

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de infección actual por VHB se basa en la detección de HBsAg en suero. En la infección autolimitada, el HBsAg desaparece en menos de 6 meses. La demostración de HBsAg + en suero por un período superior a 6 meses define la infección crónica por VHB.

La hepatitis crónica B normalmente no produce síntomas, debe investigarse en todo niño con elevación de transaminasas o con riesgo. Este grupo lo constituyen los que conviven con un portador, niños adoptados o inmigrantes procedentes de áreas geográficas de alta endemia así como los nacidos de madres infectadas por el virus de la hepatitis

Tras la implantación de la vacuna HB, en nuestro país los niños de riesgo son fundamentalmente los procedentes de áreas geográficas de alta endemia. Excepcionalmente la infección crónica por VHB puede detectarse por manifestaciones extrahepáticas como síndrome nefrótico o acrodermatitis papulosa.

## PATOGENIA

La infección en la infancia temprana (<5 años) es el principal factor de riesgo de cronicidad. La hepatitis sintomática con ictericia prácticamente nunca es seguida de infección crónica. Una infección crónica por VHB es debida a una respuesta inmunológica inadecuada ante la infección. Los individuos con infección autolimitada destruyen las células infectadas y elaboran anticuerpos neutralizantes (antiHBs) que impiden la infección de nuevas células. Los sujetos con infección crónica también desarrollan una respuesta específica, sin embargo no logran erradicar la infección, por lo que el proceso de necroinflamación se mantiene. La hepatitis crónica B se define como la “enfermedad necroinflamatoria crónica del hígado causada por la infección persistente del virus de hepatitis B”.

## FASES DE LA INFECCIÓN CRÓNICA

Los infectados crónicos muestran a lo largo de su vida diferentes estados o fases. Los cambios de fase se atribuyen a cambios en la capacidad de reconocimiento inmunológico del huésped.

- La **fase de alta replicación** se define por la presencia de HBeAg, y una alta carga viral (DNA-VHB  $\geq 10^5$  copias/ml o  $>20.000$  UI/ml). Los valores de DNAVHB habitualmente son  $>10^8$  copias/ml. Las transaminasas son elevadas y en la biopsia hay inflamación. Los niños infectados por vía perinatal pueden tener durante los primeros años o décadas en esta fase un estado de normalidad funcional e histológica atribuido a inmunotolerancia. La duración de la fase replicativa es variable, generalmente inferior a 10 años salvo en los casos de infección vertical.
- La **fase de inmunoeeliminación** es definida por el descenso de la carga viral, que precede a la negativización de HBeAg (“*aclaramiento de HBeAg*”) y aparición de antiHBe (“*seroconversión*”). En esta fase tiene lugar la mayor intensidad de necroinflamación y disfunción.
- La **fase de baja replicación** o también denominada *estado de portador HBsAg inactivo*. Se define por la negatividad de HBeAg, positividad de antiHBe y DNAVHB indetectable o detectable  $\leq 10^4$  copias/ml o 2.000 UI/ml. La función hepática es normal, o con mínimas alteraciones ocasionales. En la biopsia se observa un hígado normal, o con leve inflamación. En algunos casos el proceso inflamatorio de las fases previas ha producido fibrosis significativa o cirrosis. Un porcentaje bajo de pacientes (0,5% anual) llega a eliminar el marcador HBsAg (resolución de la infección).
- **Reactivación:** tras un tiempo de normalidad funcional en los portadores con antiHBe+, puede (1-

3% anual) reaparecer disfunción asociada a un nivel replicativo del virus mayor, con DNA-VHB  $>10^5$  copias/ml. La reactivación de la replicación viral puede ocurrir en el virus salvaje (con reversión al estado HBeAg+) o, mucho más frecuente, por mutación viral manteniendo antiHBe+ . La disfunción en brotes o crónica con DNA-VHB  $>2.000$  UI/ml ó  $>10^{4-5}$  copias/ml (no necesariamente continuado) se denomina *hepatitis crónica HBeAg(-)*. En la hepatitis crónica HBeAg (-) el virus VHB tiene variantes en la región pre-C del gen C, la más común es A1896G. Ese cambio causa un codón “stop” que no permite la transcripción completa del gen C, necesaria para la síntesis de HBeAg. En países mediterráneos y en Asia se describe en un porcentaje creciente que alcanza el 18% a los 5 años de la seroconversión. En la infancia es poco observada, un 5% de niños.

