

## **Hepatitis B y C en niños. Aspectos clínicos, evolutivos y tratamiento.**

Loreto Hierro

Servicio de Hepatología. Hospital Infantil Universitario “La Paz”. Madrid.

Las hepatitis crónicas virales B y C son las hepatopatías más frecuentes en niños. A lo largo de la infancia y adolescencia es raro que causen una enfermedad clínicamente severa. La relativa levedad de la hepatopatía viral en niños obliga a aplicar con cautela los tratamientos disponibles. Por el contrario, la trascendencia de estas infecciones en la sociedad justifica la aplicación de medidas de prevención a niños. La prevención de hepatitis B en la infancia mediante inmunización universal es el principal medio para erradicarla. La aplicación estricta de medidas para impedir la hepatitis C parenteral reduce la prevalencia de portadores a menos de un 0.3%.

### **Hepatitis B**

El virus de hepatitis B (VHB) se adquiere en la convivencia con un portador, por vía vertical o por vía sexual. El virus se encuentra en la sangre y en las secreciones y penetra por pequeñas abrasiones en la piel o mucosas. En los niños la fuente de infección más frecuente es un miembro de la familia. En muchos países persiste aún el riesgo de infección por vía “sanitaria” a través de material no desechable y hemoderivados.

Tras el inóculo hay un tiempo de incubación de 1 a 6 meses, en el que el virus replica en el hígado sin causar daño. La enfermedad aparece coincidiendo con la respuesta inmune celular y humoral del individuo, dirigida contra hepatocitos que muestran en la membrana proteínas virales procesadas. La hepatitis refleja la lisis inmunomediada de hepatocitos infectados. La evolución de la enfermedad dependerá de la adecuación de la respuesta inmune. Si es capaz de destruir todos los hepatocitos infectados y desarrollar el anticuerpo neutralizante antiHBs la infección cura, sin lesión permanente en el hígado.

El principal problema de la hepatitis B es la posibilidad de infección crónica. Se define por la persistencia del antígeno viral HBsAg en sangre durante más de 6 meses. Los principales factores de riesgo son la infección en la infancia y la hepatitis asintomática. Adquirida por vía vertical a partir de una madre con marcadores relacionados con una elevada carga viral en sangre (HBeAg +) la tasa de evolución crónica de los niños infectados es de un 90%, si la madre es HBeAg (-) el riesgo se reduce a un 30%. En niños infectados por vía horizontal la edad tiene importancia. Ocurre infección HB crónica en un 50% de los lactantes, un 25% de los menores de 5 años y un 5% de los mayores de 5 años. Los motivos de la elevada tasa de cronicidad en niños y de la cronicidad en sí misma son desconocidos.

En el mundo se calculan 350 millones de portadores crónicos de HBV. En áreas endémicas (Asia y Africa subsahariana) afecta a un 13% de la población general, en España a un 2% de adultos y un 0.8% de mujeres gestantes. Los portadores crónicos son la fuente de infección a otras personas. Según el tamaño de la familia y los hábitos de higiene un 60-100% de los contactos familiares o sexuales de un portador tienen marcadores de infección HB pasada o son a su vez portadores. La infección de los niños, con su elevada tasa de evolución a cronicidad, es el principal factor de persistencia del virus en la población general.

### **Fases de la hepatitis B crónica**

La hepatitis crónica es un daño del hígado por persistencia del virus y de una respuesta inmunológica continuamente dirigida contra los hepatocitos pero incapaz de erradicar la infección. A lo largo de una infección crónica se observa una relación

dinámica entre el virus y el huésped, cambiante en el tiempo. La secuencia esquemática consiste en tres fases sucesivas: “replicativa”, de “eliminación” y “no replicativa”. Los cambios sucesivos de fase parecen estar determinados por modificaciones en la respuesta inmune cuyo mecanismo es desconocido.

La fase “replicativa” se define por la positividad en suero de DNA-VHB, un marcador que es positivo en técnicas de hibridación cuando la concentración de virus es superior a 750.000 /mm<sup>3</sup>. Habitualmente coexiste la positividad de un derivado de la proteína core, el HBeAg, y por ello se habla comúnmente de “fase HBeAg+”. En esta fase hay disfunción hepática y lesiones inflamatorias en la biopsia. Solamente en niños infectados por vía vertical, en los que el sistema inmune es tolerante al VHB inicialmente, la fase replicativa no se acompaña durante los primeros años de signos de lesión hepática.

