

ACTUALIZACIÓN SOBRE HEPATITIS B

CARLOS ALBERTO VELASCO BENÍTEZ, M.D.¹

RESUMEN

El virus de la hepatitis B (VHB), es un virus DNA, el cual tiene varios antígenos, como el antígeno de superficie, y antígeno core. Colombia, es un país de baja endemicidad, sin embargo, en la Sierra Nevada de Santa Marta, está endemicidad es alta. El VHB tiene como una de sus complicaciones la hipertensión porta. En general, el VHB no atraviesa la placenta, por lo que la infección es rara in utero. Son pocos los pacientes que se presentan con HB y falla hepática fulminante y por lo tanto, son pocos los antivirales que han sido utilizados, con muy poca experiencia.

Palabras claves: Hepatitis b, Actualización, Niños

INTRODUCCIÓN

El virus de la hepatitis B (VHB), es un virus DNA, el cual tiene varios antígenos, como el antígeno de superficie, y antígeno core. Existen varios tipos de marcadores serológicos, que permiten su identificación, como el anticuerpo contra el antígeno de superficie, y el anticuerpo para el antígeno E, entre otros. Estas pruebas serológicas ayudan a interpretar la enfermedad¹.

EPIDEMIOLOGÍA

Colombia, es un país de baja endemicidad, sin embargo, en la Sierra Nevada de Santa Marta, está endemicidad es alta. Se consideran que por encima del 8% es un país con alta endemicidad, entre el 2-8% endemicidad intermedia y por debajo del 2% endemicidad baja². En cuenta a la infección perinatal, se sabe que el 90%, progresa hacia la infección crónica; y que entre el 25 y 50% de los niños infectados, a los 1-5 años de edad, igualmente progresan hacia la cronificación;

¹MD. Pediatra. Gastroenterólogo y nutriólogo. Profesor titular. Universidad del Valle. Cali, Colombia

Recibido para publicación: enero 15, 2010
Aceptado para publicación: julio 15, 2010

SUMMARY

The hepatitis B virus (HBV) is a DNA virus, which has several antigens such as surface antigen and core antigen. Colombia is a country of low endemicity, however, in the Sierra Nevada of Santa Marta, is endemic is high. HBV is one of the complications of portal hypertension. In general, HBV does not cross the placenta, so the infection is rare in utero. Few patients who present with HB and fulminant hepatic failure and therefore, few antiviral drugs that have been used, with very little experience.

Key words: Hepatitis b, Update, Children

incluso puede ocurrir seroconversión espontánea por Ags y Age del VHB: el riesgo es mucho menor cuando la transmisión es perinatal, que cuando es horizontal³. La seroprevalencia para el VHB, es dependiente de cada país:

Bahrain	1992	20.5%
Malaysia	1998	2.4%
Malasia	2003	1.4%
Iran	1999/2000	0.53%
Jordan	1999/2000	3.5%

Nuestra experiencia, en niños del Hospital Universitario Ramón González Valencia de Bucaramanga, Colombia, con cáncer transfundidos y no transfundidos para AgsVHB y para IgGcVHB se muestra en la tabla 1. Para nosotros, estos datos indican que el VHB debe ser tamizado en estos niños a riesgo.

MORBILIDAD

El VHB tiene como una de sus complicaciones la hipertensión porta. En nuestra experiencia, la hepatitis b crónica ocasiona el 10% de casos de hipertensión porta en niños menores de 12 años.

Según el CDC con relación a la evolución de la infección, la hepatitis b (HB), en la mayor parte del tiempo, es asintomática, y a partir del primer año de haberse adquirido la enfermedad, es

cuando empieza a hacerse más sintomática y en la edad adulta mayor, es cuando se tienen realmente las complicaciones. Esto es diferente cuando se adquiere la infección al nacimiento, ya que el riesgo de tener la infección, si no se toman las medidas necesarias, es elevado; al igual si se adquiere la infección a edad mayor, en donde la cronificación es menor. Aquí es importante recalcar, que lo importante es saber captar los pacientes en el momento más oportuno, para brindar la mejor terapia.

TRASMISIÓN MADRE-HIJO

En general, el VHB no atraviesa la placenta, por lo que la infección es rara *in utero*; al igual que en procedimientos como la amniocentesis, en donde no hay problema; lo hace pensar que la infección se ocasiona durante el parto; sin embargo, hay algunos estudios que la cesárea, no es del todo protectora frente al VHB, por lo que no se considera la cesárea como indicación ante una madre infectada por el VHB.

