

Hepatitis B en niños y gestantes

L. Hierro Llanillo

Servicio de Hepatología y Trasplante. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. España.

La hepatitis B en los niños ha cambiado profundamente en la última década. La vacunación universal para recién nacidos y adolescentes ha tenido una implantación progresiva en muchos países. Debido a la alta tasa de evolución a cronicidad de la hepatitis B adquirida en los primeros años de la vida (90% de los casos de transmisión perinatal, 50% en lactantes, 30% en niños menores de 3 años), la vacunación infantil reduce drásticamente la prevalencia de portadores crónicos y la vacunación en adolescentes protege de la adquisición de la infección por contacto sexual u otras vías.

La inmunización universal se realiza en España de forma diversa entre las comunidades autónomas; mediante la aplicación de vacuna recombinante a niños de más de 2 kg de peso según dos esquemas: 1) al nacimiento, a los 2 meses y a los 6 meses, o 2) a los 2 meses, 4 meses y 6 meses, de manera que todas estén asociadas con otras vacunas (DTP, polio, hemofilus, meningitis). Los adolescentes (edad 11 a 13 años) son vacunados si no lo fueron en la edad de lactante, dado que los programas de inmunización neonatal se iniciaron en diferentes años según las comunidades. El esquema para adolescentes puede ser: 1) 3 dosis de vacuna HB pediátrica con intervalo 0,1 y 6 meses; 2) 3 dosis pediátricas de vacuna combinada de hepatitis A y hepatitis B con intervalo 0, 1 y 6 meses, o 3) 2 dosis de adulto de vacuna HB con intervalo 0 y 6 meses.

La prevención de hepatitis B en los niños es diferente en los nacidos de madre portadora. Para evitar eficazmente la transmisión de VHB precisan de la administración de una dosis intramuscular de gammaglobulina específica (0,5 ml, equivalente a 100 U) y vacuna en el muslo contralateral, en las primeras 12 horas de vida. La segunda dosis de vacuna HB se administra al mes de edad y la tercera al 6.º mes. Para identificar a las madres portadoras está implantada desde 1992 la normativa de una determinación de HBsAg en el primer trimestre de la gestación. La presencia o ausencia de HBeAg no modifica la pauta

preventiva en el neonato, en ambos casos se administra gammaglobulina específica en el primer día.

Los estudios serológicos en gestantes en España encuentran HBsAg+ en 0,7 a 2%. Un 6% de las portadoras son HBeAg+. Durante el embarazo y parto es adecuado evitar exploraciones que puedan comprometer la función de barrera placentaria, y no proporcionar puercas adicionales de entrada del virus en el niño (gasometrías en calota, monitores en calota). La transmisión perinatal se atribuye a microrroturas en la placenta y al contacto del niño con secreciones y sangre en el momento del parto. No debe modificarse el tipo de parto, ni desaconsejarse la lactancia materna en niños que son adecuadamente sometidos a las medidas de profilaxis. El tratamiento con interferón o con antivirales en las embarazadas está contraindicado por riesgos potenciales en el feto. La experiencia del empleo de antivirales (lamivudina) en los últimos 3 meses de gestación con el fin de disminuir la carga viral en el momento del parto y el riesgo de transmisión al niño es muy restringida, solamente de casos aislados, y no permite recomendaciones.

Durante la gestación la placenta impide el paso del VHB completo y del HBsAg. En las mujeres con HBeAg, el antígeno pasa la placenta y puede detectarse en dos tercios de los recién nacidos, a títulos que no guardan correlación con el título materno. En el niño no infectado, el HBeAg transferido deja de detectarse entre los 6 y 12 meses de vida. El paso trasplacentario de HBeAg puede ser el motivo de la alta tasa de cronicidad de la hepatitis B y peculiar evolución inmunotolerante cuando hay transmisión vertical del VHB a partir de madres HBeAg+. En ausencia de profilaxis, ocurre infección perinatal en el 80-90% de los casos mientras que con profilaxis se reduce al 8-30% (hijos de madres con replicación viral especialmente alta). La tasa de evolución a cronicidad es del 90%. En contraste, el 20% de los hijos de madres HBsAg+ antiHBe+ adquieren la infección y la evolución es habitualmente autolimitada, con casos de curso fulminante. La profilaxis tiene una eficacia de 99-100% en la prevención de la infección vertical de niños de madre antiHBe+. En Taiwán, en el período 1985 a 1999, con vacunación (sin Ig) se observaron 33 casos de lactantes con hepatitis fulminante B, sus madres eran HBeAg nega-

Correspondencia: Dra. L. Hierro Llanillo.
Servicio de Hepatología. Hospital Infantil Universitario La Paz.
P.º de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.

tivas en el 84% de los casos. A pesar de la amplia protección que confiere la vacuna en niños nacidos de madre HBeAg negativa, para la mayor evitación de esa evolución grave es recomendable administrar Ig asociada a la vacuna.