La fase de “eliminación” se caracteriza por el descenso en la carga viral, asociado a una mayor intensidad de la citolisis inmunomediada y empeoramiento histológico. En la fase posterior “no replicativa” ya no se detecta DNA-VHB en sangre mediante hibridación, aunque sigue estando presente a niveles menores, detectables por técnicas de PCR. El marcador HBeAg ha desaparecido y el sujeto presenta anticuerpos antiHBe. El descenso de la carga viral se asocia a una normalización de la función hepática que se atribuye a que existe mucha menor expresión de marcadores virales en la membrana hepatocitaria. La biopsia hepática muestra la regresión de las lesiones, con estadios de fibrosis variables como consecuencia de la inflamación previa. En esta fase final parte del genoma del VHB, la que codifica el HBsAg, está integrada en el genoma del huésped y por ello, además de por la replicación del virus a bajo nivel, persiste una abundante producción de HBsAg detectable en el suero y en los hepatocitos.

Cada portador tiene unas características individuales en cuanto a la duración y lesión hepática concomitante de cada fase. Ello es la clave que explica en algunos una lesión profunda, con cirrosis. De forma retrospectiva en unos pacientes se atribuye a una fase replicativa larga, en otros a una fase de eliminación con intensa citolisis, en otros a la persistencia o reaparición de disfunción hepática a pesar de estar en fase antiHBe+. El fenómeno de integración de parte del genoma viral puede por sí solo desencadenar un hepatocarcinoma a pesar de que el proceso de infección no haya causado daño grave al parénquima. En definitiva, el pronóstico individual de un paciente no puede establecerse con anterioridad.

### **Clínica y evolución en niños**

La mayoría de niños afectados de hepatitis crónica B son detectados sin tener síntomas. Cuando existen son inespecíficos, como anorexia o dolor abdominal transitorios. La mayoría son detectados en la fase replicativa HBeAg+ y tienen lesiones inflamatorias hepáticas consistentes en una hepatitis crónica mínima (39%) o con actividad leve o moderada (54%). Un 3% tiene cirrosis desde estas etapas iniciales.

En el seguimiento se observa el paso a fase no replicativa con una tasa anual global de un 10%. En pocos casos la intensificación de la hepatitis en la fase de eliminación se acompaña de anorexia o dolor abdominal.

La probabilidad de seroconversión a antiHBe en un plazo corto, en el siguiente año, depende directamente de la intensidad de disfunción y lesión inflamatoria hepática, y se relaciona de manera inversa con el nivel de DNA-VHB sérico. Por eso la probabilidad de seroconvertir se valora de manera muy distinta según la procedencia de los pacientes. En el caso de casuísticas de hospitales, que seleccionan en cierta manera los individuos con disfunción más llamativa, la seroconversión acumulada antes de los 18 años de edad es cercana al 95%. Como media la fase replicativa dura 7 años. Asimismo, en una casuística hospitalaria el riesgo de cirrosis es de un 3-5% y el de

hepatocarcinoma de un 1-4% tras 10 años de seguimiento. En los niños detectados en programas de despistaje en una población hay muchos con nula o mínima disfunción y la seroconversión antiHBe acumulada en toda la infancia es de un 70%. En los niños que adquieren la infección vía vertical, como es el modelo predominante en los países con alta endemia, hasta un 50% alcanzan la edad adulta aún en fase replicativa.

La mayoría de niños en la fase no replicativa tienen una normalidad mantenida de las transaminasas. Sin embargo hay un 10% que presentan disfunción transitoria o crónica. Una vez en la edad adulta, la disfunción crónica afecta al 20% de individuos antiHBe+. En nuestro medio guarda relación con la presencia de un virus B con mutación en la región precore.

En niños españoles e italianos se ha observado que los casos de cirrosis en la fase no replicativa corresponden todos a pacientes que ya tenían esta lesión en la valoración inicial realizada cuando se encontraban en la fase replicativa. Parece que en los niños las lesiones graves responden en su mayoría a una peculiar relación virus – huésped apreciable desde el comienzo que indica una respuesta inmune más intensa que el resto de los niños portadores. En la experiencia infantil española e italiana no se han descrito casos de descompensación de cirrosis en los niños que tenían esta lesión en la fase replicativa y fueron seguidos al menos 10 años, pero un 40% de ellos desarrollaron hepatocarcinoma antes de los 21 años.

