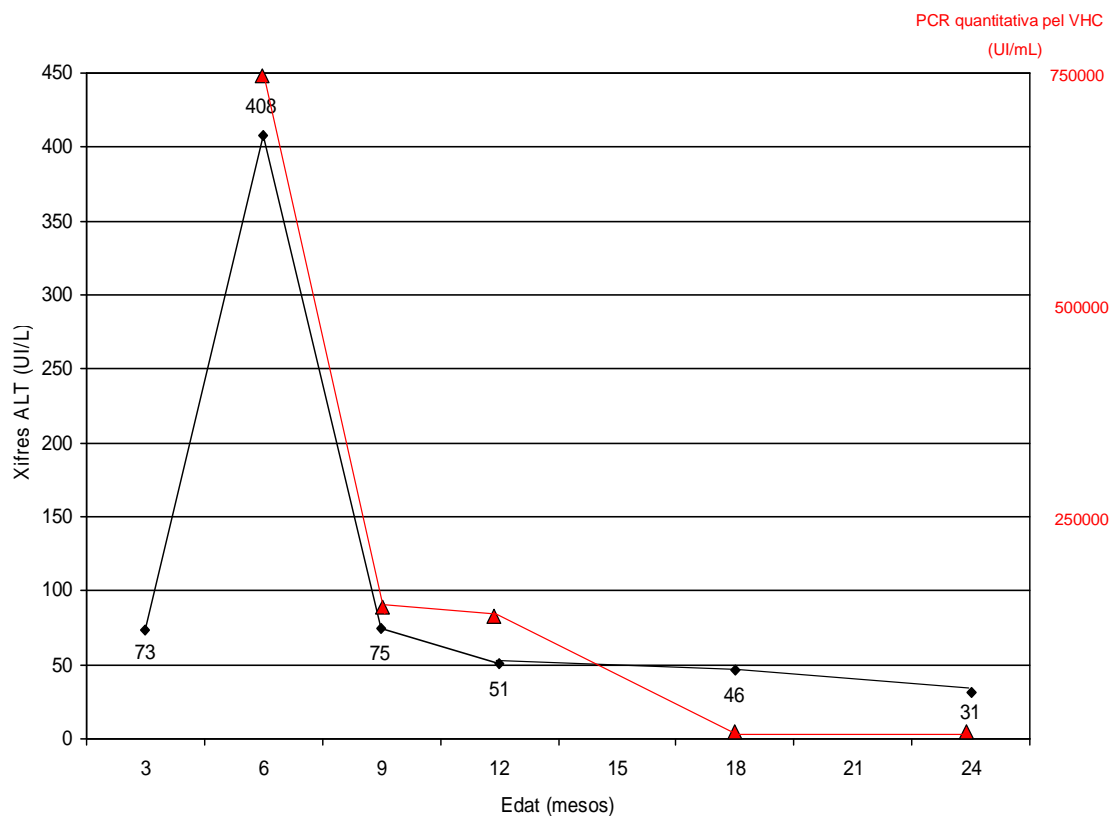


Figura 18: Representació gràfica de les determinacions d'ALT i de virèmia pel VHC en un pacient que ha aconseguit el *clearence* espontani de la infecció pel VHC a l'edat de 2 anys.

Entre els 93 pacients que no compleixen la definició de *clearence* de la virèmia, es distingeixen dos patrons evolutius diferents, en base a les xifres plasmàtiques d'ALT. En la majoria dels casos (85 pacients, 91.4%) aquestes es mantenen alterades de forma persistent (**hepatitis crònica**), mentre que en 8 pacients (8.6%) les xifres d'ALT es troben dins la normalitat (**infecció asimptomàtica**) en totes o en gairebé totes les ocasions en què s'han determinat.

A la **Taula 16** s'hi descriuen les característiques principals dels 8 pacients que segueixen un patró d'infecció asimptomàtica.

Taula 16: Principals característiques dels 8 pacients que segueixen un patró d'infecció asimptomàtica.

Pacient	Mode d'adquisició de la infecció	Co-infecció pel VIH	Genotip del VHC	Biòpsia hepàtica	Tractament específic pel VHC
1, F	Vertical	No	4	No	Sí
2, F	Vertical	No	1a	No	No
3, F	Vertical	No	4	No	No
4, M	Vertical	Sí	Desconegut	No	No
5, F	Vertical	No	1a	Inflamació greu; Fibrosi present	Sí
6, F	Vertical	No	1a	No	No
7, M	Vertical	No	3a	Inflamació moderada; No fibrosi	Sí
8, M	Vertical	No	1a	No	No

A la **Figura 19** podem veure les determinacions d'ALT i virèmia en un pacient amb infecció asimptomàtica (**Taula 16**, pacient 6).

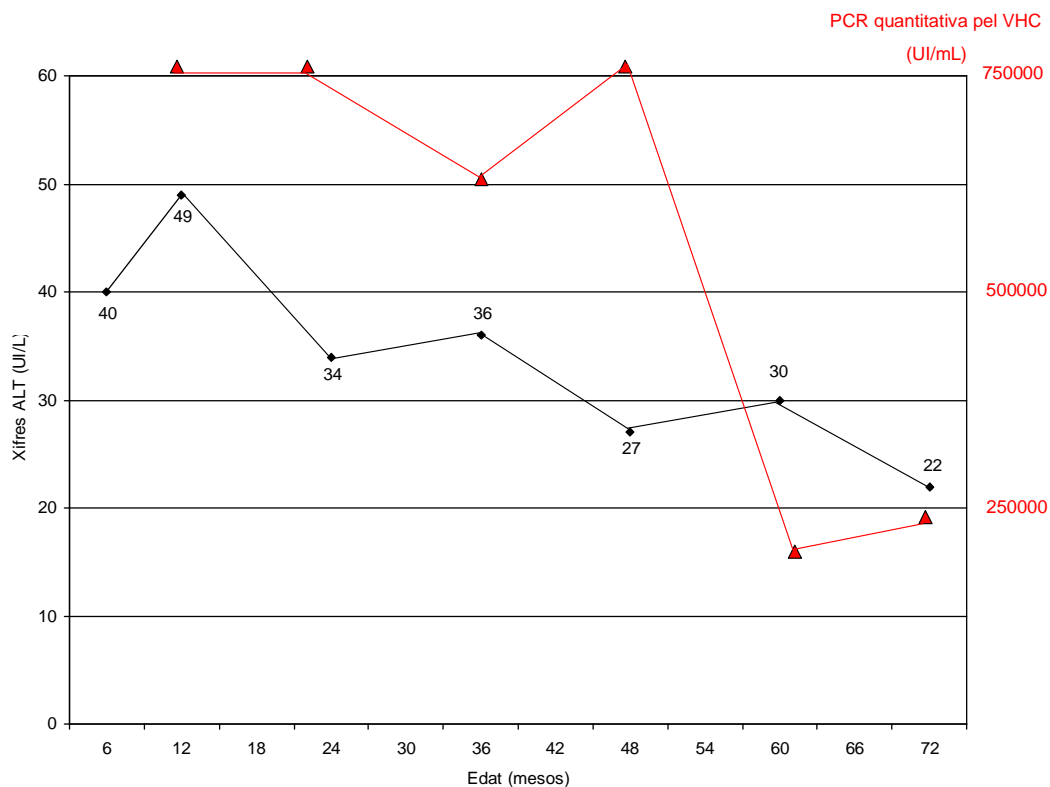


Figura 19: Representació gràfica de les determinacions d'ALT i de virèmia pel VHC en un pacient amb infecció asimptomàtica.

A la **Taula 17** s'hi descriuen les característiques principals dels 85 pacients que segueixen un patró d'hepatitis crònica.

Taula 17: Principals característiques dels pacients que segueixen un patró d'hepatitis crònica. *Sobre 17 pacients en qui es va obtenir una biòpsia durant el seguiment.

Característiques	Pacients
Mecanisme de transmissió de la infecció pel VHC, núm. de pacients (%)	
Vertical	71 (83.5)
Transfusió sanguínia	14 (16.5)
Genotip del VHC, núm. de pacients (%)	
1a	23 (27.1)
1b	22 (25.9)
2	2 (2.4)
3	11 (12.9)
4	16 (18.8)
Desconegut	11 (12.9)
Percentatge de determinacions d'ALT >40 UI/L (mitjana ± DE)	70.5 ± 24.9
Percentatge de determinacions d'ARN-VHC positives (mitjana ± DE)	26.9 ± 31.7
Biòpsia hepàtica, presència d'inflamació, núm. de pacients (%)*	16 (94.1)
Biòpsia hepàtica, presència de fibrosi, núm. de pacients (%)*	6 (35.3)
Tractament específic pel VHC, núm. de pacients (%)	21 (24.7)

Finalment, a la **Figura 20** es mostra l'evolució de les xifres d'ALT i virèmia pel VHC d'un pacient amb hepatitis crònica.

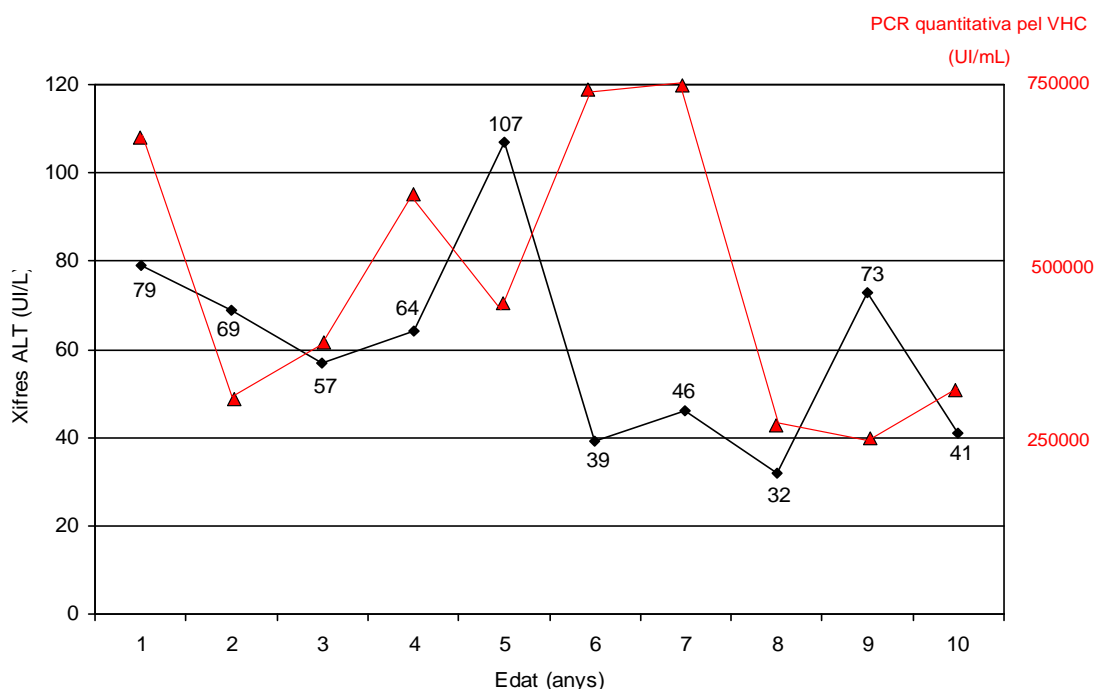


Figura 20: Evolució de les xifres d'ALT i la virèmia pel VHC d'un pacient amb hepatitis crònica.

En l'anàlisi de les variables clíniques i la seva associació amb la possibilitat d'aconseguir el *clearence* espontani de la virèmia en el nostre grup de pacients, una major durada de la infecció es relaciona de forma estadísticament

significativa amb un menor percentatge de *clearence* (U de Mann-Whitney, $p < 0.0001$). Entre les variables analítiques, el *clearence* de la infecció es relaciona amb percentatges menors d'ALT elevades (U de Mann-Whitney, $p = 0.03$) i de determinacions d'ARN-VHC positives (U de Mann-Whitney, $p < 0.0001$) (**Taula 18**).

Taula 18: Anàlisi de la possibilitat d'evolució a *clearence* de la virèmia en relació a les diferents variables clíniques i analítiques. *Sobre un total de 91 pacients en els que el genotip està identificat. HMG, hepatomegàlia.

Característiques	Clearence espontani de la infecció		p
	Sí (n=10)	No (n=98)	
Gènere femení, núm. de pacients (%)	5 (50)	47 (47.9)	NS
Transmissió vertical, núm. de pacients (%)	10 (100)	80 (81.6)	NS
Presència de clínica, núm. de pacients (%)	0 (0)	9 (9.2)	NS
Presència d'HMG, núm. de pacients (%)	0 (0)	6 (6.1)	NS
Temps d'evolució de la infecció, mesos (mitjana \pm DE)	45.1 \pm 19.6	148.1 \pm 59.9	<0.0001
Percentatge d'ALT > 40 UI/L (mitjana \pm DE)	36.3 \pm 28.9	67 \pm 26.6	0.03
ALT màxima, UI/mL (mitjana \pm DE)	192.5 \pm 211.8	166 \pm 136.9	NS
Percentatge de determinacions d'ARN-VHC + (mitjana \pm DE)	27.2 \pm 31.4	92.4 \pm 19.8	<0.0001
Genotip 1 o 4 del VHC, núm. de pacients (%)*	5 (100)	68 (79)	NS

L'anàlisi de les diferències en les variables clíniques i analítiques i els patrons d'infecció asimptomàtica i hepatitis crònica es resumeix a la **Taula 19**.

Taula 19: Anàlisi dels patrons d'infecció asimptomàtica i hepatitis crònica en relació a les diferents variables clíniques i analítiques. *Sobre un total de 81 pacients en els que el genotip està identificat (7 dels quals segueixen un patró d'infecció asimptomàtica). HMG, hepatomegàlia.

Característiques	Patró evolutiu de la infecció		p
	Hepatitis crònica (n=85)	Infecció asimptomàtica (n=8)	
Gènere femení, núm. de pacients (%)	42 (49)	3 (38)	NS
Transmissió vertical, núm. de pacients (%)	71 (83)	8 (100)	NS
Presència de clínica, núm. de pacients (%)	7 (8)	1 (12)	NS
Presència d'HMG, núm. de pacients (%)	5 (6)	0 (0)	NS
Temps d'evolució de la infecció, mesos (mitjana \pm DE)	148.3 \pm 60.6	161.5 \pm 55.3	NS
Percentatge d'ALT > 40 UI/L (mitjana \pm DE)	70.5 \pm 24.9	29.6 \pm 19.1	<0.0001
ALT màxima, UI/mL (mitjana \pm DE)	172.2 \pm 141.7	86.6 \pm 78.7	0.021
Percentatge de determinacions d'ARN-VHC + (mitjana \pm DE)	95.7 \pm 10.7	98.6 \pm 3.9	NS
Genotip 1 o 4 del VHC, núm. de pacients (%)*	61 (82)	6 (86)	NS

El patró d'hepatitis crònica es relaciona de forma estadísticament significativa amb un percentatge més alt de determinacions d'ALT elevades (U de Mann-Whitney, $p < 0.0001$) i amb una xifra d'ALT màxima més elevada (U de Mann-Whitney, $p = 0.021$).