El 90% de los recién nacidos hijos de madres con el VHB, sin tratamiento, presentan hepatitis b crónica; de allí la importancia del diagnóstico temprano. Las madres Ags +, Age + y DNA PCR +, son en las que hay que ofrecer tratamiento, por ser las más graves; versus el 10-30%, que hacen hepatitis b crónica, cuando la madre es Acs -, Age - y DNA PCR -.

Es poco frecuente que la HB se presente como una hepatitis aguda o fulminante, pero en caso de ocurrir, puede ser debido a que el VHB tiene

mutantes que no son cubiertas por la vacuna que tenemos contra la HB.

En el recién nacido inmunizado, no hay contraindicación que pueda recibir lactancia materna de una madre con el VHB. La eficacia de la vacuna en una madre Age- y bajo DNA, es del 100%; de aquí la importancia de la vacuna en cuanto hace relación a la prevención de la cronificación de la enfermedad. Hay una oportunidad del 5-10% que un niño Age+, seroconvierta a Ags+; de allí la importancia del seguimiento serológico.

GENÉTICA

Dependiendo del genotipo del VHB, los europeos tienen mejor pronóstico que los americanos y los asiáticos; es posible que no tengamos datos colombianos debido a nuestra baja endemicidad y la dificultad para identificar dichos genotipos. Se pueden presentar problemas ante la presencia de algunas mutaciones del pre-core y genes promotores del core, que son los responsables de que no haya una buena respuesta a la vacunación. En general, el genotipo C del VHB, es más retardado al tratamiento que el genotipo B. En un estudio realizado en 78 niños polacos con hepatitis b crónica, de los que el 86.5% tenían genotipo A, y el 13.5% genotipo D, no se encontró ninguna asociación entre el tipo de genotipo y su agresividad en cuando al índice de actividad histopatológica, o la presencia de fibrosis e inflamación hepática⁴.

Tabla 1

Seroprevalencia para hepatitis b en niños colombianos con cáncer

	Grupo 1 Ca transfundidos (N=28)		Grupo 2 Ca no transfundidos (N=28)		Grupo 3 Sanos (N=26)	
Ags VHB	0	0%	1	3.6%	1	3.9%
IgGc VHB	0	0%	2	7.1%	1	3.9%
Acs 4ta VHC	0	0%	0	0%	1	3.9%

Ca=cáncer; Ags=antígeno de superficie; c=core; Acs=anticuerpos

VHB=virus hepatitis b; VHC=virus hepatitis c

INFECCIÓN AGUDA Y CRÓNICA

La infección aguda, se produce por el VHB, con antígeno de superficie que persiste hasta por 6 meses de evolución; usualmente es asintomática; progresa poco a falla hepática fulminante, y en niños mayores los síntomas constitucionales son moderados.

La infección crónica, se produce por el VHB, con antígeno de superficie que persiste por más de 6 meses de evolución; usualmente es asintomática; con crecimiento y desarrollo frecuentemente normal; con aminotransferasas, en especial ALT, normales o algo elevadas, y con pocas manifestaciones extrahepáticas⁵.

En un estudio se demostró que el 78.4% de los pacientes son asintomáticos; raramente presentan ascitis y hemorragia de vías digestivas; sin embargo, hay un riesgo del 4.3% de cáncer hepatocelular que puede ser evitado con la vacuna; se observó un alto índice de actividad histológica y un puntaje de fibrosis en Age+ que son los que se están replicando, y hubo una estrecha correlación entre ALT, AST, DNA-VHB y la severidad histológica.

TRATAMIENTO EN FALLA HEPÁTICA FULMINANTE

Son pocos los pacientes que se presentan con HB y falla hepática fulminante y por lo tanto, son pocos los antivirales que han sido utilizados, con muy poca experiencia. Se han identificado algunos factores pronósticos para presentar falla hepática fulminante por el VHB: la edad, la presencia de bilirrubina directa elevada, el tiempo de protombina prolongado y la presencia del Age +⁶.

TRATAMIENTO EN HEPATITIS B CRÓNICA

Interferón 2b: Un tercio de los niños tratados con interferón 2b, con actividad ALT e índice de actividad histológica, presentan seroconversión⁷. Hay un mejor pronóstico en los niños menores de 6 años. Como efectos adversos se pueden

presentar cefalea, depresión, inapetencia, anemia, leucopenia, y trombocitopenia.