El pronóstico de un niño infectado es bueno durante la infancia y adolescencia. En nuestro medio la mayoría llegan a adultos en fase no replicativa. Su riesgo posterior es indefinido y depende de la posibilidad de hepatocarcinoma, de reaparición de disfunción por reactivación del virus salvaje o, más frecuente, por desarrollo de hepatitis crónica debida a mutantes precore. En los adultos hay una tasa de 8% de cirrosis desarrollada en un periodo medio de 8 años posterior a la seroconversión, que afecta significativamente más a los que tienen transaminasas elevadas persistentes.

Los estudios epidemiológicos a nivel mundial muestran que como mínimo un 15% de los portadores de VHB desarrolla secuelas severas a lo largo de la vida.

### **Controles recomendados en niños con hepatitis crónica B**

El seguimiento de un niño con hepatitis B crónica incluye la exploración física y determinación de pruebas de función hepática, serología y nivel de DNA-VHB cada 3 meses mientras está en fase replicativa y de eliminación. Una biopsia hepática resulta muy informativa. Las lesiones histológicas solamente reflejan de manera puntual el resultado de la interacción virus-huésped en ese momento, pero sirven para complementar la información de esa interacción proporcionadas por el valor de ALT y el nivel de DNA-VHB. La biopsia es un procedimiento desagradable y por eso solamente suele realizarse en el momento de la evolución del paciente en que se considere apropiado tener una valoración completa de la enfermedad, por ejemplo, antes de iniciar tratamiento. La información histológica incluye el grado de inflamación, el estadio de fibrosis y el porcentaje de núcleos con expresión de HBcAg. La extensión periportal de la inflamación y/o un bajo porcentaje de HBcAg nuclear se asocian a buena respuesta a tratamiento y también a una seroconversión antiHBe natural más próxima que en niños con inflamación limitada al espacio porta y/o con abundante HBcAg.

En la fase no replicativa los controles se realizan cada 6 meses e incluyen, además de la función hepática, serología y DNA-VHB, la determinación de alfafetoproteína y ecografía hepática dirigidas a la detección precoz de un hepatocarcinoma.

El seguimiento debe continuar incluso en los pacientes que llegan a eliminar el marcador HBsAg del suero. Ello ocurre en un 0.5% anual una vez lograda la seroconversión antiHBe y es especialmente frecuente en niños que en la fase de hepatitis crónica desarrollan lesiones histológicas severas. La vigilancia de hepatocarcinoma está aún más indicada que en los que persisten portadores de HBsAg.

La realización de una biopsia una vez estabilizado el paciente, con función normal en fase “no replicativa”, proporciona datos importantes, básicamente si el proceso ha causado o no cirrosis o fibrosis extensa. La experiencia muestra sin embargo una abrumadora mayoría de lesiones de fibrosis leve, y leve inflamación portal.

### **Tratamiento de la hepatitis crónica B**

La terapia tiene un objetivo parcial, solo excepcionalmente curativo. Se aplica a pacientes en fase replicativa o de eliminación y va dirigido a acelerar el paso a fase no replicativa respecto a lo que ocurriría en la evolución natural. Ello significa que se acorta el proceso de inflamación y disfunción. Los fármacos disponibles son interferon alfa y la lamivudina. Dado que en la evolución espontánea es imposible predecir el momento de la seroconversión antiHBe, la eficacia de estos fármacos se ha establecido por comparación de pacientes tratados y controles a plazos de tiempo concretos, generalmente de un año desde el comienzo del tratamiento.

El tratamiento con interferón alfa, un agente inmunomodulador y antiviral, consiste en la administración subcutánea de 5 MU/m<sup>2</sup> 3 veces a la semana durante 4 a 6 meses. En niños con elevación de ALT de cualquier grado se logra un 30% de respuesta con seroconversión antiHBe al año de comenzar el tratamiento, en sujetos no tratados ocurre en un 10%. La seroconversión tiene lugar de una manera parecida a la natural, precedida por un pico de ALT en la mayoría de pacientes respondedores. Un 14% de los respondedores eliminan también el HBsAg en los 5 años siguientes, un hecho que rara vez se aprecia en los pacientes controles.