Cohort 1. Pacients infectats pel VHC per transmissió vertical

Aquesta cohort es compon de 90 pacients que han adquirit la infecció per transmissió vertical i que han estat en seguiment durant una mitjana de 7 anys 11 mesos (DE 4a 9m) i una mediana de 7 anys 7 mesos (rang 0 a 11a 5m) (**Taula 20**). Vint-i-set d'aquests pacients han estat seguits des del naixement.

***Taula 20:** Principals característiques maternes i del part de la cohort de pacients pediàtrics infectats pel VHC per transmissió vertical.*

Característiques maternes i del part	
Mode d'adquisició de la infecció pel VHC de la mare	
UDVP, núm. de pacients (%)	45 (50)
Transfusió sanguínia, núm. de pacients (%)	9 (10)
Vertical, núm. de pacients (%)	1 (1.1)
Desconeguda, núm. de pacients (%)	35 (38.9)
Co-infecció materna pel VIH, núm. de pacients (%)	46 (51.1)
Tipus de part	
Vaginal eutòcic, núm. de pacients (%)	36 (40)
Vaginal instrumentat, núm. de pacients (%)	18 (20)
Cesària electiva, núm. de pacients (%)	8 (8.9)
Cesària urgent, núm. de pacients (%)	8 (8.9)
Desconegut, núm. de pacients (%)	20 (22.2)
Nascuts abans de les 37 setmanes de gestació, núm. de pacients (%)	8 (8.9)
Pes al naixement (g), mitjana \pm DE; mediana (rang)	3002 \pm 503 2950 (1900-4700)

Fins a 18 dels 59 pacients en què coneixem el tipus de lactància realitzada han rebut alletament matern (30.5%). En 6 casos, aquests nens eren fills d'una mare co-infectada pel VIH, tots ells nascuts abans de l'any 1991, any en què es va recomanar el cribratge de la infecció pel VIH de forma universal a totes les gestants.

Disposem de les càrregues virals pel VHC durant l'embaràs tan sols en 4 mares (rang 710000 a 750000 UI/mL); aquests 4 pacients són nascuts a partir de l'any 2000.

Les característiques principals de la cohort de pacients pediàtrics infectats per transmissió vertical pel VHC en el moment de la inclusió en l'estudi es troben representades a la **Taula 21**.

Taula 21: Característiques principals de la cohort de pacients pediàtrics infectats per transmissió vertical pel VHC en el moment de la inclusió en l'estudi.

Característiques dels nens	Pacients
Sexe femení, núm. de pacients (%)	48 (53.3)
Edat, mitjana \pm DE; mediana (rang)	2a 11m \pm 3a 10m; 1a 4m (0-15a 4m)
Co-infecció pel VIH, núm. de pacients (%)	11 (12.2)
Motiu del diagnòstic de la infecció pel VHC	
Seguiment de fills de mare infectada pel VHC, núm. de pacients (%)	55 (61.1)
Analítica rutinària, núm. de pacients (%)	26 (28.9)
Analítica del protocol d'adopció, núm. de pacients (%)	6 (6.7)
Aparició de clínica suggestiva, núm. de pacients (%)	3 (3.3)

Dels pacients que han adquirit la infecció durant el període perinatal, 8 (8.9%) han presentat manifestacions clíniques, la més freqüent de les quals és l'hepatomegàlia.

En l'anàlisi de les variables clíniques en els pacients infectats pel VHC per transmissió vertical que han presentat algun signe o símptoma de la infecció pel VHC respecte a aquells que han romàs asimptomàtics i sense troballes a l'exploració, cap d'elles ha mostrat diferències estadísticament significatives.

Pel que fa als estudis analítics, s'ha detectat una relació estadísticament significativa entre el percentatge de deteminacions d'ALT superiors a 40 UI/L i la presència de signes o símptomes de la malaltia (U de Mann-Whitney, $p=0.049$) i entre la infecció pel VHC genotip 1b i la presència de signes o símptomes de la malaltia (prova exacta de Fisher, $p=0.039$). Cap de les altres variables analítiques estudiades no ha mostrat una associació estadísticament significativa amb la presència de signes o símptomes de la malaltia.

La distribució dels genotips del VHC en els 90 pacients infectats durant el període perinatal es mostra a la **Figura 21**.

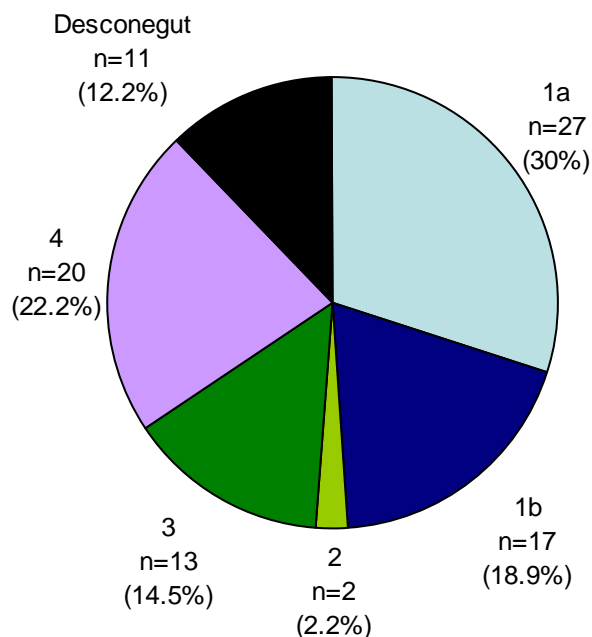


Figura 21: Distribució dels genotips del VHC en els pacients infectats perinatalment.

Respecte als patrons evolutius de la infecció pel VHC, 11 pacients compleixen la definició de *clearence* de la viremia, que en 10 pacients es va assolir sense tractament. Entre els pacients que no han aconseguit el *clearence* de la virèmia trobem a 71 pacients en una situació d'hepatitis crònica, mentre que 8 nens pateixen una infecció asimptomàtica.

En l'anàlisi de les variables clíniques i la seva associació amb la possibilitat d'aconseguir el *clearence* espontani de la virèmia en els pacients infectats per transmissió vertical, una major durada de la infecció es relaciona de forma estadísticament significativa amb un menor percentatge de *clearence* espontani (U de Mann Whitney, $p < 0.0001$). Entre les variables analítiques, el *clearence* espontani de la infecció es relaciona amb percentatges menors d'ALT elevades (U de Mann Whitney, $p = 0.004$) i de determinacions d'ARN-VHC positives (U de Mann Whitney, $p < 0.0001$).

D'altra banda, el patró d'hepatitis crònica es relaciona de forma estadísticament significativa amb un percentatge més alt de determinacions d'ALT elevades (U de Mann Whitney, $p < 0.0001$) i amb una xifra d'ALT màxima més elevada (U de Mann Whitney, $p = 0.018$). Aquestes troballes són

equivalents a les que es detecten a l'analitzar la cohort sencera, sense tenir en compte la via de transmissió.

Cohort 2. Pacients infectats per via parenteral

Aquesta cohort es compon de 18 pacients que han adquirit la infecció per via parenteral, nascuts entre maig del 1981 i desembre del 1989 i que han estat en seguiment durant una mediana de 13 anys 4 mesos (rang 2a 6m a 18a).

Les principals característiques d'aquests 18 pacients a l'inici del seguiment es troben representades a la **Taula 22**.

Taula 22: Principals característiques dels pacients infectats per via parenteral a l'inici del seguiment.

Característiques	
Sexe femení, núm. de pacients (%)	8 (44.4)
Edat, mitjana \pm DE; mediana (rang)	5a 2m \pm 4a 7m; 4a 10m (0-15a 4m)
Co-infecció pel VIH, núm. de pacients (%)	3 (16.6)
Patologia de base que va requerir la transfusió d'hemoderivats	
Patologia neonatal, núm. de pacients (%)	7 (38.9%)
Infeccions fora del període neonatal, núm. de pacients (%)	2 (11.1%)
Cirurgia cardíaca, núm. de pacients (%)	1 (5.6%)
Neoplàsies, núm. de pacients (%)	4 (22.2%)
Hemofília, núm. de pacients (%)	4 (22.2%)

L'edat d'adquisició de la infecció es coneix en tots excepte en un pacient hemofílic que va rebre múltiples transfusions sanguínies abans de l'any 1991. La mitjana d'edat d'adquisició de la infecció és de 2 anys 5 mesos (DE 3a 7m) amb una mediana d'un any (rang 0m a 13a 7m). Tots els pacients es van infectar abans de l'any 1992 excepte un cas.

La pacient infectada després de l'any 1991 és una noia natural de la República de Guinea que va patir una gestació no desitjada als 13 anys d'edat (l'any 2000). A les 24 setmanes d'embaràs, la gestació va finalitzar mitjançant un interrupció voluntària que es va practicar al seu domicili i que es va seguir d'una hemorràgia greu i una sèpsia que van requerir ingrés a l'hospital i la realització d'una histerectomia urgent. Durant la intervenció va rebre una transfusió sanguínia a través de la qual es va infectar pel VHC i pel VIH. Sis mesos després va viatjar al nostre país i en una visita a Urgències de

Ginecologia del nostre centre es van determinar les serologies d'ambdós virus i es va iniciar el seguiment a Consultes Externes.

Només un pacient va presentar clínica secundària a la infecció pel VHC (**Taula 8**, pacient 3).

La distribució dels genotips del VHC en els 18 pacients infectats per via parenteral es mostra a la **Figura 22**.

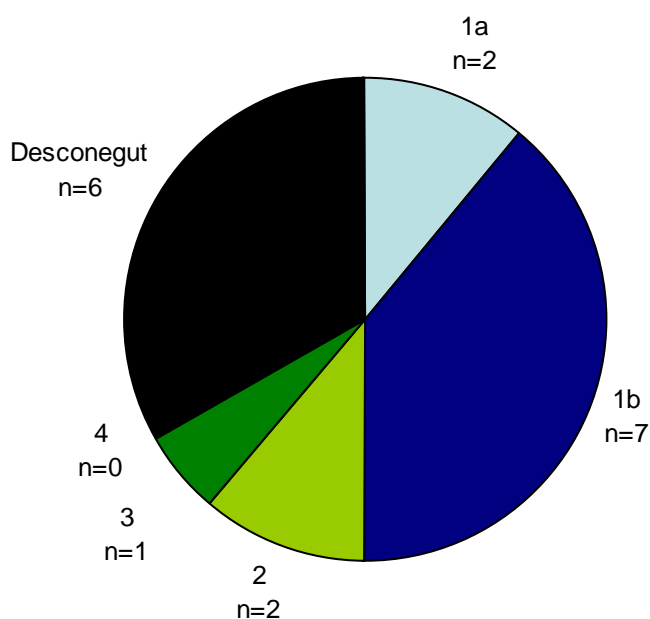


Figura 22: Distribució dels genotips del VHC en els pacients infectats pel VHC per via parenteral.

Set pacients (38.9%) han rebut tractament amb interferó alfa en monoteràpia. Tres d'aquests pacients (42.8%) han assolit la RVS amb el tractament administrat durant 12 mesos (**Taula 23**). Una pacient que no va assolir la RVS va ser tractada 10 anys més tard amb teràpia combinada (interferó pegil·lat i ribavirina) assolint la RVP, la RFT i la RVS (**Taula 23**, pacient 5).

Taula 23: Característiques principals dels pacients infectats pel VHC per transmissió parenteral que han rebut tractament amb interferó en monoteràpia. ND, no disponible.

Pacient	Edat d'adquisició de la infecció (mesos)	Genotip del VHC	Temps d'evolució de la infecció a l'inici del tractament (mesos)	ARN-VHC pre-tractament (UI/mL)	Biòpsia prèvia al tractament	Biòpsia posterior al tractament	RVS
1, M	0	1b	77	140600	Inflamació greu; No fibrosi	Inflamació lleu; Fibrosi present	No
2, F	44	1b	80	25800	Inflamació moderada; No fibrosi	Inflamació lleu; No fibrosi	Sí
3, F	36	1a	34	ND	No disponible	No disponible	No
4, M	18	2	147	5786	Inflamació greu; Fibrosi present	Inflamació lleu; Fibrosi en ponts	Sí
5, F	0	3	89	358750	Inflamació moderada; No fibrosi	Inflamació greu; Fibrosi present	No
6, M	57	2	10	96536	Inflamació lleu; No fibrosi	Normal	Sí
7, F	0	1b	105	86500	Inflamació lleu; No fibrosi	Inflamació moderada; Fibrosi en ponts	No

Cap de les variables clíniques dels pacients infectats pel VHC per transmissió parenteral es relaciona amb una major probabilitat de RVS amb el tractament amb interferó en monoteràpia. Pel que fa a les variables analítiques, s'objectiva una tendència a una major resposta al tractament en els pacients amb un menor percentatge virèmies positives pel VHC durant el seguiment (U de Mann-Whitney, $p=0.057$).

Respecte als patrons evolutius clínico-analítics de la infecció pel VHC, 4 pacients compleixen la definició de *clearance* després del tractament, assolit a una edat mediana de 13 anys (rang 11a 1m a 17a 5m), mentre que la resta pateixen una hepatitis crònica. En cap pacient s'ha observat el *clearance* espontani de la infecció.

Cap de les variables clíniques dels pacients infectats pel VHC per transmissió parenteral es relaciona amb la possibilitat de *clearance* de la virèmia, mentre que en l'anàlisi de les variables analítiques i la seva associació amb el patró evolutiu clínico-analític observem una associació entre la infecció pel genotip 1 o 4 i l'absència de *clearance* (prova exacta de Fisher, $p=0.018$) i

entre un major percentatge de determinacions de virèmia positives pel VHC i l'absència de *clearence* (U de Mann Whitney, $p=0.001$).

Continuen en seguiment a les Consultes Externes de Pediatria del nostre centre tres pacients, mentre que 14 han estat donats d'alta per curació o perquè han complert els 18 anys d'edat. En un pacient es va interrompre el seguiment perquè va deixar de venir a les visites.

Durant l'any 2007 un nou pacient, no inclòs en aquest estudi, ha adquirit la infecció pel VHC per via parenteral. Es tracta d'una nena de 10 anys que a l'agost del 2007 va patir un politraumatisme greu a causa d'un accident de trànsit. Tractada inicialment en un hospital que no pertany a la nostra Comunitat Autònoma, va requerir diverses intervencions i transfusions d'hemoderivats i va ser remesa al nostre centre 12 dies després per al seu tractament definitiu amb osteosíntesi de diverses fractures. Quatre mesos després de l'accident es realitzà una analítica prèvia a la retirada d'un fixador extern en la que destacava una elevació de les transaminases, amb un test d'ELISA pel VHC positiu, confirmat per RIBA.