Interferón pegilado: La molécula polietilen glicol tiene una vida media más larga: se requiere tan solo de 1 dosis semanal subcutánea versus 2 a 3 dosis por semana del interferón⁸.

Lamivudina: Hay una buena respuesta con lamivudina en pacientes con alta actividad ALT e índice de actividad histológica. La monoterapia puede provocar mutantes virales resistentes. Se puede utilizar en el último mes de embarazo y con la inmunización se tiene una disminución en la trasmisión perinatal⁹.

Combinaciones: Interferón + lamivudina: 60% seroconversión; interferón + vacuna: buena respuesta; adefovir diivoxil + tenofovir, y lamivudina + tenofovir. Todas estas combinaciones han tenido buena respuesta en adultos, en niños aún están en fase de experimentación. Al parecer, la lamivudina altera el metabolismo de la glucosa e insulina¹⁰. No hay evidencia de que la leptina, que es un activador de la inmunidad celular T, tenga algún factor predictivo en la respuesta de los pacientes con VHB crónica manejados con lamivudina mas alfa interferón¹¹.

VACUNA

La vacuna recombinante, dependiente de la casa comercial, está entre 10 y 40 µg/ml Acs VHB, recordando que pueden ser intercambiables^{12,13}. La vacunación ha sido recomendada universalmente a todos los recién nacidos, a los adolescentes, a los drogadictos, a los promiscuos, a quienes padecen de enfermedades transmisibles sexualmente, a los contactos domiciliarios, a los profesionales de la salud, a quienes reciben hemodiálisis, a los pacientes que requieren transfusiones múltiples, y a los viajeros a países de alta endemicidad¹⁴. Existen varias vacunas combinadas: VHB + VHA; VHB + DPT, y VHB + DPT + Hib + VIP¹⁵⁻¹⁷. Con relación a las dosis de refuerzo, en general, no es necesaria; sin embargo, luego de recibir las 3 dosis se propone solicitar valores cuantitativos para Acs contra el Acs del VHB: si los resultados son mayores a 10

mU/ml, hubo seroconversión; pero si son inferiores a este dato, se requiere de esquema de revacunación¹⁸. La vacuna puede ser recibida tanto por madres en embarazo, como lactantes¹⁹. Los datos de seroconversión para AcAgsVHB en un estudio realizado por nosotros en la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander de Bucaramanga, Colombia, en 308 estudiantes, se muestra en la tabla 2.

TRASMISIÓN VERTICAL Y VACUNACIÓN

En recién nacido hijo de madre Ags VHB +, se debe aplicar la vacuna más la inmunoglobulina específica (0.5 ml). Se debe realizar serología postvacunal, entre el 1 y 3 meses y luego de la tercera dosis. El calendario propuesto para vacunación es: 0, 1 y 6 meses ó 0, 2 y 6 meses ó 0, 2 y 4 meses. Lo importante es que entre una y otra vacuna, transcurran por lo menos 4 semanas. La mayor parte de los estudios luego de instaurada la vacuna contra el VHB evidencian el impacto en la disminución de la infección por el VHB.

RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINOS Y VACUNACIÓN

La Academia Americana de Pediatría, recomienda la vacunación por encima de lo 2000 gr., pero en un estudio reciente, se dice que es posible que se pueden empezar a vacunar los bebés menores de 1800 gr con dosis de 2.5 µgr MSD® ó 10 µgr GSK®, la vacunación sería en 0, 1 y 6 meses de edad; con una seroconversión del 78%, y una dosis tan temprana, como al 1 mes postnatal²⁰. El hijo de madre seropositiva debe ser vacunado de inmediato independiente del peso, y

además debe recibir inmunoglobulina específica; recibe una dosis extra, la primera no se tiene en cuenta, es decir, que recibe 4 dosis en total. Un niño en general, a los 11-12 años de edad, debe haber completado su serie de 3 dosis²¹.