## PAUTA DE REVISIONES Y EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

- A) *Primera consulta*: marcadores serológicos (HBsAg, HBeAg, antiHBc, antiHBe) y DNA-VHB. Serología de virus delta. Bioquímica hepática, coagulación, hemograma, alfafetoproteína, sedimento urinario, ecografía hepática.
- B) *Seguimiento*: evaluación clínica, bioquímica y serológica/virológica cada 3 meses hasta objetivar el paso a fase de baja replicación, cada 6 meses después. Para el diagnóstico precoz de hepatocarcinoma se recomienda realizar alfafetoproteína cada 6 meses y ecografía hepática anual. El 30-50% de los hepatocarcinomas no elevan la alfafetoproteína. En la ecografía un HCC puede verse como lesión hipo o hiperecoica.

## INTERPRETACIÓN DE DATOS BIOQUÍMICOS, VIROLÓGICOS E HISTOLÓGICOS

El 80% de los niños se encuentran al ser detectados en la primera fase de alta replicación HBeAg+ y un 20% en fase de portador inactivo.

En la evolución natural de la infección crónica, en niños HBeAg+ la tasa anual de cambio a la fase de baja replicación es de 10%. En países mediterráneos el 85%

de los niños seroconvierten antes de llegar a la edad adulta. No es posible predecir fiablemente la seroconversión en el año siguiente, pero es más probable con ALT más elevada. La tasa de seroconversión (espontánea) es: para ALT=1-2x valor superior normal (VSN): 7%, ALT 2-5xVSN: 12%, ALT>5xVSN: 24%.

La biopsia permite evaluar el estado del hígado, el resultado de la relación virushuésped peculiar de cada individuo. Informa del momento puntual en que se realiza, no permite predecir la lesión final. Se evalúan por separado las lesiones inflamatorias o “grado”, (hepatitis periportal, necrosis lobulillar, puentes de necrosis, inflamación portal) y la fibrosis o “estadio”. Para la comparación entre individuos o de las biopsias sucesivas en el mismo individuo se emplean escalas numéricas de puntuación de las lesiones (Scheuer, Metavir, Knodell o Ishak).

De forma estadística, a veces no evidente en un paciente individual, en la fase HBeAg+ hay una relación inversa entre cifra de ALT y nivel de DNA-VHB, y una relación directa entre la cifra de ALT y la puntuación de lesión histológica.

## PRONÓSTICO

Se estima que un 15-40% de los infectados crónicos tendrán complicaciones severas a lo largo de toda la vida. En el plazo de observación pediátrico, hasta 18 años de edad, el riesgo acumulado de cirrosis es 3-5% y de hepatocarcinoma 1-4%.

Los datos en la hepatitis B crónica en adultos sirven para estimar el posible pronóstico a largo plazo de la infección crónica de inicio infantil. Los portadores inactivos asiáticos o caucásicos tienen un riesgo muy bajo de cirrosis, 0,1 por 100 personas año. Con hepatitis crónica HBeAg + muestran una tasa de cirrosis acumulada en 5 años de 8% (asiáticos) y 17% (europeos). En la hepatitis crónica HBeAg negativa, la tasa de cirrosis acumulada en 5 años es 13% (asiáticos) y 38% (europeos). El riesgo acumulado en 5 años de padecer hepatocarcinoma en un paciente asiático es de 1%, 3% y 17% para portadores inactivos, pacientes con hepatitis crónica sin cirrosis, y pacientes con cirrosis compensada, respectivamente. En Europa la incidencia acumulada de hepatocarcinoma en 5 años es 0,1% en portadores inactivos, 1% en hepatitis crónica y 10% en cirrosis compensada.