Les setmanes següents al diagnòstic de la infecció pel VHC va presentar astènia, dolor abdominal, nàusees i vòmits, sense troballes destacables a l'exploració física. En les analítiques destacaven xifres persistentment elevades d'ALT (fins a 30 vegades el valor normal) i determinacions sempre positives de virèmia, seguint un patró d'hepatitis crònica. S'ha realitzat una biòpsia hepàtica que ha mostrat inflamació moderada i fibrosi en ponts i en breu iniciarà el tractament combinat amb interferó pegil·lat i ribavirina.

Comparació entre els pacients infectats per via vertical i parenteral.

Aquells que adquiriren la infecció per transmissió parenteral tenen una major edat a l'inici del seguiment i un temps d'infecció més prolongat (U de Mann Whitney, $p=0.0023$ i $p=0.006$), com és d'esperar (**Taula 24**). El genotip 4 predomina en els pacients que han adquirit la infecció per via vertical (prova exacta de Fisher, $p=0.017$).

Taula 24: Característiques principals dels pacients inclosos a l'estudi segons el seu mecanisme d'adquisició de la infecció. * Sobre un total de 23 pacients en què es realitzà una biòpsia hepàtica concloent.

Característiques	Transmissió vertical (n=90)	Transmissió parenteral (n=18)	p
Sexe femení, núm. de pacients (%)	48 (53.3)	8 (44.4)	NS
Edat a l'inici del seguiment, mitjana ± DE; mediana (rang)	2a 11m ± 3a 10m 1a 4m (0-15a 4m)	5a 2m ± 4a 7m 4a 10m (0-15a 4m)	0.023
Temps d'evolució de la infecció, mitjana ± DE; mediana (rang)	10a 11m ± 5a 4m 11a 11m (1a 4m-21a)	14a 7m ± 4a 7m 16a 6m (5a 4m-20a 6m)	0.006
Co-infecció pel VIH, núm. de pacients (%)	11 (12.2)	3 (16.7)	NS
Presència d'algun signe o símptoma de la infecció pel VHC, núm. de pacients (%)	8 (8.9)	1 (5.5)	NS
Genotip del VHC, núm. de pacients (%)			
1a	27 (30)	2 (11.1)	0.081
1b	17 (18.9)	7 (38.9)	0.065
2	2 (2.2)	2 (11.1)	NS
3	13 (14.4)	1 (5.6)	NS
4	20 (22.2)	0 (0)	0.017
Desconegut	11 (12.2)	6 (33.3)	0.036
Percentatge de determinacions d'ALT >40 UI/L (mitjana ± DE)	63.4 ± 28.8	68.3 ± 25.2	NS
ALT màxima, UI/mL (mitjana ± DE)	163.9 ± 144.7	191.4 ± 144.2	NS
Percentatge de determinacions d'ARN-VHC positives (mitjana ± DE)	86.7 ± 27.5	84.6 ± 32.8	NS
Biòpsia hepàtica, presència d'inflamació, núm. de pacients (%)*	16 (69.6)	6 (26.1)	NS
Biòpsia hepàtica, presència de fibrosi, núm. de pacients (%)*	7 (30.4)	1 (4.3)	NS
Tractament específic pel VHC, núm. de pacients (%)	22 (24.4)	7 (38.9)	NS
Clearence espontani de la infecció pel VHC, núm. de pacients (%)	10 (11.1)	0 (0)	NS
Patró evolutiu clínic-analític d'infecció asimptomàtica, núm. de pacients (%)	8 (8.9)	0 (0)	NS
Patró evolutiu clínic-analític d'hepatitis crònica, núm. de pacients (%)	71 (78.9)	14 (77.8)	NS

Cohort 3. Pacients co-infectats pel VIH

Aquest grup es compon de 14 pacients (7 nenes) co-infectats pel VIH amb una edat mediana al diagnòstic de la infecció pel VHC de 9 anys 10 mesos (rang 6m a 14a) que han estat en seguiment durant una mediana de 13 anys 1 mes (rang 4a 1m a 19a 9m). La transmissió d'ambdós virus en 11 (6 nenes) dels 14 pacients co-infectats ha estat perinatal, mentre que dos nois hemofílics els van adquirir per transfusions sanguínies i la darrera pacient els va adquirir a través d'una transfusió realitzada a causa d'una hemorràgia secundària a una interrupció voluntària de l'embaràs practicada al seu domicili, a Guinea Equatorial. L'edat de la mare en el moment del part es coneix en 9 dels 11 nens infectats perinatalment (mediana 26 anys, rang 21 a 32 anys); quatre d'aquests pacients foren seguits des del període neonatal.

Pel que fa a les manifestacions clíniques pròpies de la infecció crònica pel VHC, només un pacient co-infectat va presentar hepatomegàlia no simptomàtica als 3 anys de vida. La resta han romàs asimptomàtics durant el seu seguiment.

En els estudis per ecografia no s'han detectat troballes patològiques, a excepció d'una litiasi biliar autolimitada en el temps i una petita calcificació hepàtica, sense repercussió clínica en cap dels dos pacients.

Tots els pacients tenen com a mínim 14 determinacions d'ALT durant el període d'estudi, amb una mediana de 46 determinacions per pacient (rang 14 a 93). En 6 pacients les xifres d'ALT són superiors a 40 UI/L en més del 75% de les determinacions. En la resta, les xifres d'ALT oscil·len entre la normalitat (<40 UI/L) i valors elevats; només en un pacient els valors d'ALT són repetidament normals durant el seguiment. En dos pacients les xifres no superen 80 UI/L, mentre que en 5 pacients trobem determinacions superiors a 400 UI/L.

En aquesta sèrie, la mediana de determinacions de PCR per a l'ARN del VHC durant el període d'estudi és de 7 determinacions (rang 1 a 20). En tots els pacients les virèmies han estat positives sempre que s'han determinat.

La distribució dels genotips del VHC en els 14 pacients co-infectats pel VIH inclosos a l'estudi es mostra a la **Figura 23**.

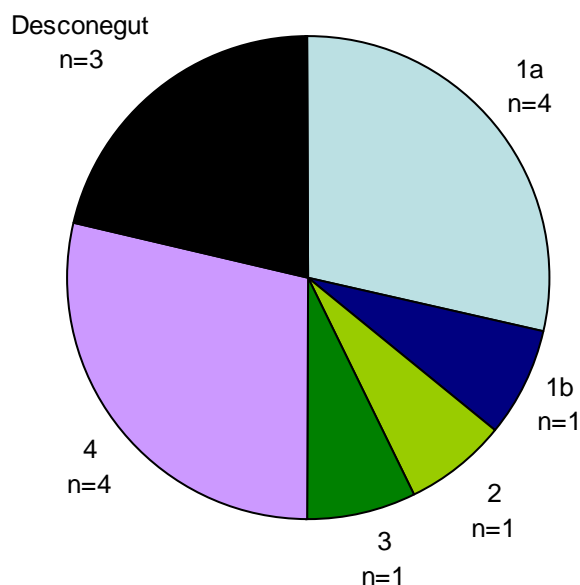


Figura 23: Distribució dels genotips del VHC en els pacients co-infectats pel VIH.

Cap dels pacients co-infectats ha estat sotmès a una biòpsia hepàtica ni ha rebut tractament específic per al VHC. Dos dels pacients són bevedors ocasionals d'alcohol.

Respecte als patrons evolutius clínic-analítics de la infecció pel VHC en els pacients co-infectats, cap d'ells ha experimentat el *clearance* de la virèmia. Tots els pacients co-infectats segueixen un patró d'hepatitis crònica excepte un cas que presenta una infecció asimptomàtica.

Continuen en seguiment a les Consultes Externes de Pediatria del nostre centre 8 pacients, mentre que la resta han estat traslladats a un altre centre, bé

per edat o per d'altres circumstàncies. Cap dels pacients ha sigut èxitus en el moment de tancament de l'estudi.

Les característiques principals dels pacients co-infectats respecte a l'evolució de la infecció pel VIH es resumeixen a la **Taula 25**.

Taula 25: Principals característiques dels pacients co-infectats pel VIH.

Característiques	Pacients
Edat al diagnòstic de la infecció pel VIH, mediana (rang)	2a (1m-14a)
Temps de seguiment, mediana (rang)	13a 1m (4a 1m-19a 9m)
Estadiatge clínic (CDC 1994)	
A	3
B	6
C	5
Xifres nadir de limfòcits CD4 (%), mediana (rang)	11.5 (1-28)
No immunosupressió (>25%, estadiatge immunològic 1)	2
Immunosupressió moderada (16-25%,)	4
Immunosupressió greu (≤15%)	8
Xifra màxima de virèmia VIH (còpies/ml), mediana (rang)	414745 (26000-2540357)
Tractament ARV	
Pacients naïfs	1
Edat d'inici del tractament ARV, mediana (rang)	6a (3m-12a)
Temps sense tractament ARV, mediana (rang)	4a 3m (0-9a 5m)
Temps en tractament ARV, mediana (rang)	10a 10m (4a 1m-14a 2m)
Temps en tractament amb virèmia indetectable (anys), mediana (rang)	3a (0-8a)
Tractament ARV, núm. de pacients	
Monoteràpia o biteràpia + TARGA	6
Tractament combinat (TARGA) d'inici	7
Canvis de tractament ARV, mediana (rang)	4 (1-9)
Pacients tractats amb:	
Estavudina	13
Didanosina	11
Nevirapina	3
Abacavir	5

Al comparar de forma global els pacients mono-infectats amb els co-infectats, els pacients co-infectats tenen un temps més llarg de seguiment, una ALT màxima més alta i un major percentatge de determinacions d'ARN-VHC positives que els pacients mono-infectats (U de Mann-Whitney, p=0.012, 0.003 i 0.03, respectivament).

La comparació entre les principals característiques dels pacients mono-infectats per transmissió vertical que no han rebut tractament respecte als co-infectats per transmissió vertical es resumeixen a la **Taula 26**.

Taula 26: Principals característiques diferencials entre els pacients mono-infectats per transmissió vertical i els pacients co-infectats.

Característiques	Pacients mono-infectats per TV que no han rebut tractament (n=57)	Pacients co-infectats per TV (n=11)	p
Sexe femení, núm. de pacients (%)	26 (45.6)	6 (54.5)	NS
Temps d'evolució de la infecció, mediana (rang)	7a 5m (1a 4m-21a)	15a 4m (8a 9m-20a 1m)	<0.0001
Presència d'algun signe o símptoma de la infecció pel VHC, núm. de pacients (%)	1 (1.7)	1 (9.1)	NS
Genotip del VHC, núm. de pacients (%)			
1a	18 (31.6)	3 (27.3)	NS
1b	11 (19.3)	0 (0)	
2	1 (1.7)	1 (9.1)	
3	7 (12.3)	1 (9.1)	
4	12 (21)	4 (36.4)	
Desconegut	8 (14)	2 (18.2)	
Percentatges de determinacions d'ALT >40 UI/L (mediana, rang)	66.7 (0-100)	50 (6.2-98.5)	NS
ALT màxima, UI/mL (mediana, rang)	99 (14-655)	210 (47-782)	0.013
Percentatge de determinacions d'ARN-VHC positives (mediana, rang)	100 (0-100)	100 (66.7-100)	NS
Clearence espontani de la infecció pel VHC, núm. de pacients (%)	10 (17.5)	0 (0)	NS
Patró evolutiu clínic-analític d'infecció asimptomàtica, núm. de pacients (%)	4 (7)	1 (9.1)	NS
Patró evolutiu clínic-analític d'hepatitis crònica, núm. de pacients (%)	43 (75.4)	10 (90.9)	NS

Entre els pacients que no han rebut tractament específic per al VHC, els pacients co-infectats tenen un major temps de seguiment i una ALT màxima més elevada (U de Mann-Whitney, $p < 0.0001$ i $p = 0.013$). En l'anàlisi per correlació-regressió, les xifres de càrrega viral del VIH i els percentatges de limfòcits CD4 no mostren una relació amb els nivells d'ALT.

De la mateixa manera, no s'han detectat diferències pel que fa a l'evolució de la infecció crònica pel VHC quan s'han tingut en compte les característiques clíniques de la infecció pel VIH, o els diversos tractaments ARV rebuts (dades no mostrades).

Discussió

DISCUSSIÓ

Treball 1. Transmissió vertical del VHC en el nostre medi

La taxa de prevalença de la infecció pel VHC en les gestants del nostre estudi (0.49%) és baixa respecte a altres estudis realitzats a l'Europa Occidental on es descriuen prevalences que oscil·len entre el 0.8% i el 2.4% (*Newell et al, 2002*). Estudis realitzats anteriorment en el nostre medi (*Muñoz-Almagro et al, 2002*) descriuen una prevalença també superior (1.4%). Probablement això és degut a què la determinació de la serologia pel VHC en el nostre Hospital és una de les serologies que es realitza de forma rutinària des de l'any 1999 a totes les gestants, i no només a aquelles que presenten alguna conducta de risc per a la infecció pel VHC.

Aquest fet podria també explicar la baixa taxa de transmissió vertical del VHC en el nostre estudi (2.8%), si la comparem amb la d'altres sèries (de 2.5% a 11.4%) (*Pembrey et al, 2005*) ja que moltes dones asimptomàtiques sense factors de risc coneguts per a la transmissió vertical del VHC (com la co-infecció materna pel VIH, l'ús de drogues per via parenteral o l'hepatitis crònica activa) van ser identificades durant la gestació.

El mecanisme de transmissió de la infecció pel VHC va ser desconegut per a gairebé la meitat de les mares incloses en l'estudi. Aquesta dada fa sorgir novament la polèmica sobre la necessitat de què la determinació dels anticossos contra el VHC formi part de l'estudi analític matern durant la gestació de forma sistemàtica. En l'actualitat, el cribratge universal no es recomana a les gestants donat que la prevalença i el risc de transmissió vertical de la infecció pel VHC són baixos i, sobretot, perquè no disposem de mesures preventives que disminueixin aquest risc (*Newell et al, 2002*). Malgrat això, els autors que defensen el cribratge universal argumenten que la determinació d'anticossos pel VHC en totes les gestants, a més de ser una tècnica senzilla i de baix cost, permetria detectar la infecció en una població de dones joves i asimptomàtiques que accedeixen al sistema sanitari, i possibilitaria el diagnòstic precoç de la infecció, disminuint el risc d'hepatopatia crònica greu a

llarg termini (*Muñoz-Almagro et al, 2002*). Un seguiment mèdic adequat, les recomanacions sobre factors que poden influir en la progressió de la malaltia, com el consum d'alcohol, i la informació sobre la prevenció de la transmissió als convivents són mesures que es podrien adoptar un cop conegut el diagnòstic, sense oblidar que en l'actualitat disposem d'un tractament específic per a la infecció (*Muñoz-Almagro et al, 2002*).

