

ACTITUD ANTE LA HEPATITIS B EN PEDIATRÍA

PALOMA JARA, M.D.* , LORETA HIERRO, M.D.*

RESUMEN

Las hepatitis virales son la enfermedad hepática crónica más frecuente en niños y adultos. Su incidencia varía dependiendo del área geográfica y es influenciada por aspectos socioeconómicos, condiciones higiénicas, costumbres y medidas preventivas. La severidad de estas infecciones difiere entre los países o comunidades, probablemente dependiente de la existencia de diferencias en el genotipo viral, en el estado nutricional, la coexistencia de otras infecciones, los tóxicos ambientales u otras enfermedades en estos niños.

Palabras clave: hepatitis viral B, niños

SUMMARY

Viral hepatitis are the most frequent chronic liver diseases in children and adults. The incidence varies depending on the geographic area, and is influenced by socioeconomic aspects, hygiene, customs, and prevention. The severity of these infections defers between countries or communities, probably depending on the existence of differences in the viral genotype, of the nutritional state, the coexistence of other infections, environmental toxics or other diseases in those children.

Key words: Viral hepatitis B, children

INTRODUCCIÓN

Las hepatitis virales son las hepatopatías más frecuentes en niños y en adultos. La incidencia varía dependiendo del área geográfica, y está influida por aspectos socioeconómicos, higiene, costumbres, y por la disponibilidad de medidas de prevención. La severidad de estas infecciones difiere entre países o comunidades, dependiendo probablemente de la existencia de diferencias en el genotipo viral, del estado nutricional, de la coexistencia de otras infecciones, de tóxicos ambientales o de otras enfermedades en esos niños.

EPIDEMIOLOGÍA

En un sujeto con infección activa la concentración de virus en sangre es de hasta 10 partículas por ml. Todas las secreciones corporales eliminan virus.

La transmisión a otras personas sucede a través de pequeñas abrasiones en la piel o mucosas y puede suceder en el período perinatal, por vía sexual, o simplemente por una convivencia íntima en la familia. 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.

* Pediatra Servicio de Hepatología y Transplantes, Hospital Infantil Universitario La Paz, Madrid, España.

Recibido para publicación: Febrero 15, 2007
Aprobado para publicación: Marzo 31, 2007

La frecuencia de portadores crónicos del Virus de la Hepatitis B (VHB), permite diferenciar áreas geográficas de muy alta (>8%), media (2-7%), o baja prevalencia (<2%). En los países de alta prevalencia

la transmisión predominante es vertical, horizontal intrafamiliar en los de prevalencia media, y sexual o a través del uso de drogas ilegales en los países de baja prevalencia. La vía de transmisión predominante en cada medio determina diferencias en la edad de infección, que son de importancia en la evolución de la enfermedad.

Se calcula que existen 350 millones de portadores crónicos de Hepatitis B (HVB), un 5% de la población mundial. 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.

ENFERMEDAD POR VHB

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 proteínas virales procesadas en la membrana. La hepatitis refleja la lisis y apoptosis 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.

En la hepatitis autolimitada, los síntomas afectan a un porcentaje creciente de pacientes, según su edad. En menores de 1 año ocurren en menos de un 5%, en niños de 1 a 5 años en un 5-15%, en los mayores de 5 años y adultos afectan a un 33-50%. La astenia, dolor abdominal, ictericia, hepatomegalia y esplenomegalia pueden ser acompañados en pacientes aislados por manifestaciones como artritis, pericarditis, miocarditis, exantema urticarial, acrodermatitis papulosa, proteinuria, pancitopenia. Algunas de esas manifestaciones se atribuyen a la formación de inmunocomplejos.

La propia presencia de síntomas es un factor asociado

a más posibilidad de curación que el curso asintomático. La negativización del HBeAg un mes después del comienzo de los síntomas se relaciona con curación. El seguimiento debe en cualquier caso proseguir y por definición la curación se establece cuando el HBsAg se ha negativizado. La mayoría de enfermos tendrán después antiHBs detectable. La positividad para antiHBc y antiHBs persistirá toda la vida, dando inmunidad frente a nuevas infecciones por cualquier genotipo de VHB.