## MEDIDAS GENERALES

### Prevención del problema

- 1) Vacunación universal. Es clave para disminuir la prevalencia de portadores crónicos en una sociedad. Después de 3 dosis la vacuna induce en el 95-98% de los sujetos la producción de antiHBs ( $>10$  mUI/ml), eficaz para impedir la infección. En los 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 inmune de recuerdo y no requieren nuevas dosis de vacuna.
- 2) Profilaxis en nacidos de madre portadora. Indica la administración de la 1ª dosis de vacuna HB en las primeras 24 horas, asociada a 0,5 ml de inmunoglobulina específica antiHBs. Las siguientes dosis de vacuna se administran al mes y 6 meses de edad. Esta profilaxis evita la infección en los nacidos de madres antiHBe+ con DNAVHB  $<10^5$  copias/mL. En los hijos de madre portadora HBeAg+ con alta replicación viral un 8-30% de niños se infectan a pesar de la profilaxis.

### Profilaxis en el entorno del niño con infección crónica por VHB

En cada caso diagnosticado de hepatitis B es necesario investigar la infección en los miembros de la familia y cuidadores, y vacunar a los susceptibles (HBsAg negativo y antiHBs negativo).

### Prevención de otras hepatopatías

Se recomienda a los mayores de 2 años la vacuna de hepatitis A. Los adolescentes deben ser instruidos sobre el efecto dañino para el hígado del alcohol, tabaco y drogas ilícitas (favorecen la progresión a cirrosis y hepatocarcinoma) y del riesgo de sobreinfección por otros virus hepatotropos (VHC, delta) por tatuajes, piercing o relaciones sexuales sin protección.

## TRATAMIENTO

### Objetivo

La morbilidad de la hepatitis crónica B está ligada a la replicación viral. El objetivo del tratamiento es a) prevenir el desarrollo de hepatopatía grave ó b) mejorar al paciente con hepatopatía grave. En raras ocasiones es curativo. Con los fármacos actuales pue-

de lograrse un descenso de la replicación viral que mejora la evolución de la enfermedad. El tratamiento disponible ha mejorado el pronóstico de los individuos con cirrosis descompensada, pacientes sometidos a trasplante, o con hepatopatías progresivas HBeAg + ó HBeAg (-).

Las acciones beneficiosas de los fármacos pueden consistir en a) eliminación completa de la infección, b) reducción del tiempo de inflamación en fase HBeAg, acelerando el proceso de seroconversión, ó c) normalización bioquímica en hepatitis HBeAg+ o HBeAg (-) a través de la supresión de la replicación viral.

### Pacientes susceptibles de tratamiento

Los tratamientos disponibles son aplicables a estados de infección con alta replicación (DNA-VHB  $\geq 10^6$  copias/ml ó  $>20.000$  UI/ml) y con disfunción hepática. En niños generalmente se trata de hepatitis crónica en fase HBeAg positivo.

Es necesario considerar las características del paciente para determinar posibles ventajas e inconvenientes del tratamiento, y para elegir el más apropiado. Para la decisión de tratar es conveniente conocer el patrón de evolución de las cifras de transaminasas y niveles de DNA-VHB a lo largo de 6-12 meses, y realizar biopsia hepática.

El tratamiento en niños en fase HBeAg+ está indicado en: 1) afectos de lesión histológica o funcional severa y 2) niños con elevación de transaminasas notable  $>2x$ VSN y persistente al menos 6 meses. Los niños con elevación de ALT  $1-2x$ VN pueden ser considerados para tratar o pueden ser observados. El tratamiento no se indica en niños con ALT normal.

La hepatitis crónica HBeAg (-) es excepcional en niños. El tratamiento está indicado en todos.

### Plan de tratamiento

La investigación de fármacos es continua en la última década. Las sociedades de Hepatología revisan periódicamente las recomendaciones. En la revisión más reciente (febrero 2009), la Asociación Europea para el Estudio del Hígado –EASL–, considera como primeros fármacos a emplear en adultos con hepatitis HBeAg+: 1) peg-interferón 48 semanas (preferible en sujetos con ALT  $>3x$ VSN con nivel de DNA-VHB relativamente bajo,  $<10^7$  copias/ml ó

$<2 \times 10^6$  UI/ml), ó 2) tenofovir o entecavir de forma continuada, hasta 6-12 meses después de lograr seroconversión antiHBe.