D'acord amb els resultats obtinguts en el nostre grup de pacients, la infecció pot ser descartada definitivament en la majoria dels pacients als 12 mesos d'edat ja que és quan sol succeir la seroconversió, tal i com altres autors han suggerit (*England et al, 2005*). Això permetria escurçar la durada del seguiment en aquest subgrup de pacients.

El tamany reduït del nostre grup d'estudi és una limitació òbvia d'aquest primer treball i impedeix la identificació dels factors de risc per a la transmissió vertical del VHC que s'han descrit a la literatura. És destacable, però, que tres dels 4 pacients infectats pel VHC per transmissió vertical són fills de mares co-infectades pel VIH. Calen, per tant, estudis més extensos que ens permetin identificar altres factors de risc per a la transmissió vertical del VHC, i especialment aquells que siguin susceptibles d'intervenció durant la gestació o el part, a fi de disminuir el risc de transmissió vertical del VHC. Cal esmentar que els pacients inclosos a l'estudi formen part també de la base de dades de l'estudi col·laboratiu europeu (European Paediatric Hepatitis C Virus Network).

La cesària electiva podria, teòricament, ésser un factor protector de la transmissió vertical del VHC ja que l'absència de contacte entre la sang fetal i la materna potencialment podria evitar la transmissió del VHC intra-part, tal i com s'ha demostrat en la transmissió vertical del VIH. En aquesta línia, diversos grups d'investigadors endegaren estudis multicèntrics per tal d'augmentar el nombre de parelles mare-fill incloses i poder mesurar el possible efecte del tipus de part en la transmissió vertical del virus, fins i tot si aquest efecte era de petita magnitud. En l'actualitat, però, ni tan sols aquests estudis multicèntrics han pogut demostrar que el part per cesària electiva en les mares infectades pel VHC disminueixi el risc de transmissió vertical (*European*

Paediatric Hepatitis C Virus Network, 2001, Resti et al, 2002 i European Paediatric Hepatitis C Virus Network, 2005) en les mares mono-infectades.

D'altra banda, molt pocs estudis han avaluat el risc de transmissió vertical del VHC associat a d'altres circumstàncies que, durant l'embaràs o el part, faciliten el contacte entre la sang materna i el fetus, com ara l'amniocentesi o el temps de ruptura de membranes o de treball de part. En un estudi australià, la durada de la ruptura de membranes fou significativament més llarga en les mares que transmeteren la infecció als seus nadons (*Spencer et al, 1997*). De la mateixa manera, uns altres autors en una sèrie de 9 pacients trobaren una associació entre la durada de ruptura de membranes superior a 6 hores i la transmissió vertical del VHC (*Mast et al, 2005*). En canvi, en un estudi americà que inclogué 11 nens infectats, no es corroborà aquesta associació (*Thomas et al, 1998*).

Respecte a la pràctica de l'amniocentesi, està descrit el cas d'uns bessons en els quals es va infectar el fetus del sac amniòtic que va ser punxat (*Minola et al, 2001*), però aquesta relació causa-efecte no està clara, ja que, en la literatura, trobem diversos casos d'infeccions discordants en bessons biamniòtics sense antecedents d'amniocentesi (*Inui et al, 2002*). Per tant, de moment, l'actitud més recomanable segons alguns autors és la d'informar a les gestants infectades pel VHC que l'amniocentesi no sembla associar un augment del risc de transmissió vertical (*Davies et al, 2003*).

Finalment, i de forma contrària al que estableixen amplis estudis retrospectius, un estudi prospectiu recent indica que la monitorització fetal mitjançant el pH de calota en mares infectades pel VHC i amb virèmia positiva augmenta el risc de transmissió vertical del virus (*European Paediatric Hepatitis C Virus Network, 2001 i Mast et al, 2005*).

La pràctica habitual en el nostre centre és informar a les mares infectades pel VHC del baix risc que suposa la lactància materna per a l'adquisició de la infecció. Tenint en compte els estudis realitzats al respecte, es recomana la lactància materna en els fills de mares infectades pel VHC amb determinacions

de càrregues virals baixes o negatives durant la gestació, mentre que es recomana lactància artificial als fills de mares infectades pel VHC amb determinacions de càrrega viral elevades durant el tercer trimestre de l'embaràs i els fills de mares co-infectades (*Kumar et al, 1998, Roberts et al, 2002* i *Newell et al, 2002*). Cap dels nens inclosos en l'estudi i que han resultat infectats pel VHC havia rebut lactància materna.

Treball 2. Infecció pel VHC a l'edat pediàtrica

La infecció pel VHC és una important causa d'hepatopatia arreu del món. La població infantil constitueix un baix percentatge del total de pacients infectats. La taxa de prevalença en la població pediàtrica és inferior al 0.5% en els països desenvolupats (*Muñoz-Almagro et al, 2002* i *AAP, 1998*). Aquesta baixa prevalença i el fet que la infecció no sigui identificada pel seu curs asimptomàtic durant els primers anys de vida dificulten la caracterització de la història natural de la infecció en la infància.

L'estudi ha recollit de forma prospectiva les dades de tots els pacients infectats pel VHC per via vertical i parenteral que han estat en seguiment en un centre materno-infantil de tercer nivell durant un llarg període de temps. No podem calcular una taxa de prevalença de la infecció en la població pediàtrica del nostre medi ja que, al ser centre de referència, atenem també pacients de fora de la nostra àrea. El seguiment perllongat és una condició indispensable per avaluar l'evolució de la infecció pel VHC en la infància, ja que sabem que la progressió de la malaltia és lenta. Amb l'anàlisi d'aquestes dades es pretén obtenir informació de la història natural de la infecció pel VHC en la infància.

En la literatura existeixen només quatre publicacions elaborades per dos grups de treball multicèntrics reconeguts internacionalment que inclouen un número de pacients pediàtrics infectats pel VHC superior al del nostre estudi (*Jara et al, 2003, European Paediatric HCV Virus Network, 2005, Bortolotti et al, 2007* i *Bortolotti et al, 2008*).

Les principals característiques de les dues sèries més importants descrites a la literatura, juntament amb les dades recollides en aquest estudi, es mostren a la **Taula 27**.

Taula 27: Característiques principals dels estudis sobre la infecció pel VHC a la infància. Les dades es descriuen en número (percentatge) excepte quan s'indica altrament. ^D'un total de 240 pacients mono-infectats *D'un total de 155 nens seguits prospectivament des del naixement. &D'un total de 359 pacients que no han rebut tractament específic per al VHC. NE, no especificat. DE, desviació estàndard.

Característiques	<i>European Paediatric HCV Virus Network, 2005</i>	<i>Bortolotti et al, 2008</i>	<i>Pacients inclosos al nostre estudi</i>
Pacients	266	504	108
Transmissió vertical	266	283	90
Transmissió parenteral	0	158	18
Desconegut	0	63	0
Temps de seguiment (mitjana)	4.2a (3.2m a 15.9a)	5.9a (DE 3.8a)	8a 9m (DE 5a)
Gènere femení	NE	267 (53)	52 (48.1)
Pacients co-infectats pel VIH	26 (9.8)	0	14 (13)
Presència de clínica	53^ (22)	65 (12.9)	9 (8.3)
Patrons evolutius clínico-analítics			
Hepatitis crònica	94 (35)	255& (76)	85 (78.7)
Infecció asimptomàtica	140 (52)	77& (23)	8 (7.4)
Clearance espontani	32* (21)	27& (8)	15 (13.9)

En l'estudi s'han inclòs els pacients amb infecció confirmada pel VHC d'acord amb les recomanacions internacionals establertes pels principals grups de treball en aquest àmbit (*European Paediatric HCV Virus Network, 2001, Roberts et al, 2002, Pappalardo, 2003, Mok et al, 2005* i *European Paediatric HCV Virus Network, 2005*). Per a poder definir la història natural de la malaltia, cal que el mecanisme i el moment d'adquisició de la malaltia siguin coneguts, i que el seguiment sigui suficient. Per això hem exclòs els pacients amb mecanisme de transmissió de la infecció desconegut i els que han estat seguits durant menys de 12 mesos. Altres estudis publicats no tenen en compte aquests criteris (*Bortolotti et al, 2008*).

La majoria dels nens amb infecció pel VHC inclosos en el nostre estudi han adquirit la infecció per transmissió vertical, tal com es descriu a la literatura (*Yeung et al, 2001* i *Roberts et al, 2002*). És destacable que més d'un terç d'aquests pacients romanen sense diagnosticar durant anys, fins que en una anàlisi rutinària, generalment en el context d'un estudi pre-operatori, es detecta un augment dels enzims hepàtics. El cribratge universal de les gestants i l'optimització del seguiment dels seus fills permetria un diagnòstic precoç de la

infecció en el nen, un correcte seguiment, la possibilitat d'informar a la família sobre els factors que poden influir negativament en el curs de la infecció i l'establiment d'un tractament específic en el moment més adequat de la seva evolució. Com ja s'ha dit, el cribratge universal de la infecció pel VHC en les gestants continua essent un aspecte polèmic de l'abordatge d'aquesta patologia.

A partir de la instauració l'any 1991 de les mesures per a evitar la transmissió de la infecció a través de les transfusions d'hemoderivats, la incidència de la infecció adquirida per via parenteral disminueix fins a pràcticament desaparèixer en els països desenvolupats (*Pomper et al, 2003* i *Álvarez do Barrio, 2005*), però manté la seva importància en el tercer món (*Pybus et al, 2003* i *Imaregiaye et al, 2006*). Tot i així, avui en dia es diagnostiquen encara nous casos de nens infectats per aquesta via en el nostre medi. En l'estudi se'n descriuen dos casos, un d'ells no inclòs en l'anàlisi.

La infecció crònica pel VHC en el nen transcorre de forma silent en la majoria dels casos, tal i com es descriu en estudis previs (*Tovo et al, 2000*). Els símptomes i signes que han presentat els nens infectats pel VHC inclosos al nostre estudi són inespecífics i només en tres casos han precedit al diagnòstic de la infecció.

Segons els estudis publicats, el signe més freqüent a l'exploració física dels nens infectats pel VHC és l'hepatomegàlia, present en aproximadament un 10% dels pacients (*European Paediatric HCV Virus Network, 2005*). Un estudi realitzat en població pediàtrica infectada pel VHC relaciona la presència d'hepatomegàlia amb un percentatge més alt de determinacions d'ALT elevades (*European Paediatric HCV Virus Network, 2005*). En els pacients inclosos en el nostre estudi, la presència d'hepatomegàlia no es relaciona amb cap de les variables clíniques o analítiques analitzades.

S'ha intentat també associar la presència de símptomes de la infecció amb diverses variables clíniques i analítiques. En els adults la presència de clínica, excepte en l'estadi de cirrosi, no es relaciona amb les troballes analítiques

(*Merican et al, 1993*). En el nostre estudi la infecció pel VHC genotip 1b es relaciona de manera estadísticament significativa amb la presència de clínica. Si bé el VHC genotip 1 és el més prevalent i el que pitjor resposta presenta al tractament antiviral combinat, aquesta correlació no s'ha descrit fins ara en altres estudis i podria deure's a un biaix per l'escàs número de pacients que presenten clínica; caldrà confirmar-la en estudis posteriors. Cap de la resta de variables recollides es relaciona en el nostre estudi amb la presència de signes o símptomes de la infecció.

Per tant, pot afirmar-se que les manifestacions clíniques no són útils com a marcadors de la infecció pel VHC.

Podem observar que les xifres d'ALT solen estar elevades durant el seguiment en la majoria de pacients inclosos en el nostre estudi, encara que en valors generalment moderats, per sota de dues o tres vegades la normalitat. En els estudis realitzats en adults està descrit que fins a un terç dels pacients presenten nivells d'ALT normals en totes les ocasions en què es determinen (*Conry-Cantilena et al, 1996* i *Puoti, 2003*). En els estudis realitzats en població pediàtrica el percentatge de nens amb xifres d'ALT normals en totes les determinacions és similar: en l'estudi del grup EPHN del 2005 constitueixen el 25% dels pacients (*European Paediatric HCV Virus Network, 2005*).

En el nostre estudi, tan sols 4 pacients (3.7%) mostren xifres d'ALT sempre en el rang de la normalitat. Aquesta diferència podria deure's a diversos factors. En primer lloc, mentre la majoria d'estudis prenen 40 UI/L com a punt de tall de normalitat de l'ALT, com hem fet nosaltres, alguns autors utilitzen límits més alts (*Ioannou et al, 2006*). A més, diferents autors utilitzen diferents definicions d'infecció asimptomàtica, ja que no està consensuat quin percentatge de determinacions d'ALT patològiques es permeten. Cal també tenir en compte que molts dels nostres pacients es segueixen des del naixement, i en els primers mesos de vida no estan definits els valors de normalitat de l'ALT i és més típica la hipertransaminasèmia lleu en el contexte de la infecció pel VHC de transmissió vertical. Per últim, la mediana de determinacions en l'estudi és

de 14 per pacient, un número força elevat que comporta una probabilitat no despreciable de trobar alguna determinació elevada.

Els quatre pacients amb xifres d'ALT normals en totes les ocasions en què s'han determinat són nens infectats per transmissió vertical. En tres pacients el seguiment es va iniciar als 20, 34 i 38 mesos de vida, respectivament, i van aconseguir el *clearence* espontani de la infecció. El cas restant va seguir un patró d'infecció asimptomàtica.

En els pacients en el nostre estudi que no han assolit el *clearence* de la virèmia, podem observar que a mesura que augmenta el percentatge de determinacions d'ALT elevades, també ho fa l'ALT màxima de cada pacient, i que aquesta correlació és estadísticament significativa, encara que amb un índex de correlació-regressió dèbil. No tenim constància de què aquesta correlació s'hagi descrit prèviament en la infecció pel VHC en nens. Malgrat tot, sembla lògic pensar que la persistència de la inflamació hepàtica en el temps (definida pel percentatge d'ALT elevades al llarg del seguiment), s'acompanyi de majors graus de citòlisi, com expressen els pics d'ALT de cada pacient. Tanmateix, com ja s'ha comentat abastament, els marcadors analítics d'infecció fins ara no han demostrat tenir valor pronòstic ni una correlació clara amb les troballes anatomo-patològiques (*Haber et al, 1995*).

Tal com està descrit en diversos estudis que aporten dades sobre la prevalença dels diversos genotips del VHC en nens infectats per transmissió vertical (*Resti et al, 2003, European Paediatric HCV Virus Network, 2005, Bortolotti et al, 2007 i Bortolotti et al, 2008*), en el nostre grup de pacients existeix un alt percentatge d'infeccions per genotips 3 i 4 (31%), que encara és més manifest si només tenim en compte els pacients que van adquirir la infecció per transmissió vertical (37%). En aquest darrer grup de pacients, el genotip 1 té una prevalença del 49%, mentre que a la literatura oscil·la entre el 42 i el 67%, i els genotips 3 i 4 suposen el 37% en el nostre estudi, i entre el 33 i el 37% en els estudis publicats (*Resti et al, 2003, European Paediatric HCV Virus Network, 2005, Bortolotti et al, 2007 i Bortolotti et al, 2008*). L'alta prevalença dels genotips 3 i 4 és deguda a què aquests predominen en els

individus que adquireixen la infecció a través del consum de drogues per via parenteral (*Bortolotti et al, 2007*), que és el principal mecanisme d'adquisició en les mares dels pacients que han estat infectats per transmissió vertical.