El hígado tiene un restablecimiento completo, sin lesiones residuales. Probablemente una pequeña cantidad de VHB persiste en el hígado sin ninguna trascendencia clínica. Este hecho ha sido relevante en la práctica de trasplante hepático, donde se ha observado infección en los receptores no inmunizados para VHB que recibieron hígado de donantes con signos serológicos indicadores de haber padecido hepatitis B en el pasado.

La hepatitis B puede tener un curso fulminante, que afecta a menos de un 1% de los que sufren hepatitis B icterica. Puede atribuirse a una respuesta inmune demasiado intensa que origina la destrucción hipsíncrona de los hepatocitos infectados. Característicamente tienen una eliminación de la replicación, seroconversión antiHBe y negativización de HBsAg muy rápida, observada en muchos casos, aunque por las propias características de la enfermedad el tiempo de observación es corto por la mortalidad que ocasiona. En niños se describe especialmente tras la infección vertical a partir de una madre portadora en fase antiHBe+. Normalmente los portadores crónicos con antiHBe+ tienen poca capacidad de transmisión y un nivel bajo de DNA-VHB en sangre.

El hecho de ocurrir transmisión madre-hijo en ese contexto sugiere que la madre albergue un virus B con mutación pre-core, que es capaz de mayor replicación de la habitual en presencia de antiHBe. En los niños con hepatitis fulminante vertical se ha demostrado virus B con mutación precore. Podría ser el determinante de una enfermedad más severa, o simplemente el resultado de un proceso acelerado de eliminación de la replicación, seroconversión antiHBe y selección de la mutante anticore.

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. Los motivos de la elevada tasa de cronicidad en niños y de la cronicidad en sí misma son desconocidos. Los varones son más proclives que las mujeres. 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 5-10% de los mayores de 5 años y adultos. 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 10-30%.

La trascendencia de la hepatitis B recae fundamentalmente en el riesgo de cirrosis y/o de hepatocarcinoma en los portadores crónicos. Los estudios epidemiológicos a nivel mundial muestran que un 15%-40% de los portadores de VHB desarrolla secuelas severas a lo largo de la vida.

HEPATITIS CRÓNICA B 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. En la primera consulta, más del 80% de los niños se encuentran en la fase replicativa HBeAg+, asociada a elevación de transaminasas.

En 169 pacientes españoles e italianos, en la fase replicativa la biopsia detectó lesiones inflamatorias hepáticas consistentes en una hepatitis crónica mínima en el 39% de los casos, o con actividad leve o moderada (en un 54%). Un 3% tuvo cirrosis desde estas etapas iniciales¹.

En el seguimiento de los niños se observa el paso espontáneo a fase no replicativa con una tasa anual global de un 10-13%. 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, es poco predecible en cada individuo. Los estudios estadísticos muestran que es mayor a mayor intensidad de disfunción, mayor lesión inflamatoria hepática y menor concentración sérica de DNA-VHB.

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 a los individuos con síntomas y/o disfunción más llamativa, la seroconversión acumulada antes de los 18 años de edad es cercana al 85%. Como media la fase replicativa dura 7 años.

En los niños detectados en programas de tamizaje 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, más del 50% alcanzan la edad adulta aún en fase replicativa.

Una vez en la fase no replicativa, la mayoría de niños obtienen en un plazo de 1 año tras la negativización de HBeAg una normalidad mantenida de las transaminasas.

COMPLICACIONES

Un estudio longitudinal con 10 a 20 años de seguimiento, en muchos casos hasta la edad de adulto joven, detectó diferentes problemas asociados a la hepatitis crónica B adquirida en la infancia en España e Italia. Un 6% de casos llegaron a eliminar el HBsAg. La mayoría de enfermos, un 84%, tuvo una evolución sin incidencias, alcanzaron función normal sostenida con antiHBe. Un 6% de niños seroconvirtieron pero tuvieron más adelante disfunción hepática crónica. Hubo un 3% con cirrosis inicial, estos pacientes seroconvirtieron y evolucionaron con transaminasas normales, sin ocurrir descompensación, pero en un 40% de los casos apareció hepatocarcinoma. La incidencia total de hepatocarcinoma fue de 1.1%².