Los niños infectados a pesar de profilaxis con vacuna recombinante no tienen mutaciones en el determinante «a» del HBsAg. La posibilidad teórica de que la vacuna indujera selección de mutantes resistentes no se ha evidenciado en países con larga trayectoria en su aplicación.

La comprobación de la eficacia de la vacuna (antiHBs a título > 10 mUI/ml) solamente está indicada en sujetos de especial riesgo, como los hijos de madre portadora o en niños que conviven con un portador. La ausencia de nivel protector indica la administración de un segundo ciclo de vacuna. La vigilancia con determinación de antiHBs debe ser mantenida al menos en los primeros 5 años de vida. Para el conjunto de individuos vacunados, la duración de la protección se estima al menos en 15 años, los clones de linfocitos de memoria podrían mantener la inmunidad de manera indefinida ante un posible contacto con el VHB. No hay datos que apoyen la necesidad de revacunar a los individuos inmunocompetentes que respondieron a la vacuna¹. La determinación a largo plazo de antiHBs no ha concluido que una revacunación en los que pierden antiHBs sea más protectora que no administrar revacunación. No obstante, es una práctica habitual el control y revacuna en sujetos de riesgo y en inmunodeprimidos que pierden el nivel protector.

INFECCIÓN CRÓNICA POR VHB

Las series acumuladas de pacientes pediátricos en España indican que la hepatitis crónica B era la causa principal de hepatopatía crónica en niños hasta principios de los noventa. La epidemiología era principalmente la convivencia con portadores (60% de los casos), la transmisión perinatal justificaba el 15%, excepcionalmente estaba ligada a transfusiones. La implantación de la vacuna universal motivó una reducción de casos notable, hasta el punto de que la hepatitis crónica B en niños nacidos en España resulta un diagnóstico nuevo excepcional. Sin embargo, los cambios sociales con inmigración o adopción de niños procedentes de países de alta endemia proporcionan desde finales de los noventa un número significativo de pacientes. La situación actual en España semeja en ese aspecto la de otros países europeos. De esa manera, la epidemiología y los genotipos de VHB son diferentes a los observados en niños españoles de las épocas anteriores.

La hepatitis crónica por VHB se detecta de manera casual en los niños, en chequeos analíticos, o en estudios dirigidos por un ambiente epidemiológico de riesgo. Más del 80% se encuentran en fase de alta replicación HBeAg+, y presentan elevación de transaminasas². En diferentes series de Europa y Estados Unidos que aportan el estudio de la lesión histológica, los valores medios de inflamación y fibrosis (Knodell) son de 4-8, y 1, respectivamente.

La cirrosis es raramente observada (0-3%) y parece una complicación precoz asociada a características peculiares (varones, menores de 5 años, con hepatomegalia y seroconversión antiHBe rápida). La cirrosis a lo largo del período de seguimiento en niños que inicialmente no la presentan es un hecho excepcional.

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%. No es posible predecir fiablemente la seroconversión en el año siguiente, pero es más probable con ALT más elevada: ALT = 1-2xVN: 7%, 2-5xVN: 12%, > 5xVN: 24%.

La seroconversión observada en series de niños españoles sucede con una tasa anual de 7%, y el 85% de los niños entran en la edad adulta en fase antiHBe+ con función hepática normal. El aclaramiento de HBsAg ocurre en un 0,5% anual tras la seroconversión antiHBe. En series de niños de origen asiático, con infección perinatal predominante, la función hepática puede mantenerse normal durante décadas (inmunotolerancia), y la duración media de la fase HBeAg+ es de 25 años, frente a 7 años en el conjunto de niños españoles.