En la segona meitat de la dècada dels 90, la decisió de realitzar una biòpsia hepàtica en el nostre Hospital es va prendre donada la disponibilitat de tractament específic per al VHC, i prenent com a referència les pautes vigents en adults, que la recomanaven abans del seu inici. Més enllà d'aquesta indicació pre-tractament, no es van tenir en compte altres consideracions. Les mostres no van ser examinades pel mateix anatomo-patòleg i no totes van ser classificades seguint un estadiatge validat, però sí es va realitzar una descripció detallada de les troballes histològiques que, juntament amb la revisió de les mostres, ens ha permès elaborar una senzilla classificació que valora el grau d'inflamació i de fibrosi de forma independent. Aquests biaixos metodològics i el baix número de pacients inclosos fan que l'anàlisi d'aquestes dades es limiti a la seva descripció. Finalment cal remarcar que les indicacions de biòpsia i les pautes terapèutiques pel que fa a la infecció crònica pel VHC que es descriuen en aquest estudi corresponen a finals de la dècada dels 90 i en l'actualitat, estan del tot desfasades.

És destacable, en qualsevol cas, que gairebé tots els pacients presenten signes anatomo-patològics compatibles amb la infecció crònica pel VHC. Així, 22 de 23 biòpsies mostren signes inflamatoris, i 8 de 23 mostren fibrosi en algun grau. D'acord amb això, en la literatura es descriuen la presència d'inflamació a gairebé totes les biòpsies dels pacients pediàtrics amb infecció pel VHC, generalment en grau lleu o moderat (*European Pediatric HCV Network, 2005, Resti et al, 2003, Mohan et al, 2007 i Goodman et al, 2008*). Paral·lelament, també es detecta fibrosi en algun grau en la majoria de mostres (entre el 72.5% i el 78%), mentre que la fibrosi en ponts es descriu en un percentatge variable, que oscil·la entre el 4.1% i el 44% dels casos (*Guido et al, 1998, Badizadegan et al, 1998, Mohan et al, 2007 i Goodman et al, 2008*).

Diversos estudis han demostrat que existeix una relació proporcional entre la durada de la infecció pel VHC i el grau d'inflamació present a la biòpsia

hepàtica (*Guido et al, 1998, Badizadegan et al, 1998 i Goodman et al, 2008*). La inflamació i l'obesitat són factors predisponents de la fibrosi de manera que, en els pacients infectats pel VHC, el risc de dany hepàtic va en augment a mesura que augmenta l'edat i s'afegeixen l'obesitat o altres co-morbiditats com ara el consum d'alcohol o les co-infeccions per altres virus hepatotrops (*Goodman et al, 2008*). Estudis realitzats en població pediàtrica infectada pel VHC també han relacionat el grau d'inflamació amb la durada de la malaltia (*Goodman et al, 2008*). En el nostre estudi, no som capaços de demostrar aquesta correlació.

La realització de la biòpsia hepàtica abans de l'inici del tractament ens aporta informació sobre l'estadiatge i el pronòstic de la malaltia, i descarta altres causes d'hepatopatia. En els adults es recomana la seva realització en els pacients amb genotips 1 o 4 (en alguns casos abans d'indicar tractament), en cas de malaltia ràpidament evolutiva, i si hi ha dubtes en el diagnòstic (*NIH, 2002 i Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2006*). En la població pediàtrica, donat que les lesions histològiques solen ser lleus i que no és freqüent que coexisteixin altres patologies, actualment alguns autors qüestionen la necessitat de la seva realització, independentment del genotip, perquè no aporta informació rellevant que afecti a la decisió d'iniciar el tractament o no (*Iorio et al, 2007*).

Igual com passa amb les indicacions de la biòpsia hepàtica, les recomanacions del tractament específic per al VHC que es comenten en l'estudi estan del tot desfasades. Actualment, el tractament d'elecció en tots els casos és l'interferó pegil·lat més la ribavirina, un tractament combinat que està aprovat a partir dels 3 anys de vida des de fa uns mesos (<http://www.fda.gov/cder/foi/appletter/2008/103949s5171,%20s5174ltr.pdf>). A més, cal interpretar les dades referents al tractament tenint en compte que es va administrar sense criteris clars d'inclusió o exclusió, i independentment de les xifres d'ALT i del resultat de la biòpsia hepàtica. D'acord amb el criteri clàssicament acceptat en adults fa 10 anys, que indicava iniciar tractament en aquells pacients amb infecció crònica pel VHC amb ARN viral detectable en sèrum, xifres d'ALT elevades i que presentessin a la biòpsia hepàtica una

fibrosi avançada amb presència de septes porto-portals (*NIH, 2002*), només quatre dels pacients que van ser sotmesos a la biòpsia hepàtica en aquesta sèrie serien candidats al tractament.

Els nens inclosos en el nostre estudi es van tractar, en la majoria dels casos, amb interferó alfa en monoteràpia, actualment ja no utilitzat. Com ja s'ha comentat, la teràpia combinada amb interferó pegil·lat i ribavirina ha demostrat ser més eficaç i és la pauta indicada en l'actualitat (*NIH, 2002, Strader et al, 2004* i *Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2006*). En els nens s'han obtingut també resultats favorables amb aquesta combinació, amb una taxa de RVS del 50% en l'estudi més recent, malgrat que l'evidència de la que disposem és encara escassa (*Wirth et al, 2005* i *Jara et al, 2008*).

La majoria dels nens de la nostra cohort foren tractats en fases inicials de la infecció, quan les lesions histològiques són encara lleus o moderades pel curt temps d'evolució de la malaltia. Tot i això, s'ha observat una resposta escassa al tractament (taxa de RVS del 14.3%), possiblement per la utilització d'una teràpia sub-òptima. Estudis realitzats en població pediàtrica descriuen una taxa de RVS amb el tractament amb interferó alfa en monoteràpia del 36% (*Jacobson et al, 2002*).

El principal factor predictor de mala resposta al tractament en adults és la infecció pels genotips 1 o 4 (*Strader et al, 2004*). En el nostre estudi, s'observa una tendència a una menor probabilitat de RVS en aquells pacients infectats pels genotips 1 o 4, tot i que aquesta no assoleix significació estadística. De la mateixa manera, una càrrega viral baixa prèvia al tractament, que s'ha establert com un important predictor de la resposta en els pacients adults (*NIH, 2002* i *Strader et al, 2004*), no s'associa en el nostre estudi amb la probabilitat d'assolir la RVS.

En la sèrie de pacients tractats, existeix una relació significativa entre el mecanisme de transmissió parenteral i la possibilitat de RVP, RFT i RVS. Aquests resultats concorden amb els d'una altra sèrie de pacients pediàtrics amb infecció crònica pel VHC tractats amb interferó pegil·lat i ribavirina (*Wirth*

et al, 2005). Així doncs, semblaria que els pacients infectats per transmissió parenteral responen millor al tractament específic. La raó d'aquesta millor resposta en pacients infectats per via parenteral no està clara. Alguns autors apunten que els pacients infectats per via vertical desenvolupen una major tolerància al virus que comportaria un percentatge menor de *clearence* espontani i una menor resposta al tractament específic (*Wirth et al, 2005*). Paradoxalment, en la nostra sèrie, tots els pacients que experimenten el *clearence* espontani de la virèmia han estat infectats per via vertical. Possiblement hem patit un biaix de selecció en els pacients infectats per via parenteral: només s'haurien derivat per a seguiment aquells que no han experimentat el *clearence* espontani de la virèmia.

Només un terç dels pacients inclosos en el nostre estudi que van rebre tractament específic pel VHC i van mostrar una RVP assoliren més tard la RVS. En canvi fins el 66.7% dels pacients que van mostrar la RVR també assoliren la RVS, de manera que la RVR en el nostre grup de pacients sembla ser un predictor més fiable de RVS que la RVP, tot i que la diferència no fou estadísticament significativa. La RVR ha estat descrita en estudis realitzats en pacients adults com un predictor de RVS, sobretot en pacients amb genotip 1 (*Ferenci et al, 2005*).

La majoria dels pacients del nostre estudi (25 de 28) patiren efectes secundaris del tractament, d'acord amb el que han descrit altres treballs que evaluen el tractament amb interferó en monoteràpia i la teràpia combinada (*González-Peralta et al, 2005* i *Wirth et al, 2005*). Tot i així, aquests efectes foren en general ben tolerats i l'adherència dels pacients al tractament va ser òptima. Els símptomes gripals foren l'efecte secundari més prevalent. La leucopènia es presentà fins en el 58% dels pacients (83% en l'estudi publicat per *Wirth et al*), però en la majoria de pacients fou lleu i només en un pacient va motivar la interrupció temporal del tractament, que es va reiniciar posteriorment a una dosi menor, sense incidències. Un segon pacient va interrompre definitivament el tractament per l'aparició d'una tiroïditis autoimmune que va requerir tractament substitutiu amb hormona tiroïdal. Com altres autors suggereixen, és recomanable monitoritzar la funció tiroïdal mentre dura el

tractament, ja que fins en el 15% dels pacients apareixen autoanticossos contra la glàndula tiroide (*Wirth et al, 2005*). En altres estudis publicats es descriu una incidència alta d'efectes psiquiàtrics, que arriben a afectar al 50% dels pacients tractats (*González-Peralta et al, 2005*). En la nostra sèrie un sol nen va presentar irritabilitat, i cap pacient va manifestar toxicitat psiquiàtrica de gravetat.

En els últims anys, seguint amb les recomanacions actuals, s'han tractat al nostre centre dos pacients amb teràpia combinada d'interferó pegil·lat i ribavirina mitjançant un ús compassiu (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2006*). El primer cas és el d'una adolescent que ja havia estat tractada als 6 anys d'edat amb interferó en monoteràpia, sense assolir la RVS. Estava infectada pel genotip 3 i va rebre la teràpia combinada durant 24 setmanes. Va assolir la RVP, la RFT i la RVS, presentant alopecía i epigastràlgies durant el tractament. El segon cas és un nen amb infecció pel genotip 1a, que va iniciar el tractament al maig de 2007, quan tenia 12 anys i mig de vida i no va assolir la RVP ni la RFT.

S'ha descrit que els nens amb infecció crònica pel VHC tenen una major probabilitat d'evolució a *clearence* espontani que els adults; la taxa de *clearence* en els nens oscil·la del 8 al 45% dels pacients, segons la sèrie (*Vogt et al, 1999, Tovo et al, 2000, Resti et al, 2003 i European Paediatric HCV Virus Network, 2005*). En el nostre estudi, el *clearence* espontani de la virèmia només es produí en 10 dels 79 pacients que no van rebre mai tractament (12.6%), un percentatge proper al 8% descrit a l'estudi de Bortolotti (*Bortolotti et al, 2008*).

En el nostre grup de pacients infectats per transmissió vertical, el *clearence* espontani de la virèmia es produeix a una edat mediana de 3 anys i 10 mesos. En els estudis publicats de lactants seguits des del naixement es descriu una edat mitjana en la primera determinació de virèmia negativa de 15 mesos, amb un 87.5% dels pacients assolint el *clearence* abans dels 3 anys de vida (*European Paediatric HCV Virus Network, 2005*). No observem cap *clearence* espontani de la viremia en pacients infectats per transfusions d'hemoderivats. Així doncs, en els pacients inclosos en el nostre estudi el percentatge de

clearance es situa en el rang baix i es produeix tard respecte a altres sèries. En la nostra cohort tan sols el 40% de pacients infectats per transmissió vertical s'han seguit des del naixement. La resta han estat derivats d'altres centres. Això implica un biaix de selecció que explica aquestes troballes: només els nens amb virèmies persistentment positives són derivats i, evidentment, a una edat més avançada. Així, si tenim només en compte els pacients seguits regularment des del naixement, la mediana d'edat de la primera determinació de PCR negativa és als 2 anys, una dada molt més propera al que s'ha descrit en la literatura (*European Paediatric HCV Virus Network, 2005*).

En el nostre estudi s'associen amb el *clearance* espontani de la infecció un temps curt de malaltia i percentatges baixos d'ALT elevades i de determinacions per PCR del VHC positives, com es dedueix de la mateixa definició de *clearance*. Un estudi multicèntric recent que inclou 504 nens infectats pel VHC (*Bortolotti et al, 2008*) detecta una relació significativa entre la infecció pel genotip 3 i una major probabilitat de *clearance* espontani, que nosaltres no hem observat.

La classificació dels pacients en els patrons evolutius d'hepatitis crònica i infecció asimptomàtica es basa en els resultats de les determinacions d'ALT i ARN viral. Tanmateix, enlloc no es defineixen els patrons amb criteris objectius (per exemple, el número mínim de determinacions que es requereixen per a classificar un pacient concret o el percentatge d'ALT elevades necessari per a considerar una hepatitis crònica). Tot i que hem exclòs de l'estudi els pacients amb un seguiment inferior a 12 mesos, que tots els pacients inclosos tenen com a mínim 3 determinacions d'ALT i que hem utilitzat criteris estrictes per a diferenciar els patrons evolutius d'infecció asimptomàtica i hepatitis crònica, en la nostra sèrie trobem encara alguns pacients amb un número baix de determinacions d'ALT que fan de mal classificar i que potser generen diferències respecte a altres sèries publicades.

El percentatge de pacients que en el nostre estudi segueixen un patró d'hepatitis crònica és del 78.7%, més alt que el 35% publicat per l'EPHN al 2005 (*European Paediatric HCV Virus Network, 2005*) i més proper al 71%

publicat per *Resti* al 2003 i al 76% del grup de *Bortolotti* (*Resti et al, 2003* i *Bortolotti et al, 2008*). D'altra banda només 8 pacients (7.4%) segueixen un patró d'infecció asimptomàtica. En els estudis realitzats en població adulta, fins a un 30% dels pacients infectats tenen xifres d'ALT normals (*Puoti, 2004*), tot i que alguns articles inclouen en aquest grup pacients amb serologia pel VHC positiva i PCR pel VHC negativa (*Martinot-Peignoux et al, 2001* i *Persico et al, 2000*). D'acord amb els consensos internacionals (*European Paediatric HCV Virus Network, 2001, Roberts et al, 2002, Pappalardo, 2003, Mok et al, 2005* i *European Paediatric HCV Virus Network, 2005*), nosaltres hem considerat que aquests pacients han aconseguit el *clearance* de la infecció i a partir de la segona determinació de PCR negativa per a l'ARN del VHC les seves dades no s'han tingut en compte, perquè es consideren curats de la infecció. En els estudis que inclouen pacients pediàtrics el percentatge del patró d'infecció asimptomàtica oscil·la entre el 10 i el 50% (*Resti et al, 2003, European Paediatric HCV Virus Network, 2005* i *Bortolotti et al, 2008*).