Los más proclives a respuesta son aquellos con mayor elevación de ALT (>2 veces el valor normal), niveles de DNA-VHB medios o bajos y/o lesiones histológicas con inflamación periportal. Actualmente se emplea IFN en sujetos seleccionados y así se logra respuesta en un 50%, pero esos sujetos tendrían al menos un 25% de seroconversión si no hubieran sido tratados. Los niños con transaminasas normales, o con niveles de viremia muy elevados responden muy poco más que en su evolución espontánea.

Los efectos adversos del interferon son frecuentes e incluyen fiebre y mialgias en un 80% de casos. Solo de forma excepcional (<2%) aparecen efectos severos como crisis febriles, trombopenia o enfermedades autoinmunes. En los pacientes que no responden a interferon el curso posterior de la enfermedad no sufre cambios. En los respondedores se logra la misma mejoría funcional e histológica que acompaña a la seroconversión natural.

La lamivudina es un análogo de nucleósido que impide la formación de nuevos virus interrumpiendo la síntesis de DNA-VHB por parte de la DNA-polimerasa viral. El mecanismo de acción no resulta tóxico para las células del huésped y por eso es un fármaco muy bien tolerado. Se utiliza vía oral en una administración única diaria de 3 mg/kg, con dosis máxima de 100 mg/día. Todos los pacientes tratados experimentan un brusco descenso en los niveles de viremia, que se negativiza en la mayoría. Pocas semanas después las transaminasas se normalizan o disminuyen significativamente. Al cabo de un año un 23% de niños ha logrado la seroconversión (frente a un 13% en los niños controles) sin haber sufrido el empeoramiento funcional transitorio típico de la evolución espontánea o de la respuesta mediada por interferón. La lamivudina debe

mantenerse 3 a 6 meses después de obtener la seroconversión para evitar una reactivación.

La administración de lamivudina en niños con ALT mayor de 2 veces el valor normal se asocia a seroconversión en el 32% a los 12 meses de iniciada (frente a un 16% en controles). La eficacia sube a un 50% en niños que parten de ALT mayor de 5 veces el valor normal (frente a un 24% en controles).

Los niños que reciben lamivudina y no llegan a seroconvertir se benefician del menor nivel de viremia (habitualmente indetectable) y de la mejoría funcional que produce este fármaco durante el primer año. Si el fármaco se suspende vuelve a existir alta replicación viral y su reaparición puede determinar un pico de ALT.

La administración continuada de lamivudina por periodos de hasta 3 años se asocia a tasas más altas de seroconversión antiHBe pero tiene la limitación de la aparición de mutantes virales resistentes. Se detectan en un 19% de niños tras un año y en un 30% al cabo de dos años. Unos meses después de su detección se acompañan de disfunción hepática y de reaparición de viremia. Si la disfunción o viremia alcanza valores semejantes a los que tenía antes de ser tratado está indicada la retirada del fármaco. La retirada causa la reaparición del virus salvaje y la aparente desaparición del virus mutante, que tiene una capacidad replicativa menos eficaz. El curso de la enfermedad a largo plazo de estos pacientes aún es desconocido.

En conjunto se considera que un año de tratamiento con lamivudina tiene una eficacia igual al interferón, en términos de seroconversión, con la ventaja de su menor coste, nulos efectos adversos y beneficio transitorio en los no respondedores. La ventaja del interferón es su capacidad para erradicar totalmente la infección en algunos pacientes, que no origina mutaciones en el VHB y que el tiempo de tratamiento es corto y definido.

### **Hepatitis C**

El VHC ha tenido una expansión enorme en el siglo XX, mediada por transfusiones y actividades médicas con materiales no desechables. De forma natural se difunde poco entre individuos. La hepatitis C afecta actualmente a unos 170 millones de personas en todo el mundo. Los estudios de prevalencia detectan entre un 0.5 y 2% de portadores en la población general. Hay 6 genotipos con diferente prevalencia según los países. En los adultos hay un antecedente de exposición parenteral en el 50% de los casos, el resto probablemente ha tenido exposiciones (inyectables, globulinas, atención dental..) que no refiere o recuerda. En los niños resulta evidente que la transmisión del VHC tiene unas vías nítidas: parenteral o vertical. En 1998 se realizó en España una recogida de los antecedentes epidemiológicos de 505 casos de hepatitis C infantil detectados en los 20 años anteriores. El 51% tenía antecedentes de exposición a transfusiones, factores de coagulación, cirugía o de hospitalizaciones repetidas. En el 41% existía un familiar infectado, que en el 96% de los casos era la madre. Solamente un 8.5% de los casos no tenía antecedentes de riesgo.