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 realización de ecografía hepática dirigida a la detección precoz de un hepatocarcinoma. En la ecografía pueden verse como nódulos hipo o hiperecogénicos. La eficacia en la detección precoz no es completa, ya que casi el 50% de HCC no elevan la alfafetoproteína y el crecimiento del tumor entre controles puede hacer que la ecografía lo detecte en un tamaño superior al óptimo para ser tratado. El objetivo del seguimiento es detectar los tumores con un tamaño inferior a 3 cm. El tratamiento con resección o con inyección percutánea con etanol proporciona la supervivencia a 5 años en un 70% de casos.

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 portal³.

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 interferón alfa y 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. Hay que resaltar el hecho de que aunque interferón alfa y lamivudina son terapéuticas eficaces para acelerar el fin de la fase replicativa y obtener normalidad funcional, los estudios a largo plazo, hasta ahora efectuados solamente en el caso de la terapia con interferón, no han demostrado diferente pronóstico de los niños que seroconvierten con tratamiento, comparados con los que tienen seroconversión espontánea⁴.

INTERFERÓN ALFA

El tratamiento con interferón alfa, un agente inmunomodulador y antiviral, consiste en la administración subcutánea de 5 MU/m² 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 interferón 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 autoinmunes². En los pacientes que no responden a interferón 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.

LAMIVUDINA

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) muchos 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.

Un estudio internacional fue llevado a cabo desde 1998 a 2000 para valorar el efecto de lamivudina en

niños. La administración de lamivudina durante 12 meses en niños con ALT normal no logró más seroconversión que la que ocurre en ausencia de tratamiento (12% y 14% respectivamente). En niños con ALT alterada pero menor de 2 veces el límite superior de lo normal se obtiene seroconversión en un 12% de tratados, frente a un 7% en controles. El grupo con ALT entre 2 y 5 veces mayor de lo normal tiene seroconversión en el 31% (frente a un 12% 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)⁵.

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. En casos aislados se ha descrito una disfunción severa asociada a la aparición de mutantes resistentes a lamivudina. 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.

ADEFOVIR DIPIROXIL

Es un análogo de nucleótido adenosin monofosfato, que inhibe la actividad de retrotranscripción del RNA pregenómico a DNA-VHB, al ser incorporado en la cadena de crecimiento. En los Estudios realizados hasta ahora, el efecto es superponible a la Lamivudina, con la ventaja de una ausencia de resistencia viral que permitiría el tratamiento prolongado con el fin de

aumentar la tasa de seroconversión en los pacientes de HBe Ag (+), mantener la respuesta bioquímica y virológica en pacientes HBe Ag (+) o negativos y rescatar a pacientes con recaída por resistencia a Lamivudina. Algunos pacientes con resistencia fueron sensibles a Lamivudina. Actualmente hay un estudio multicéntrico en niños con Hepatitis B en tratamiento con Adefovir.

ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

En conjunto se considera que un año de tratamiento con lamivudina tiene una eficacia igual al interferón en pacientes con hepatitis B en fase replicativa HBeAg+, 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. Ninguno de ellos está indicado cuando la cifra de ALT es normal o muy poco alterada por su falta de eficacia.

El interferón no debe ser empleado en pacientes con cirrosis con clínica, pues el incremento de la lesión que precede a la seroconversión puede ocasionar una descompensación. El tratamiento con lamivudina es eficaz en adultos cirróticos en producir una negativización de la viremia que permite realizar trasplante con menos riesgo de reinfección del injerto, y porque puede en muchos casos inducir una mejoría funcional retrasando la necesidad del trasplante. En los que precisan trasplante, la asociación de inmunoglobulina específica antiHBs durante un mes con lamivudina indefinida previene eficazmente la reinfección del injerto.