L'hepatitis crònica s'associa de forma estadísticament significativa a un percentatge més elevat de determinacions d'ALT elevades i a xifres d'ALT màximes superiors, tal i com es desprèn de les definicions dels patrons evolutius. No hem observat altres marcadors, clínics o analítics, que permetin predir l'evolució d'un pacient concret. En la literatura s'ha associat el patró d'infecció asimptomàtica amb un predomini del sexe femení i una prevalença del genotip no-1 d'un 40-50% (*Puoti, 2004*). En la nostra petita sèrie, 5 pacients de 8 són nenes i 4 estan infectats pel genotip 1. No disposem de dades suficients que ens permetin relacionar els patrons evolutius de la infecció amb les lesions histològiques o amb la resposta al tractament en la nostra sèrie.

En el nostre estudi queda patent que en un percentatge no despreciable de pacients, la infecció segueix un curs més agressiu, conduint a la cirrosi en un temps relativament curt. La taxa de prevalença d'evolució a cirrosi en el nostre estudi és de l'1.8%, mentre que a la literatura trobem percentatges que oscil·len entre el 0.8% i el 8% segons les sèries (*Guido et al, 1998, Badizadegan et al, 1998, Goodman et al, 2008* i *Bortolotti et al, 2008*). Al tractar-se només de dos casos resulta molt difícil identificar factors de risc

d'evolució a cirrosi. El temps d'evolució (8 i 14 anys) no sembla més llarg que el de la cohort. Sí crida l'atenció que una de les noies amb mala evolució està co-infectada pel VIH i que ambdues estan infectades pel genotip 4, adquirit per transmissió vertical.

En la literatura, s'han descrit diverses dotzenes de casos d'evolució a cirrosi en pacients pediàtrics infectats pel VHC (*Guido et al, 1998, Badizadegan et al, 1998, Jonas et al, 2002, Goodman et al, 2008 i Bortolotti et al, 2008*). Malauradament, els factors que afavoreixen aquesta ràpida progressió de la malaltia són encara desconeguts.

Cohort 1. Pacients infectats pel VHC per transmissió perinatal

Aquesta cohort inclou la majoria dels nens del nostre estudi ja que, actualment, la transmissió vertical és el principal mecanisme d'adquisició de la infecció pel VHC en la infància. Un dels factors que es relaciona de forma consistent amb la transmissió vertical del VHC és la co-infecció materna pel VIH (*Yeung et al, 2001, Newell et al, 2002 i Pappalardo, 2003*): en el nostre grup de pacients més del 50% de les mares estaven co-infectades. L'altre factor de risc reconegut és el nivell de virèmia materna en el moment del part (*Yeung et al, 2001 i Roberts et al, 2002*), dada de la que nosaltres no hem disposat en la majoria dels casos. D'altra banda, conèixer la càrrega viral materna en el moment del part també ens pot ser útil de cara a recomanar el tipus de lactància a la mare donat que, segons alguns estudis, el risc de transmissió a través de la lactància materna és més alt en les mares amb càrrega viral plasmàtica elevada (*Kumar et al, 1998, Roberts et al, 2002 i Newell et al 2002*).

En un estudi publicat al 2005 que inclou 1479 nens infectats pel VHC per transmissió vertical es descriu el doble de nenes que de nens infectades per aquesta via (*European Paediatric HCV Virus Network, 2005*). Els autors proposen que les diferències hormonals i genètiques entre ambdós gèneres poden comportar una major susceptibilitat al contagi del VHC en el sexe femení. Aquesta possible associació sembla confirmar-se en un estudi posterior (*Bortolotti et al, 2008*). En el nostre estudi, no hem detectat diferències respecte al gènere en els pacients infectats pel VHC per via vertical, tot i que la nostra sèrie és més petita.

En la nostra cohort, la presència de signes o símptomes de la infecció es relaciona amb la infecció pel genotip 1, encara que aquesta troballa podria deure's a un biaix per l'escàs número de pacients que presenten clínica, i també amb un percentatge més alt de determinacions d'ALT elevades, tal i com s'ha descrit en estudis previs (*European Paediatric HCV Network, 2005*).

Tos els pacients inclosos a l'estudi que assoleixen el *clearance* espontani de la infecció i els que presenten un patró d'infecció asimptomàtica s'han infectat per via vertical, tot i que l'associació entre el mecanisme de transmissió de la infecció i el patró clínic-evolutiu no és estadísticament significativa en cap dels dos casos. La resta de consideracions individuals per a aquesta cohort són equivalents a les globals de l'estudi.

Cohort 2. Pacients infectats per via parenteral

Aquest grup de pacients inclou 17 nens que es van infectar abans de la implementació de mesures per a evitar la transmissió del virus durant les transfusions d'hemoderivats, i un sol cas d'una adolescent que es va co-infectar posteriorment pel VHC i pel VIH en un acte mèdic en un país en vies de desenvolupament. En l'actualitat, la infecció pel VHC per transmissió parenteral en el contexte d'un acte mèdic VHC és excepcional, però malauradament encara se'n donen casos, ja sigui en brots nosocomials associats a mesures preventives insuficients (*Furusyo et al 2004* i *Savey et al, 2005*) o, directament, per mala praxi mèdica, com ara el tristament famós cas de l'anestessista valencià que va infectar a 275 persones.

És destacable que només un dels 18 pacients inclosos en aquest grup pertany al genotip 3 i cap d'ells pertany al genotip 4. Aquests dos genotips són més prevalents en els fills de mares UDVP (*Bortolotti et al, 2007*). Possiblement, tot i ser ambdós grups de transmissió parenteral, la font de la infecció és diferent: la població general que dona sang en el grup de pacients infectats per transmissió parenteral (genotip 1), i la recirculació dels genotips 3 i 4 entre les persones UDVP.

Estudis publicats descriuen una evolució diferent en els pacients pediàtrics infectats per via parenteral segons la causa que va motivar la transfusió. Com hem comentat, en els nens que adquireixen la infecció a través d'una transfusió sanguínia durant una cirurgia cardíaca el percentatge de *clearence* espontani és més alt que en la resta (fins al 45% dels casos) i són poc freqüents les lesions histològiques greus (*Votg et al, 1999*). En canvi, en els pacients en els que la causa de la transfusió fou una leucèmia, la taxa d'infecció crònica és alta (*Arico et al, 1994*). En el nostre estudi, cap dels pacients infectats per via parenteral experimenta el *clearence* espontani de la virèmia. Com ja s'ha comentat, és possible que ens trobem davant d'un biaix de selecció: els pacients infectats per aquesta via ja haurien fet el *clearance* i no es van incloure en el seguiment. El fet que tan sols un dels pacients inclosos s'hagi infectat en una cirurgia cardíaca sembla recolzar aquesta hipòtesi.

És destacable que tres dels quatre pacients que experimenten una RVS amb el tractament amb interferó en monoteràpia pertanyen a aquest grup de pacients. Un estudi recent (*Wirth et al, 2005*) també descriu una major taxa de RVS en pacients pediàtrics infectats per via parenteral quan els compara amb els infectats per via vertical (70% *versus* 48%), amb tractament combinat amb interferó pegil·lat i ribavirina. De la mateixa manera, l'actualització recent de l'estudi prospectiu multicèntric italià (*Bortolotti et al, 2008*) descriu 6 casos d'evolució a cirrosi, tots ells en pacients infectats per via vertical i cap en pacients infectats per via parenteral. També en la nostra cohort, els dos pacients que han evolucionat a insuficiència hepàtica s'havien infectat per via vertical.

Tot i que podria semblar que l'evolució de l'hepatitis crònica pel VHC en el nen mostra una evolució més benigna quan el contagi s'ha produït per via parenteral (majors taxes de *clearance* espontani en alguns casos, millor resposta al tractament específic i menor evolució a cirrosi), cal ser molt curós amb aquesta afirmació. Existeixen diferències importants en les característiques de la infecció en els dos grups de pacients, com els genotips causants, el número de pacients inclosos o el temps d'evolució, que podrien explicar, parcialment o del tot, les diferències que s'han descrit. Tenint en compte que la transmissió del VHC per via parenteral en l'edat pediàtrica està gairebé erradicada, probablement no serem capaços de donar resposta a aquesta qüestió.

Cohort 3. Pacients co-infectats pel VIH

En aquesta cohort s'hi inclouen 14 pacients amb un temps de seguiment molt llarg. Convé recordar l'excepcionalitat de la co-infecció VIH-VHC en l'edat pediàtrica, que atorga un gran valor a aquesta sèrie. En estudis recents als Estats Units, les taxes de prevalença de la co-infecció en grans sèries de pacients pediàtrics infectats pel VIH oscil·len entre l'1.5% i el 3.1% (*Schuval et al, 2004* i *Toussi et al, 2007*).

La infecció pel VHC en els nens co-infectats s'ha diagnosticat en diversos casos més tard que la infecció pel VIH, durant el seu seguiment. Això pot tenir dues explicacions: d'una banda, les mares en la primera època de l'epidèmia pel VIH estaven immunosuprimides i, per tant, no generaven resposta humoral contra el VHC (*Cribier et al, 1995*); de l'altra, les tècniques serològiques de primera generació mostraven molta menys sensibilitat que les actuals (*Lee et al, 1992*). A la vegada, els nens, sovint també immunodeprimits, tampoc no mostraven resposta immunològica contra el VHC i no es podien diagnosticar.

En el pacient adult co-infectat pel VIH, la infecció crònica pel VHC mostra una evolució més ràpida cap a cirrosi que en el pacient mono-infectat (*Soto et al, 1997* i *Mohsen et al, 2003*). En el nen, els estudis de què disposem no permeten ser concloents (*Papaevangelou et al, 1998, Thomas et al, 1998, Nigro et al, 1997* i *European Paediatric HCV Network, 2005*). Tanmateix, sembla lògic pensar que el comportament de la malaltia hepàtica serà semblant. En el nostre estudi, amb una mediana de 46 determinacions d'ALT al llarg d'un seguiment superior als 13 anys, destaca que cap dels pacients co-infectats ha aconseguit el *clearance* de la virèmia de forma espontània i que els nivells màxims d'ALT són superiors als dels pacients mono-infectats; d'altra banda, la infecció pel VHC es comporta com una hepatitis crònica en 13 dels 14 nens estudiats. Diversos factors ens obliguen a mostrar-nos molt prudents amb aquests resultats:

- El número petit de pacients inclosos.

- El fet que una bona part del seguiment es produeixi en l'època pre-TARGA i, per tant, en situació d'immunodepressió; potser amb una immunitat conservada, l'evolució de la infecció crònica pel VHC hauria estat diferent.
- L'absència de dades anatomo-patològiques.
- La influència en l'evolució de l'hepatopatia del propi VIH i de la toxicitat associada a l'ús d'antiretrovirals.

Tot i això, els nostres resultats semblen indicar que, també en el nen, la co-infecció pel VIH associa un risc d'evolució accelerada de l'hepatitis crònica pel VHC.

S'ha descrit hepatotoxicitat associada a l'ús de tots els antiretrovirals de què es disposa (*Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children, 2009*). En el nostre estudi, només hem considerat aquells fàrmacs l'ús dels quals associa taxes de prevalença més altes de toxicitat hepàtica i que s'han utilitzat durant el seguiment dels pacients en estudi: l'estavudina, la didanosina, la nevirapina i l'abacavir. Tot i això, no hem trobat diferències en l'evolució de la infecció crònica pel VHC al valorar l'ús de cadascun d'aquests fàrmacs (tipus i temps d'utilització). De la mateixa manera, no hem estat capaços d'associar les principals variables clíniques, immunològiques i virològiques que s'utilitzen per a definir la infecció pel VIH en el nen amb el curs natural de la infecció pel VHC. Caldrien estudis multicèntrics, amb sèries més grans de pacients, per a respondre aquestes qüestions.

LIMITACIONS DE L'ESTUDI

1. La baixa incidència de la infecció pel VHC en la infància, la lenta progressió de l'hepatitis i el fet que el nen romangui asimptomàtic durant anys, sense sensació de malaltia, dificulten un seguiment òptim d'aquests pacients; en molts centres, el número de nens és petit i el seguiment que se'n pot fer, irregular i amb nombroses pèrdues. Per a resoldre aquest problema i poder definir la història natural de la infecció crònica pel VHC en l'edat pediàtrica, calen estudis prospectius multicèntrics, ben dissenyats, i amb un temps molt llarg de seguiment.
2. El llarg temps de seguiment dels pacients inclosos en l'estudi i el maneig multidisciplinar de la patologia ha obligat, en el nostre estudi, a la participació de diversos professionals al llarg del temps. Encara ara, els criteris de classificació clínico-analítics i anatomo-patològics de la infecció crònica pel VHC no estan clars i sovint resulta difícil catalogar l'evolució d'un pacient en funció de les dades recollides fa uns anys.
3. El número petit de pacients inclosos fa que, a l'estratificar el grup segons diverses característiques (tipus de transmissió, patró evolutiu o co-infecció pel VIH), la mostra esdevingui encara més petita i no permeti arribar a resultats amb significació estadística.
4. Les dades virològiques de seguiment en els primers 5 anys de l'estudi són escasses; així mateix, alguns pacients han estat seguits durant poc temps i/o en disposem de poques dades analítiques.
5. En el grup de pacients infectats per transmissió vertical que no s'han seguit des del naixement, desconeixem l'evolució natural de la infecció durant els primers anys de vida, període en el qual és més probable una evolució al *clearance* espontani.

Estudis futurs

És obvi que, en un futur proper, és imprescindible la realització d'estudis multicèntrics prospectius ben dissenyats que permetin definir millor l'evolució natural de la infecció crònica pel VHC en el nen. Caldrà també avaluar el paper que poden jugar les noves eines diagnòstiques, com ara el Fibroscan, en l'estudi de l'afectació hepàtica i veure si, en el nen, també pot *substituir* la biòpsia de fetge. Finalment, convé insistir en l'estudi dels factors de risc de transmissió vertical del virus i, sobretot, avaluar possibles mesures preventives per a la infecció del nadó; probablement hi són, però encara no hem estat capaços de demostrar-ne la utilitat.

Més enllà de tot i això, cal recordar que la perspectiva sobre la infecció crònica pel VHC en la infància ha canviat radicalment en els darrers anys, al disposar d'un tractament específic que cada cop és més eficaç, més còmode i menys tòxic. El pacient pediàtric reuneix unes característiques (menor edat i temps d'evolució, absència de co-morbiditats, absència d'hàbits tòxics...) que li atorguen una alta probabilitat de presentar una resposta òptima al tractament combinat amb interferó pegil·lat més ribavirina, i potser a nous tractaments que estan en investigació. En els propers anys, és probable que assistim a un canvi radical en les indicacions de tractament en l'adult i en el nen, passant-se a tractar tots o gairebé tots els pacients, en molts casos sense necessitat de biòpsia prèvia, i cada cop abans en l'evolució de la infecció.