Desde 1990 se dispone de marcadores serológicos que permiten detectar la infección y excluir como donantes de sangre a los infectados. La determinación obligatoria en los países desarrollados, junto con el uso de materiales desechables o esterilizados correctamente ha cambiado notablemente la incidencia de hepatitis C. En niños nacidos desde 1990 tanto en Italia como en España la infección vertical justifica el 85-93% de los casos de hepatitis C.

Alrededor de un 1% de mujeres embarazadas tienen antiVHC+. De ellas el 70% tienen infección activa, con viremia detectada mediante PCR. El 30% son hepatitis C curadas, con viremia negativa. El embarazo parece inducir una normalización de

transaminasas y por tanto la alteración funcional no permite discriminar a las mujeres con infección activa respecto a las que tienen una infección pasada. Durante el embarazo no hay paso transplacentario del virus, salvo si existe rotura placentaria, amenaza de aborto, de parto prematuro, o amniocentesis. La transmisión predominante probablemente ocurre en el momento del parto, más si este es prolongado y si se aplican sistemas de monitorización cruenta. En conjunto, un 3.5% de niños nacidos de madres con viremia positiva resultan infectados. El 40% de ellos tienen antecedentes patológicos del embarazo o parto. Los niveles altos de viremia materna se han implicado como favorecedores de transmisión en algunos estudios. La realización de cesárea por criterio obstétrico tiene el mismo riesgo que el parto vaginal. Actualmente se llevan a cabo estudios practicando cesárea programada comparada con el parto vaginal, con resultados preliminares que apoyan una disminución del riesgo con cesárea. El bajo porcentaje de niños infectados por cualquier modalidad de parto hace muy difícil establecer recomendaciones en este sentido. El virus existe en la leche materna, pero no se asocia a la transmisión de la infección. La tasa de infectados es igual en los niños alimentados con leche materna o comercial. La posibilidad de infección ocurrida después del nacimiento, por convivencia íntima con la madre, se considera nula.

En los niños no infectados se detecta antiVHC+ transferido de la madre hasta una edad máxima de 16 meses. La positividad de antiVHC a partir de los 18 meses indica que el niño ha sido infectado. Antes de esa edad la infección debe diagnosticarse mediante la determinación de viremia (RNA-VHC).

#### **Clínica y evolución de la hepatitis C vertical**

Un gran porcentaje de niños con hepatitis C tienen como único antecedente una madre infectada y la experiencia demuestra que solamente se transmite en el momento del parto. Sin embargo, las publicaciones y estudios de hepatitis C vertical deben restringirse a los niños cuya madre era antiVHC+ en el momento del parto, que han sido controlados desde el nacimiento y confirmados como infectados (con viremia +) antes del año de vida. El número de niños en esos estudios es siempre muy bajo. En nuestro centro la casuística es de 20 casos en 10 años identificados tras controlar más de 600 niños nacidos de madres antiVHC+. Estos niños permiten valorar el momento de inicio de la hepatitis, la clínica acompañante, la evolución en el tiempo. Todos tienen ya viremia detectable al tercer mes de edad. El 90% presentan disfunción hepática en algún momento del seguimiento a lo largo del primer año. La alteración de ALT puede alcanzar hasta 1000 U/L pero en ningún caso se acompaña de clínica. En la literatura no se han descrito casos con ictericia. Al final del primer año la viremia se ha negativizado en un 10% de niños, al final del segundo año en otro 10% y al final del tercer año en un 3% adicional. Por tanto, el 23% curan la infección y el 77% tienen infección crónica. Todos mantienen antiVHC+ persistente.

#### **Hepatitis crónica C**

El patrón de niños con infección vertical sugiere que el diagnóstico de hepatitis crónica C debe realizarse cuando un individuo es virémico (RNA-VHC+) y han transcurrido al menos tres años desde el inóculo de riesgo.