PREVENCIÓN DE LA HEPATITIS B

El elevado número de portadores crónicos en el mundo, la falta de tratamientos eficaces para la hepatitis crónica B y la disponibilidad de vacuna eficaz hacen que el medio más racional de enfocar el problema de la hepatitis B sea su prevención. Aplicar la vacuna a los individuos con un riesgo conocido, como los convivientes o parejas sexuales de un portador, los trabajadores sanitarios o sociales, los

viajeros a áreas de hiperendemia, los homosexuales, adictos a drogas, enfermos crónicos que precisan hospitalizaciones, hemodiálisis, transfusiones o trasplantes tiene que complementarse con la inmunización progresiva de toda la población. La inmunización universal es la clave para conseguir una disminución notable de la prevalencia de portadores crónicos en una sociedad. En muchos países la vacuna de hepatitis B se ha introducido en el calendario vacunal de los niños pequeños y en los adolescentes no vacunados previamente.

La vacuna contiene HBsAg, obtenido por ingeniería genética, mediante la inserción en la levadura *Saccharomyces cerevisiae* de la región del gen del virus que codifica HBsAg. Las presentaciones comerciales pediátricas están indicadas para menores de 16 años (Engerix® 10 µg) o 18 años (Recombivax® 5 µg). En mayores de esa edad la presentación adulta contiene una dosis doble. Se aplica mediante inyección intramuscular en deltoides. Después de 3 dosis, con secuencia 0, 1 mes y 6 mes, la vacuna induce en el 95-98% de los sujetos una respuesta con producción de antiHBs, eficaz para impedir la infección si los niveles son superiores a 10 mUI/ml. En los individuos respondedores a la vacuna que con el paso de los años tienen concentraciones de antiHBs <10 mUI/ml se cree que el contacto con el virus B induciría una respuesta a sus linfocitos de memoria y no requieren nuevas dosis de vacuna. En el caso de niños que conviven con un portador se prefiere administrar una dosis de recuerdo si bajan los niveles de antiHBs por debajo de lo que se establece como protector.

La pauta de vacuna permite flexibilidad y puede adaptarse en niños no nacidos de una madre portadora para aplicarse junto a otras vacunas de la infancia, por ejemplo a los 2, 4 y 6 meses de edad. Actualmente hay presentaciones de vacuna hepatitis B combinada con DTP, polio y haemophilus influenza (Infanrix Hexa®, Hexavac®).

En los hijos de madre portadora, o en los nacidos sin conocer el estado serológico de la madre, se indica la administración de la primera dosis de vacuna HB en las primeras 24-48 horas de vida, asociada a 0.5 ml de inmunoglobulina específica antiHBs, y las siguientes dosis de vacuna se administran al mes y 6 meses de

edad. La profilaxis con inmunoglobulina y vacuna evita la infección en casi el 100% de los nacidos de madre portadora en antiHBe o en fase HBeAg con nivel bajo de DNA-VHB. En los hijos de madre portadora con alta replicación viral el niño se infecta en un 30% de casos a pesar de esas medidas.

REFERENCIAS

- 1 Bortolotti F, Jara P, Crivellaro C et al. Outcome of chronic hepatitis B in Caucasian children during a 20-year observation period. *J Hepatol* 1998; 29:184-190
- 2 Bortolotti F, Jara P, Barbera C et al. Long term effect of alpha interferon in children with chronic hepatitis B. *Gut* 2000; 46:715-718
- 3 Guido M, Bortolotti F, Leandro G, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C acquired in infancy; is it only a matter of time?. *Am J gastroenterol* 2003; 98:660-663
- 4 Jara P, Bortolotti F. Interferon – Útreatment of chronic hepatitis B in childhood: a consensus advice based on experience in European children. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29:163-170
- 5 Jonas MM, Kelly DA, Mizerki J, et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002; 346: 1706-1713