Conclusions

CONCLUSIONS

1. Respecte a les característiques de la transmissió vertical del VHC en el nostre medi:
 - a. La taxa prevalença de la infecció pel VHC en les gestants del nostre estudi és del 0.49%.
 - b. La taxa de transmissió vertical del VHC en el nostre estudi és del 2.8%.
 - c. Existeix una relació entre la co-infecció materna pel VIH i la transmissió vertical del VHC en el grup de pacients estudiats, tot i que aquesta associació no assoleix la significació estadística.

2. Respecte a la història natural de la infecció crònica pel VHC en l'edat pediàtrica en el nostre medi:
 - a. S'han inclòs 108 pacients (52 nenes) que s'han seguit durant una mitjana de 8 anys i 9 mesos; el 83% van infectar-se per transmissió vertical i el 17% per via parenteral (en la majoria dels casos abans de l'any 1991).

La majoria dels pacients romanen asimptomàtics i sense troballes clíniques al llarg del seguiment.

La meitat dels pacients estan infectats pels genotips 1a o 1b; en els fills de mare UDVP, hi predominen les infeccions pels genotips 3 i 4.

La biòpsia hepàtica mostra signes d'hepatitis crònica en la majoria dels casos: signes inflamatoris en 22 de 23 pacients i fibrosi en 8 de 23 pacients.
 - b. D'entre els pacients no tractats, un 12% evolucionen al *clearence* espontani de la infecció; tots ells són pacients infectats per transmissió vertical.

El 82% dels pacients en seguiment evolucionen a un patró d'hepatitis crònica; en aquests, el percentatge de determinacions d'ALT elevades es correlaciona amb les xifres màximes d'ALT.

La taxa de prevalença de cirrosi en la nostra sèrie és de l'1.8%

- c. Només 4 de 27 pacients tractats amb interferó en monoteràpia durant 12 mesos assoleixen el *clearence* de la virèmia.
El 86% dels pacients pateixen efectes secundaris del tractament, tot i que solen ser lleus i no motiven la interrupció del mateix.
 - d. Els pacients que adquireixen la infecció per via parenteral tenen una major edat a l'inici del seguiment i un temps d'infecció més prolongat.
El genotip 4 predomina en els pacients que han adquirit la infecció per transmissió vertical.
3. Respecte al paper de la co-infecció pel VIH en l'evolució natural de la infecció crònica pel VHC en el nen:
- Els pacients co-infectats pel VIH mostren unes xifres màximes d'ALT més altes que la resta i evolucionen en la majoria de casos seguint un patró d'hepatitis crònica, sense que cap hagi assolit el *clearence* espontani de la infecció.

Bibliografia

BIBLIOGRAFIA

Aberle JH, Formann E, Steindl-Munda P, Weseslindtner L, Gurguta C, Perstinger G, et al. Prospective study of viral clearance and CD4(+) T-cell response in acute hepatitis C primary infection and reinfection. *J Clin Virol* 2006, 36: 24-31.

Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, Melpolder JC, M Houghton, Choo QL et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1989, 321:1494-1500.

Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, Judson FN, Mares A, Alexander WJ et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. *N Engl J Med* 1992, 327: 1899-1905.

Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 1997, 26: 62-65.

Alric L, Fort M, Izopet J, Vinel JP, Charlet JP, Selves et al. Genes of the major histocompatibility complex class II influence the outcome of hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 1997, 113: 1675-1681.

Álvarez do Barrio. ¿Está erradicada la hepatitis C por vía transfusional en España? *Gastroenterol Hepatol* 1005, 28: 3-7.

American Academy of Pediatrics. Hepatitis C. In: *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27th ed, Pickering, LK (Ed), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2006. p. 355.

Arico M, Maggiore G, Silini E, Bono F, Viganò C, Cerino A, et al. Hepatitis C virus infection in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1994, 84: 2919-2922.

Badizadegan K, Jonas MM, Ott MJ, Nelson SP, Pérez-Atayde AR. Histopathology of the liver in children with chronic hepatitis C viral infection. *Hepatology* 1998, 28: 1416-1423.

Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996,24: 289-293.

Bhola K, McGuire W. Does avoidance of breast feeding reduce mother-to-infant transmission of hepatitis C virus infection? *Arch Dis Child* 2007, 92: 365-366.

Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001, 32: 492-497.

Bortolotti F, Resti M, Marcellini M, Giacchino R, Verucchi G, Nebbia G, 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: 852-857.

Bortolotti F, Iorio R, Resti M, et al. Epidemiological profile of 806 Italian children with hepatitis C virus infection over a 15-year period. *J Hepatol* 2007; 46: 783-790.

Bortolotti F, Verucchi G, Cammà C, Cabibbo G, Zancan L, Indolfi G, et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology* 2008; 134: 1900-1907.

Briata A, Dulioustb E, Galimanda J, et al. HCV in the semen of men coinfectd with HIV-1: prevalence and origin. *AIDS* 2005, 19: 1827-1835.

Cagle HH, Jacob J, Homan CE, Williams JL, Christensen CJ, McMahon BJ. Results of a general hepatitis C lookback program for persons who received

blood transfusions in a neonatal intensive care unit between January 1975 and July 1992. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007, 161: 125-130.

Carithers RL Jr, Emerson SS. Therapy of hepatitis C: meta-analysis of interferon alfa-2b trials. *Hepatology* 1997, 26: 83-88.

Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004, 292: 2839-2848.

Centers for Disease Control and Prevention. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994, 13: 1-10.

Centers for Disease Control and Prevention. Risk of acquiring hepatitis C for health care workers and recommendations for prophylaxis and follow-up after occupational exposure. *Hepatitis Surveillance Report No. 56*, Atlanta 1995.

Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989, 244: 359-362.

Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 2004, 351: 451-459.

Claret G, Noguera A, Esteva C, Muñoz-Almagro C, Sánchez E, Fortuny C. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection in Barcelona, Spain: a prospective study. *Eur J Pediatr* 2006, DOI 10.1007/s00431-006-0392-9.

Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Hepatitis C virus infection. *Pediatrics* 1998, 133: 378-381.

Conry-Cantilena C, Van Raden M, Gibble J, Melpolder J, Shakil AO, Viladomiu L et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996, 334: 1691-1697.

Coutinho R, Van de Laar T. Rise in HIV incidence in HIV-infected men who have sex with men (MSM) in Amsterdam: sexual transmission of difficult to treat HCV genotypes 1 and 4. Presented at the 13th annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Denver, CO, February 5-8th, 2006; abstract #81.

Cribier B, Rey D, Schmitt C, Lang JM, Kirn A, Stoll-Keller F. High hepatitis C viraemia and impaired antibody response in patients coinfecting with HIV. *AIDS* 1995, 9:1131-1136.

Dal Molin G, D'Agaro P, Ansaldi F, Ciana G, Fertz C, Alberico S, et al. Mother-to-Infant Transmission of Hepatitis C Virus: Rate of Infection and Assessment of Viral Load and Ig M Anti-VHC as Risk Factors. *J Med Virol* 2002, 67: 137-142.

Davies G, Wilson RD, Désilets V, Reid GJ, Shaw D, Summers A, et al. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Amniocentesis and women with hepatitis B, hepatitis C, or human immunodeficiency virus. *J Obstet Gynaecol Can* 2003, 25: 149-152.

De Ledingham V, Douvin C, Kettaneh A, Zioli M, Roulot D, Marcellin P, et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006, 41: 175-179.

Di Bisceglie AM. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997, 26: 34-38.

Dienstag JL. Sexual and perinatal transmission of hepatitis C. *Hepatology* 1997, 26: 66-70.

Emerick, K. Treatment of Hepatitis C in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2004, 23: 257-258.

England K, Pembrey L, Tovo PA, Newell ML. European Paediatric HCV Network. Excluding hepatitis C virus (HCV) infection by serology in young infants of HCV-infected mothers. *Acta Paediatr* 2005, 94: 444-450.

England K, Thorne C, Newell ML. Vertically acquired paediatric coinfection with HIV and hepatitis C virus. *Lancet Infect Dis* 2006, 6: 83-90.

European Collaborative Study. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *CID* 2005, 40: 458-465

European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus. *BJOG* 2001, 108: 371-377.

European Paediatric HCV Virus Network. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2005, 41: 45-51.

European Paediatric Hepatitis C Virus Network. A significant sex--but not elective cesarean section--effect on mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2005, 192: 1872-1879.

European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Growth in the first 5 years of life is unaffected in children with perinatally-acquired hepatitis C infection. *J Pediatr* 2005, 147: 227-232.

Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997, 112: 463-472.

Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G, Gonçalves FL Jr, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *J Hepatol* 2005, 43: 425-433.

Fried, MW, Shiffman, ML, Reddy, KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002, 347: 975-982.

Furusyo N, Kubo N, Nakashima H, Kashiwagi K, Etoh Y, Hayashi J. Confirmation of nosocomial hepatitis C virus infection in a hemodialysis unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004, 25: 584-90.

García-Samaniego J, Soriano V, Castilla J, Bravo R, Moreno A, Carbó J, et al. Influence of hepatitis C virus genotypes and HIV infection on histological severity of chronic hepatitis C. The Hepatitis/HIV Spanish Study Group. *Am J Gastroenterol* 1997, 92: 1130-1134.

Garfein RS, Vlahov D, Galai N, Doherty MC, Nelson KE. Viral infections in short-term injection drug users: The prevalence of the hepatitis C, hepatitis B, human immunodeficiency, and human T- lymphotropic viruses. *Am J Public Health* 1996, 86: 655-661.

Gerlach JT, Diepolder HM, Jung MC, Gruener NH, Schraut WW, Zachoval R et al. Recurrence of hepatitis C virus after loss of virus-specific CD4 T-cell response in acute hepatitis C. *Gastroenterology* 1999, 117: 933-941.

Gonzalez-Peralta RP, Kelly DA, Haber B, Molleston J, Murray KF, Jonas MM, et al. Interferon alfa-2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Hepatology* 2005, 42: 1010-1018.

González-Peralta RP, Qian K, She YS, Davis GL, Ohno T, Mizokami M, et al. Clinical implications of viral quasispecies in chronic hepatitis C. *J Med Virol* 1996, 49: 242-247.

Goodman ZD, Makhlof HR, Liu L, Balistreri W, Gonzalez-Peralta RP, Haber B, Jonas MM, et al. Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C Trial. *Hepatology* 2008, 47: 836-843.

Gordon SC, Bayati N, Silverman AL. Clinical outcome of hepatitis C as a function of mode of transmission. *Hepatology* 1998, 28: 562-567.

Grakoui A, Shoukry NH, Woollard DJ, Han JH, Hanson HL, Ghayeb J, et al. HCV persistence and immune evasion in the absence of memory T cell help. *Science* 2003, 302: 659-662.

Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L, Furrer H, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV cohort study. *Lancet* 2000, 356: 1800-1805.

Guido M, Rugge M, Jara P, Hierro L, Giacchino R, Larrauri J, et al. Chronic hepatitis C in children: the pathological and clinical spectrum. *Gastroenterology* 1998, 115: 1525-1529.

Haber MM, West AB, Haber AD, Reuben A. Relationship of aminotransferases to liver histological status in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1995, 90: 1250-1257.

Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-355.

Hezode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S, Grenard P, Julien B, Zafrani ES, et al. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005, 42: 63-71.

Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D, Whitehall VH, Shorthouse C, Clouston A, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999, 29: 1215-1219.

Imarengiaye CO, Enosolease ME, Iribhogbe PE, Ehigiegba AE. Risk of transfusion-transmitted hepatitis C virus in a tertiary hospital in Nigeria. *Public Health*. 2006, 120: 274-278.

Inui A, Fujisawa T, Sogo T, Komatsu H, Isozaki A, Sekine I. Different outcomes of vertical transmission of hepatitis C virus in a twin pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 2002, 17: 617-619.

Ioannou GN, Boyko EJ, Lee SP. The prevalence and predictors of elevated serum aminotransferase activity in the United States in 1999-2002. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 76-82.

Iorio R, Verrico A, Giannattasio A. Is liver biopsy mandatory in children with chronic hepatitis C?. *World J Gastroenterol* 2007, 13: 4025-4026.

Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995, 22: 696-699.

Ishii K, Rosa D, Watanabe Y, Katayama T, Harada H, Wyatt C, et al. High titers of antibodies inhibiting the binding of envelope to human cells correlate with natural resolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998, 28: 1117-1120.

Jacobson KR, Murray K, Zellos A, Schwarz KB. An analysis of published trials of interferon monotherapy in children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002, 34: 52-58.

Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001; 345:1452-1457.

Jara P, Resti M, Hierro L, Giacchino R, Barbera C, Zancan L, et al. Chronic Hepatitis C Virus Infection in Childhood: Clinical Patterns and Evolution in 224 White Children. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 36: 275-280.

Jara P, Hierro L, de la Vega A, Díaz C, Camarena C, Frauca E, et al. Efficacy and safety of peginterferon-alpha2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27: 142-148.

John M, Flexman J, French MA. Hepatitis C virus-associated hepatitis following treatment of HIV-infected patients with HIV protease inhibitors: an immune restoration disease? *AIDS* 1998, 3; 12: 2289-2293.

Jonas MM, Zilleruelo GE, LaRue SI, Abitbol C, Strauss J, Lu Y. Hepatitis C infection in a pediatric dialysis population. *Pediatrics* 1992, 89: 707-709.

Kamal SM, Fouly AE, Kamel RR, Hockenjos B, Al Tawil A, Khalifa KE, et al. Peginterferon alfa-2b therapy in acute hepatitis C: impact of onset of therapy on sustained virologic response. *Gastroenterology* 2006, 130: 632-638.

Kaplan M, Gawrieh S, Cotler SJ, Jensen DM. Neutralizing antibodies in hepatitis C virus infection: a review of immunological and clinical characteristics. *Gastroenterology* 2003, 125: 597-604.

Kato N. Molecular virology of hepatitis C virus. *Acta Med Okayama* 2001, 55: 133-159.

Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. *N Engl J Med* 1999, 340: 1228-1234.

Koziel MJ, Peters MG. Viral Hepatitis in HIV Infection. *N Engl J Med* 2007, 356: 1445-1454.

Kumar RM, Shahul S. Role of breastfeeding in transmission of hepatitis C virus to infants of HCV-infected mothers. *J Hepatol* 1998, 29: 191-197.

Laskus T, Radkowski M, Piasek A, Nowicki M, Horban A, Cianciara J, et al. Hepatitis C virus in lymphoid cells of patients coinfecting with human

immunodeficiency virus type 1: evidence of active replication in monocytes/macrophages and lymphocytes. *J Infect Dis* 2000, 181: 442-448.

Lee S, McHutchinson J, Francis B, DiNello R, Polito A, Quan S, Nelles M. Improved detection of antibodies to hepatitis C virus using a second generation ELISA. *Adv Exp Med Biol.* 1992;312:183-9.