En las revisiones periódicas de tratamiento de los niños, deben efectuarse recomendaciones basadas en estudios previos realizados en niños. Solamente hay experiencia en 1) interferón alfa, 2) lamivudina, y 3) adefovir. Se están actualmente desarrollando ensayos para evaluar la dosis y eficacia de los antivirales actualmente recomendados en adultos (tenofovir y entecavir)

Lamivudina y adefovir en adultos han sido desplazados por ser disponibles otros fármacos con más potencia antiviral y menos susceptibilidad a mutaciones virales resistentes. Dado que son los únicos estudiados en niños es necesario que su aplicación sea racional, evitando un empleo que genere resistencias que se ha comprobado favorecen futuras resistencias a los fármacos más recientes y potentes.

## Uso de fármacos en niños con hepatitis crónica B HBeAg+

### 1. Interferón

- *Pauta de tratamiento:* 4 a 6 meses, subcutáneo. Interferón alfa: 3 veces a la semana, 5-6 millones de UI (MU) por  $m^2$ /dosis, máximo 10 MU. Por mayor comodidad sería preferible interferón pegilado alfa2b: 1,5  $\mu$ g/kg 1 vez a la semana.
- *Definición de respuesta:* obtención de aclaramiento de HBeAg en los 12 meses siguientes al comienzo del tratamiento. En los respondedores es habitual observar un incremento de ALT precediendo a la seroconversión, como sucede en el proceso natural de inmunoeeliminación. La respuesta es estable y va seguida de mejoría histológica y normalidad funcional, en el mismo porcentaje que en la seroconversión espontánea.
- *Tasa de eficacia:* el metaanálisis de estudios en niños muestra que la seroconversión es lograda en un 33%, frente a 10% en niños control, en el plazo de 1 año. Los más proclives a respuesta son aquellos con mayor elevación de ALT, niveles de DNA-VHB medios o bajos y/o lesiones histológicas con inflamación periportal. El aclaramiento de HBsAg sucede en 20% de los respondedores a interferón, más alto que en los que seroconviercen espontáneamente.

- *Efectos adversos:* son frecuentes. Un 80% presenta fiebre/febrícula tras la dosis con dolores musculares, articulares o cefalea. Son frecuentes las aftas bucales leves, pérdida de peso, lento crecimiento a lo largo del tratamiento. Es común el descenso de leucocitos y neutrófilos, reversible con disminución de la dosis. En casos aislados el interferón induce procesos autoinmunes (anemia hemolítica, tiroiditis, hepatitis autoinmune).

## 2. Antivirales

### 2a. Lamivudina

- *Acción:* es un análogo de nucleósido que impide la formación de nuevos virus al interrumpir la retrotranscripción de RNA pregenómico a DNA-VHB.
- *Tasa de eficacia: niños HBeAg+:* Se obtiene seroconversión tras 12 meses de tratamiento en 23% (vs 13% en controles).
- *Efectos adversos:* carece de efectos secundarios. A lo largo del tratamiento aparece resistencia viral (22% tras 1 año de tratamiento, 64% tras 3 años) por mutaciones rtM204V o rL180M. Las mutaciones de resistencia a lamivudina favorecen la resistencia en un futuro tratamiento con entecavir o telbivudina.
- *Pauta de tratamiento:* Se administra una vez al día 3 mg/kg (dosis máxima 100 mg). Precisa descenso de dosis en pacientes con filtrado glomerular  $< 50$  ml/min.
- *Plan de tratamiento:* realizar nivel de DNA-VHB cada 12 semanas. Si en la semana 24 no se obtiene negatividad de DNA-VHB es aconsejado suspender el tratamiento (para evitar aparición de resistencias al fármaco en los siguientes meses y futuras resistencias cruzadas a otros fármacos). Si a la 24 semana se obtuvo negatividad de DNA-VHB se prosigue el tratamiento, comprobando que persiste negativo en chequeos cada 12 semanas. El tratamiento se retira tras 6-12 meses después de lograr seroconversión antiHBe.

### 2b. Adefovir dipivoxil

- *Acción:* Es un análogo de nucleótido, inhibe la retrotranscripción de RNA pregenómico a DNA-VHB al ser incorporado en la cadena en crecimiento.