La cronicidad ocurre globalmente en un 70-80% de los infectados. La frecuencia no es diferente entre niños y adultos, ni siquiera entre sujetos con enfermedades de base o sanos, ni depende de la fuente de infección.

El daño hepático causado por el VHC tiene un mecanismo inmune, como en la hepatitis B. Es desconocido el mecanismo de cronificación. El virus tiene una elevada tasa de mutaciones espontáneas y eso puede ser una ayuda para escapar de la presión del sistema inmune.

Solamente un 13% de niños con hepatitis crónica C tienen síntomas, siempre inespecíficos. En la primera consulta el 90% tiene elevación de ALT en alguna medida, en el seguimiento un 40% presentará fluctuaciones con valores normales y globalmente la tendencia con el paso del tiempo es hacia un descenso de transaminasas, quedando en algunos mantenidamente normal aunque la infección persista. La viremia tiene fluctuaciones en su cuantificación que no guardan relación con la alteración funcional ni con el daño histológico. Tras un seguimiento de más de 10 años, el 2.6% de los casos tienen signos de hepatopatía descompensada.

La biopsia hepática en el 75% de los casos muestra inflamación muy leve, en el 22% moderada y en el 2% severa. Un 2% de casos detectados en la infancia tienen cirrosis. La fibrosis es mínima en un 51% y no existe en un 22%. La severidad de la fibrosis depende del tiempo de infección. La estimación matemática es que la progresión con la edad conduciría a cirrosis tras un tiempo de 28 años. No obstante hay individuos fibrosantes lentos, intermedios, o rápidos. Además, la fibrosis no avanza de una manera constante en el mismo individuo. Los estudios en grandes poblaciones de enfermos observan que las lesiones histológicas graves son significativamente menos frecuentes a menor edad en el momento de la infección (cirrosis en 7.8% si edad < 20 años, 26% si edad 40-49 años), aún con la misma duración de la infección. La progresión histológica es menor en los pacientes que normalizan las transaminasas que en los que mantienen disfunción fluctuante o persistente. Para la misma edad de infección las mujeres tienen una progresión a cirrosis menos frecuente y más lenta que los varones.

### **Tratamiento**

Ninguna infección crónica cura espontáneamente. La progresión de las lesiones es la norma, aunque con diferente rapidez en el tiempo según el individuo.

El tratamiento de la hepatitis C puede obtener la curación. Aunque en los adultos se obtiene un porcentaje de curación mayor a menor lesión histológica basal y si la edad es menor de 40 años, los resultados en niños no son superiores sino iguales.

El principal factor que influye en la respuesta al tratamiento es el genotipo viral. Un 50% de pacientes con genotipo 1 y un 90% de los pacientes con genotipo 2 ó 3 curan. En España el 90% de los infectados son de genotipo 1.

El tratamiento consiste en la combinación de interferón alfa subcutáneo (3 MU/m<sup>2</sup> 3 veces a la semana) y ribavirina oral (15 mg/kg dividido en dos dosis) durante 12 meses en pacientes con genotipo 1 ó durante 6 meses si el genotipo es 3. Actualmente se dispone de un preparado de interferón unido a polietilenglicol (pegilado) que permite la administración de una sola inyección semanal a dosis de 1µg/kg con más comodidad, semejantes efectos adversos y probablemente mayor eficacia al inducir niveles sostenidos del fármaco.

El tratamiento induce un descenso rápido en los niveles de viremia. Los respondedores consiguen viremia negativa generalmente entre el 1º y 3º mes. La continuación del tratamiento llega a erradicar definitivamente la infección en algunos. Otros muestran recaída durante o después de finalizar la terapia. Se define “respuesta” a la negativización del RNA-VHC en suero al final del tratamiento, que se mantiene negativa 6 meses después. Es muy rara la recaída después de ese tiempo. Además de esta respuesta, que equivale a curación de la infección, en muchos casos se obtiene mejoría histológica o normalidad persistente de la función hepática con menor progresión de la enfermedad.

La toxicidad de los fármacos en niños incluye los derivados de interferón (fiebre, mialgias, neutropenia, pérdida de peso, retraso en el crecimiento durante el tratamiento)

y los de ribavirina (hemólisis con descenso en la cifra de hemoglobina). En la experiencia infantil solamente un 3% suspenden el tratamiento por efectos adversos.