Licata A, Di Bona D, Schepis F, Shahied L, Craxí A, Cammà C. When and how to treat acute hepatitis C?. *J Hepatol* 2003; 39: 1056-1062.

Lin HH, Kao JH, Hsu HY, Ni YH, Yeh SH, Hwang LH, et al. Possible role of high-titer maternal viremia in perinatal transmission of hepatitis C virus. *J Infect Dis* 1994, 169: 638-641.

Lin HH, Kao JH, Hsu HY, Ni YH, Chang MH, Huang SC, et al. Absence of infection in breast-fed infants born to hepatitis C virus infected mothers. *J Pediatr* 1995, 126: 589-591.

Major ME, Feinstone SM. The molecular virology of hepatitis C. *Hepatology* 1997, 25: 1527-1538.

Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-365.

Martinot-Peignoux M, Boyer N, Cazals-Hatem D, Pham BN, Gervais A, Le Breton V, et al. Prospective study on anti-hepatitis C virus-positive patients with persistently normal serum alanine transaminase with or without detectable serum hepatitis C virus RNA. *Hepatology* 2001, 34: 1000-1005.

Mast EE, Hwang LY, Seto DS, Nolte FS, Nainan OV, Wurtzel H, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis* 2005, 192: 1880-1889.

Matsuoka S, Tatara K, Hayabuchi Y, Nii M, Mori K, Kuroda Y. Post-transfusion chronic hepatitis C in children. *J Paediatr Child Health* 1994, 30: 544-546.

McIntyre PG, Tosh K, McGuire W. Cesárea versus parto vaginal para la prevención de la transmisión materno infantil del virus de la hepatitis C (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Mendes LS, Nita ME, Ono-Nita SK, Mello ES, da Silva LC, Alves VA, et al. Prognostic factors for progression of liver structural lesions in chronic hepatitis C patients. *World J Gastroenterol*. 2008, 14: 2522-2528.

Merican I, Sherlock S, McIntyre N, Dusheiko GM. Clinical, biochemical and histological features in 102 patients with chronic hepatitis C virus infection. *Q J Med* 1993, 86: 119-125.

Micheloud D, Jensen J, Bellón JM, Gurbindo D, De José MI, Moreno D, et al. Slow progression of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus disease in a cohort of coinfecting children. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2007, 26: 846-849.

Minola E, Maccabruni A, Martinetti M. Amniocentesis as a Possible Risk Factor for Mother-to-Infant Transmission of Hepatitis C Virus. *Hepatology* 2001, 33: 1341-1342.

Mohan P, Colvin C, Glymph C, Chandra RR, Kleiner DE, Patel KM, et al. Clinical spectrum and histopathologic features of chronic hepatitis C infection in children. *J Pediatr* 2007; 150: 168-74

Mohsen AH, Easterbrook PJ, Taylor C, B Portmann, R Kulasegaram, S Murad, et al. Impact of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the

progression of liver fibrosis in hepatitis C virus infected patients. *Gut* 2003, 52: 1035-1040.

Mok J, Pembrey L, Tovo PA, Newell ML. When does mother-to-child transmission of hepatitis C virus occur? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005, 90: 156-160.

Muñoz-Almagro C, Juncosa T, Fortuny C, Guillén JJ, González-cuevas A, Latorre C. Prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis C en embarazadas y transmisión vertical de este virus. *Med Clin* 2002, 118: 452-454.

Newell ML, Pembrey L. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. *Drugs of Today* 2002, 38: 321-337.

Newell ML. Prevention of mother to child transmission of HIV: challenges for the current decade. *Bull World Health Organ* 2001, 79: 1138-1144.

Nigro G, D'Orio F, Catania S, Badolato MC, Livadiotti S, Bernardi S, et al. Mother to infant transmission of coinfection by human immunodeficiency virus and hepatitis C virus: prevalence and clinical manifestations. *Arch Virol* 1997, 142: 453-457.

NIH. Management of hepatitis C: 2002. *NIH Consens State Sci Statements* 2002, 19: 1-46.

Nowicki MJ, Laskus T, Nikolopoulou G, Radkowski M, Wilkinson J, Du WB, et al. Presence of hepatitis C virus (HCV) RNA in the genital tracts of HCV/HIV-1-coinfected women. *J Infect Dis* 2005, 192: 1557-1565.

Ohnishi K, Matsuo S, Matsutani K, Itahashi M, Kakihara K, Suzuki K, et al. Interferon therapy for chronic hepatitis C in habitual drinkers: comparison with chronic hepatitis C in infrequent drinkers. *Am J Gastroenterol* 1996 ; 91: 1374-1379.

Orland, J.R., Wright, T.L., Cooper, S. *Acute hepatitis C*. Hepatology 2001; 33: 321-327.

Ostapowicz G, Watson KJR, Locarnini SA, Desmond PV. Role of alcohol in the progression of liver disease caused by hepatitis C virus infection. Hepatology 1998, 27: 1730-1735.

Papaevangelou V, Pollack H, Rochford G, Kokka R, Hou Z, Chernoff D, et al. Increased transmission of vertical hepatitis C virus (HCV) infection to human immunodeficiency virus (HIV)-infected infants of HIV- and HCV-coinfected women. J Infect Dis 1998, 178: 1047-1052.

Pappalardo BL. Influence of maternal human immunodeficiency virus (HIV) co-infection on vertical transmission of hepatitis C virus (HCV): a meta-analysis. Int J Epidemiol 2003, 32: 727-734.

Pembrey L, Newell ML, Tobo P. European Paediatric HCV Network. The management of HCV infected pregnant women and their children. J Hepatol 2005, 43: 515-525.

Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL, Levey AS. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. N Engl J Med 1991, 325: 454-460.

Pérez-Olmeda M, García-Samaniego J, Soriano V. Hepatitis C viraemia in HIV-HCV co-infected patients having immune restoration with highly active antiretroviral therapy. AIDS 2000, 28: 212.

Persico M, Persico E, Suozzo R, Conte S, De Seta M, Coppola L, et al. Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels. Gastroenterology 2000, 118: 760-764.

Planas R, Balleste B, Alvarez MA, Rivera M, Montoliu S, Galeras JA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. J Hepatol 2004, 40: 823-830.

Pomper GJ, Wu Y, Snyder EL. Risks of transfusion-transmitted infections: 2003. *Curr Opin Hematol* 2003, 10: 412-418.

Poordad F, Reddy KR, Martin P. Rapid virologic response: a new milestone in the management of chronic hepatitis C. *Clin Infect Dis* 2008, 46: 78-84.

Powell EE, Edwards-Smith CJ, Hay JL, Clouston AD, Crawford DH, Shorthouse C et al. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000, 31: 828-833.

Poynard T, Regimbeau C, Myers RP, et al. Interferon for acute hepatitis C (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2002; :CD000369.

Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, Ling MH, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002, 122: 1303-1313.

Puoti C, Castellacci R, Montagnese F, Bellis L, Festuccia F, Corvisieri P. Prediction of histology in hepatitis C. *Hepatology* 2003; 374: 950-951

Puoti C. HCV carriers with persistently normal ALT Levels: not too much healthy, not true patients. *Rom J Gastroenterol* 2004, 13: 329-332.

Puro V, Petrosillo N, Ippolito G, Italian Study Group on Occupational Risk of HIV and Other Bloodborne Infections. Risk of hepatitis C seroconversion after occupational exposures in health care workers. *Am J Infect Control* 1995, 23: 273-277.

Pybus OG, Drummond AJ, Nakano T, Robertson BH, Rambaut A. The epidemiology and iatrogenic transmission of hepatitis C virus in Egypt: a Bayesian coalescent approach. *Mol Biol Evol.* 2003, 20: 381-387.

Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003, 362: 1708-1713.

Ramos JT, de José MI, Polo R, Fortuny C, Mellado MJ, Muñoz-Fernández MA, et al. Recommendations of the CEVIHP/SEIP/AEP/PNS on antiretroviral treatment in HIV-infected children and teenagers. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005, 23: 279-312.

Rauch A, Rickenbach M, Weber R, Hirschel B, Tarr PE, Bucher HC et al. Unsafe sex and increased incidence of hepatitis C virus infection among HIV-infected men who have sex with men: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2005, 41: 395-402.

Resti M, Azzari C, Galli L, Zuin G, Giacchino R, Bortolotti F, et al. Italian Study Group on Mother-to-Infant Hepatitis C Virus Transmission. Maternal drug use is a preeminent risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission: results from a multicenter study of 1372 mother-infant pairs. *J Infect Dis* 2002, 185: 567-572.

Resti M, Azzari C, Rossi ME, Vullo C, Zammarchi E, Vierucci A. Hepatitis C virus antibodies in a long-term follow-up of beta-thalassaemic children with acute and chronic non-A non-B hepatitis. *Eur J Pediatr* 1992, 151: 573-576.

Resti M, Jara P, Hierro L, Azzari C, Giacchino R, Zuin G, et al. Clinical features and progression of perinatally acquired hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 2003, 70: 373-377.

Roberts EA, Yeung LT. Maternal-infant Transmission of Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology* 2002, 36: 106-113.

Sagnelli E, Coppola N, Messina V, Di Caprio D, Marrocco C, Marotta A, et al. HBV superinfection in hepatitis C virus chronic carriers, viral interaction, and clinical course. *Hepatology* 2002, 36: 1285-1291.

Santantonio T, Medda E, Ferrari C, Fabris P, Cariti G et al. Risk factors and outcome among a large patient cohort with community-acquired acute hepatitis C in Italy. *CID* 2006, 43: 1154-1159.

Sartori M, La Terra G, Aglietta M, Manzin A, Navino C, Verzetti G. Transmission of hepatitis C via blood splash into conjunctiva. *Scand J Infect Dis* 1993, 25: 270-271.

Savey A, Simon F, Izopet J, Lepoutre A, Fabry J, Desenclos JC. A large nosocomial outbreak of hepatitis C virus infections at a hemodialysis center. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005, 26: 752-760.

Scheinmann R, Hagan H, Lelutiu-Weinberger C, Stern R, Des Jarlais DC, Flom PL, et al. Non-injection drug use and Hepatitis C Virus: a systematic review. *Drug Alcohol Depend* 2007, 89: 1-12.

Schwimmer JB, Balistreri WF. Transmission, natural history and treatment of hepatitis C virus infection in the pediatric population. *Seminars in liver disease*. 2000, 20: 37-46.

Schuval S, Van Dyke RB, Lindsey JC, et al. Hepatitis C prevalence in children with perinatal human immunodeficiency virus infection enrolled in a long-term follow-up protocol. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004. 158:1007-1013

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of hepatitis C. SIGN publication number 92. 2006, p. 1-51.

Seeff LB, Hoofnagle JH. National Institutes of Health Consensus Development Conference: management of hepatitis C: 2002. *Hepatology* 2002, 36: 1-2.

Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deléage G, Enomoto N, Feinstone S, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005, 42: 962-973.

Soto B, Sánchez-Quijano A, Rodrigo L, Del Olmo JA, García-Bengoechea M, Hernández-Quero J, et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997, 26: 1-5.

Soriano V, Miro JM, Garcia-Samaniego J, Torre-Cisneros J, Núñez M, del Romero J, et al. Consensus conference on chronic viral hepatitis and HIV infection: updated Spanish recommendations. *J Viral Hepat* 2004, 11: 2-17.

Soriano V. Treatment of chronic hepatitis C in HIV-positive individuals: selection of candidates. *J Hepatol* 2006, 44: 44-48.

Spencer JD, Latt N, Beeby PJ, Collins E, Saunders JB, McCaughan GW, et al. Transmission of hepatitis C virus to infants of human immunodeficiency virus-negative intravenous drug-using mothers: rate of infection and assessment of risk factors for transmission. *J Viral Hepat* 1997, 4: 395-409.

Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C. *Hepatology* 2004, 39:1147-1171.

Sulkowski M, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000, 283: 74-80.

Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA* 2002, 288: 199-206.

Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, West CP, Montori VM. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007, 5: 1214-1220.

Terrault NA, Busch M, Murphy E, Tong M, Dvorkin J, Alter MJ. 58 Sexual transmission of hepatitis C virus in heterosexual monogamous couples-the HCV Partners study. *Hepatology* 2003, 38: 183.

Thomas DL, Villano SA, Riester KA, Hershow R, Mofenson LM, Landesman SH, et al. Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. Women and Infants Transmission Study. *J Infect Dis* 1998, 177: 1480-1488.

Thursz M, Yallop R, Goldin R, Trepo C, Thomas HC. Influence of MHC class II genotype on outcome of infection with hepatitis C virus. The HENCORE group. Hepatitis C European Network for Cooperative Research. *Lancet* 1999, 354: 2119-2124.

Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-García J, Lazzarin A, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004, 351: 438-450.

Toussi SS, Abadi J, Rosenberg M, et al. Prevalence of hepatitis B and C virus infections in children infected with HIV. *Clin Infect Dis* 2007. 45: 795-798

Tovo PA, Pembrey L, Newell ML. Persistence Rate and Progression of Vertically Acquired Hepatitis C Infection. *J Inf Dis* 2000, 181: 419-424.

Tovo PA, Palomba E, Ferraris G, Principi N, Ruga E, Dallacasa P, et al. Increased risk of maternal-infant hepatitis C virus transmission for women coinfecting with human immunodeficiency virus type 1. Italian Study Group for HCV Infection in Children. *Clin Infect Dis* 1997, 25: 1121-1124.

Troisi CL, Hollinger FB, Hoots WK, Contant C, Gill J, Ragni M, et al. A multicenter study of viral hepatitis in an United States hemophiliac population. *Blood* 1993, 81: 412-418.

Verma S, Wang CH, Govindarajan S, Kanel G, Squires K, Bonacini M. Do type and duration of antiretroviral therapy attenuate liver fibrosis in HIV–hepatitis C virus–coinfecting patients? *CID* 2006, 42: 262-270.

Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, Cohn S, Thomas DL. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology* 1999, 29: 908-914.

Vogt M, Lang T, Frosner G, Klingler C, Sendl AF, Zeller A et al. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac

surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Engl J Med* 1999, 341: 866-870.

Wirth S, Lang T, Gehring S, Gerner P. Recombinant alfa-interferon plus ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002, 36: 1280-1284.

Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, Ballauff A, Kullmer U, Gerner P, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005, 41: 1013-1018.

Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. February 23, 2009; pp 1-139. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf>.

Yano M, Kumada H, Kage M, Ikeda K, Shimamatsu K, Inoue O, et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996, 23: 1334-1340.

Yeung LT, King SM, Roberts EA. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology* 2001, 34: 223-229.

Zdilar D, Franco-Bronson K, Buchler N, Locala JA, Younossi ZM. Hepatitis C, interferon alfa, and depression. *Hepatology* 2000, 31: 1207-1211.

Zylberberg H, Thiers V, Lagorce D, Squadrito G, Leone F, Berthelot P et al. Epidemiological and virological analysis of couples infected with hepatitis C virus. *Gut* 1999, 45: 112-116.