- *Eficacia*: Los resultados de un ensayo internacional en 173 niños de 2 a 18 años indican que a las 48 semanas hay 16% de seroconversión antiHBe comparado con 5% en el grupo control. Solamente hubo respuesta en niños mayores de 12 años (23% respuesta versus 0% en controles). El efecto antiviral óptimo, con un DNA-VHB indetectable por PCR (<1.000 copias/ml) junto con normalidad de ALT, se obtuvo en 23% de los niños mayores de 12 años (comparado con 0% en controles) Durante el tiempo analizado (48 semanas) no se detectaron mutantes resistentes) y no hubo efectos adversos.
- *Efectos adversos*: no causa ninguna alteración clínica o bioquímica. Hay una proporción baja (11% a 3 años) de aparición de mutantes resistentes (rtN236T o rtA181V)
- *Pauta de tratamiento*: la dosificación es de 0,3 mg/kg/día (edad 2 a 6 años), 0,25 mg/kg/día (6-11 años), o 10 mg/día (a partir de 12 años). Es necesario reducir la dosis si existe alteración del filtrado glomerular. Tras el comienzo del tratamiento debe realizarse chequeo de niveles de DNA-VHB, si tras 48 semanas de tratamiento no se obtuvo negativización de DNA-VHB debe ser suspendido (para evitar futuras resistencias y resistencias cruzadas a tenofovir). Si el adefovir logra negativización de DNA-VHB a la 48 semana se prolonga hasta 6-12 meses después de lograr seroconversión.

### 3. Fármacos en investigación en niños

Entecavir y tenofovir tienen tasas elevadas de supresión rápida de replicación con obtención de DNA-VHB indetectable en pocas semanas, con muy bajo riesgo de resistencias en sujetos no tratados previamente con otros fármacos. Permiten por tanto tratamientos de larga duración, que son necesarios en la hepatitis crónica B HBeAg+ (dado que la tasa de seroconversión antiHBe en todos los antivirales es en torno a 20% de los pacientes) y en los pacientes con hepatitis HBeAg (-).

Mientras se desarrollan estudios de dosificación en niños, se indican solamente dentro de ensayos o como uso compasivo en niños con hepatopatía avanzada, con dosis adaptadas a superficie corporal. En

adultos la dosis de entecavir es de 0,5 mg/día, la de tenofovir de 300 mg/día.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Bortolotti F, Guido M, Bartolacci S, Cadrobbi P, Crivellaro C, Noventa F, Morsica G, Moriondo M, Gatta A. Chronic Hepatitis B in children after e Antigen Sero-clearance: Final Report of a 29Year Longitudinal Study. *Hepatology* 2006; 43: 556-562.
2. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum Hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65-73
3. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50: 227-242
4. Fattovich G, Bortolotti F, Francesco D. Natural history of chronic Hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008; 48: 335-52.
5. Gregorio GV, Jara P, Hierro L, Díaz C, de la Vega A, Vegnente A, Iorio R, Bortolotti F, Crivellaro C, Zancan L, Daniels H, Portmann B, Mieli-Vergani G. Lymphoblastoid interferon alfa with or without steroid pre-treatment in children with chronic hepatitis B: a multicenter controlled trial. *Hepatology* 1996; 23: 700-707 .
6. Jonas MM, Kelley DA, Mizerski J, Badía IB, Areias JA, Schwarz KB, Little NR, Greensmith MJ, Gardner SD, Bell MS, Sokal EM, for the International Pediatric Lamivudine Investigator Group. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002; 346: 1706-13.
7. Lok AS, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-532.
8. Sokal EM, Conjeevaram HS, Roberts EA, Alvarez F, Bern EM, Goyens P, Rosenthal P, Lachaux A, Shelton M, Sarles J, Hoofnagle J. Interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in children: a multinational randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1998; 114: 988-995.
9. Sokal EM, Kelly DE, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, Vegnente A, Little NR, Gardener SD, Jonas MM. Long-Term Lamivudine Therapy for children with HBeAgpositive Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2006; 43: 225-232.
10. Sokal EM, Kelly D, Wirth S, Mizerski J, Dhawan A, Frederick D. The pharmacokinetics and safety of adefovir dipivoxil in children and adolescents with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Pharmacol*. 2008; 48: 512-7.