REFERENCIAS

1. Tovo PA, Lazier L, Versace A. Hepatitis B virus and hepatitis C virus infections in children. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18:261-266
2. Shepard CW, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Epidemiology of Hepatitis B and Hepatitis B Virus Infection in United States Children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24: 755-760
3. Zervou EK, Gatselis NK, Xanthi E, Ziciadis K, Georgiadou SP, Dalekos GN. Intrafamilial spread of hepatitis B virus infection in Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17:911-915
4. Dzierzanowska-Fangrat K, Woynarowski M, Szczygielska I, Jozwiak P, Cielecka-Kuszyk J, Dzierzanowska D, et al. Hepatitis B virus genotypes in children with chronic hepatitis B in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18:655-658
5. Satapathy SK, Garg S, Chauhan R, Malhotra V, Sakhuja P, Sharma BC, et al. Profile of chronic hepatitis B virus in children in India: Experience with 116 children. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1170-1176
6. Chan PC, Chen HL, Kong MS, Huang FC, Lee HC, Lin CC, et al. Factors affecting the mortality of pediatric fulminant hepatic failure in relation to hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1223-1227
7. Lebensztejna DM, Sobaniec ME, Bauerc M, Kaczmarek M, Voelkerd M, Schuppenc D. Serum fibrosis markers as predictors of an antifibrotic effect of interferon alfa in children with chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17:843-848
8. Thi Diem HV, Bourgois A, Bontemps P. Chronic Hepatitis B Infection: Long Term Comparison of Children Receiving Interferon Alpha and Untreated Controls. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40:141-145
9. Saltýk IN, Kocxak N, Demir H. Lamivudine and High-dose Interferon-a Combination Therapy for Naive Children With Chronic Hepatitis B Infection. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:68-70

Tabla 2

Seroconversión (AcAgs VHB) en estudiantes de la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia

	AcAgs VHB		p
	> 10 mUI/l (N=308)	< 10 mUI/l (N=20)	
AcAgs VHB (mUI/l)	769±792	5.2±3.1	0.035

Seroconversión = 93.9%

Actualización en hepatitis b

10. Ertekina V, Selimoglu MA, Orbak Z. Effects of lamivudine therapy on the glucose metabolism in children with chronic hepatitis B: first year follow-up results. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17:655-659
11. Mukadder AYL, Selimo E, Ertekin V. Is leptin a predictive factor in the end of therapy response in chronic hepatitis B?. *Pediatr Internat* 2005; 47: 378-381
12. Dentinger C, McMahon BJ, Butler JC, Dunaway CE, Zanis CL, Bulkow LR, et al. Persistence of Antibody to Hepatitis B and Protection From Disease Among Alaska Natives Immunized at Birth. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 786-792
13. Koksall Y, Varan A, Aydin GB, Sari N, Yazici N, Yalcin B, et al. Comparison of accelerated and rapid schedules for monovalent hepatitis B and combined hepatitis A/B vaccines in children with cancer. *Pediatr Hematol Oncol* 2007; 24:587-594
14. Gylca V, Duval B, Boulianne N, Dion R, Serres GD. Impact of the Quebec school-based hepatitis b immunization program and potential benefit of the addition of an infant immunization program. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 372-374
15. Tichmann-Schumann I, Soemantri P, Behre U, Disselhoff J, Mahler H, Maechler G, et al. Immunogenicity and Reactogenicity of Four Doses of Diphtheria-Tetanus-Three-Component Acellular Pertussis-Hepatitis B-Inactivated Polio Virus Haemophilus influenzae Type b Vaccine Coadministered with 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 70-77
16. Steiner M, Ramakrishnan G, Gartner B, Van Der Meeren O, Jacquet JM, Schuster V. Lasting immune memory against hepatitis B in children after primary immunization with 4 doses of DTPa-HBV-IPV/Hib in the first and 2nd year of life. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 9
17. Rani M, Yang B, Nesbit R. Hepatitis B control by 2012 in the WHO Western Pacific Region: rationale and implications. *Bull World Health Organ* 2009; 87: 707-713
18. Duval B, Gilca V, Boulianne N, De Wals P, Massé R, Trudeau G, et al. Comparative Long Term Immunogenicity of Two Recombinant Hepatitis B Vaccines and the Effect of a Booster Dose Given After Five Years in a Low Endemicity Country. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 213-218
19. Giambi C, Bella A, Barale A, Montù D, Marchisio M, Oddone M, et al. A cohort study to evaluate persistence of hepatitis B immunogenicity after administration of hexavalent vaccines. *BMC Infectious Diseases* 2008; 8:100
20. Lian WB, Ho SKY, Yeo CL. Hepatitis B vaccination is effective for babies weighing less than 1800 g. *J Paediatr Child Health* 2006; 42: 268-276
21. Schwarz K, Garrett B, Lamoreux J, Bowser YD, Weinbaum C, Alter MJ. Hepatitis B Vaccination Rate of Homeless Children in Baltimore. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 225-229