La trascendencia de la infección crónica por VHB es observada en la evolución a lo largo de toda la vida del paciente. Durante la edad pediátrica la hepatitis crónica B no determina hepatopatía descompensada². Los escasos pacientes con cirrosis pueden revertir la lesión histológica con el tiempo, mientras que otros desarrollan hepatocarcinoma en la edad de adulto joven³. En una serie conjunta española e italiana, el HCC afectó a 1,1% en la serie total, pero al 40% de niños con cirrosis². En Japón el HCC afecta al 4% de niños, en Taiwán al 0,47%.

Un aspecto preocupante es la tasa progresivamente mayor de disfunción hepática ocasional o mantenida que se observa en pacientes inicialmente pediátricos, cuando son seguidos muchos años después de ocurrir seroconversión. Hay disfunción hepática crónica en el 23% de pacientes españoles seguidos una media de 8,5 años tras la seroconversión, con una edad media de 20 años⁴. El valor de ADN-VHB es > 10⁵ copias/ml solamente en el 30% de esos casos. A lo largo de la edad adulta aparecen factores nuevos, como ingesta de alcohol, síndrome metabólico, sobreinfecciones Delta o C, y cambios en el VHB que especialmente en varones pueden cambiar el curso favorable observado durante la infancia.

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA B EN NIÑOS

La justificación de tratar se basa en la acción de los fármacos en reducir en algunos niños la duración de la fase HBeAg asociada a disfunción hepática, y en el efecto de mejoría funcional e histológica asociada al descenso de carga viral durante el tratamiento con antivirales. No hay estudios a largo plazo que permitan validar las terapias actuales en niños mediante la comprobación de un posible efecto beneficioso en el curso de la hepatopatía durante la edad adulta.

Los tratamientos disponibles son aplicables a estados de infección con alta replicación (ADN-VHB > 10⁵ copias/ml), en niños generalmente asociados a HBeAg positivo.

Muchos pacientes tratados no obtienen beneficio, o éste es transitorio. 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 ADN-VHB a lo largo de 6-12 meses, y realizar biopsia hepática^{5,6}.

El tratamiento está indicado en: 1) afectos de lesión histológica o funcional severa; 2) niños con elevación de transaminasas notable, persistente, y 3) niños con elevación de ALT mantenida, entre 2-5xVN. Los niños con elevación de ALT 1-2xVN pueden ser considerados para tratar, según el nivel de ADN-VHB e histología, generalmente tienen baja respuesta a los fármacos y opcionalmente pueden ser observados. El tratamiento no se propone en niños con ALT normal^{5,6}.

El tratamiento debe ser indicado y vigilado por pediatras especialistas en el área. Las opciones de tratamiento de las que se dispone experiencia en niños son: 1) interferón alfa, o 2) lamivudina. El fármaco adefovir se estudia actualmente en un ensayo clínico internacional.

Interferón alfa

La pauta recomendada de tratamiento es la administración subcutánea o intramuscular, 3 veces a la semana, de 5-6 MU por m², cada dosis, durante 6 meses.

Hay experiencia de su uso en niños desde finales de los ochenta. El metaanálisis de estudios en niños hasta el año 2000 muestra que la seroconversión es lograda en un 33%, frente a 10% en niños control, en el plazo de 1 año^{5,6}. La selección de los mejores estudios indica que el tratamiento con interferón entre 3 y 6 meses aumenta la seroconversión de manera significativa (OR 2,9). No modifica la tasa de seroconversión acumulada en los siguientes años^{7,8}, que resulta sin diferencia significativa comparada a la de pacientes controles desde el 3.^{er} año al 7.^o año de seguimiento, por lo que el efecto se considera de aceleración del proceso y, por tanto, reducción del tiempo de inflamación en los respondedores. El aclaramiento de HBsAg sucede en 14-36% de los respondedores a interferón, significativamente más alto que en los que seroconvierten espontáneamente.

El control clínico y bioquímico debería ser realizado a las 2 semanas del comienzo de interferón, y de forma mensual hasta la finalización. Los efectos adversos (como fiebre, reducción de peso, neutropenia) son frecuentes, pero excepcionalmente indican la retirada del fármaco.

No hay ningún estudio del tratamiento con interferón pegilado en niños afectos de hepatitis B. Por analogía con lo observado en pacientes pediátricos tratados con peginterferón por hepatitis C, en los que hay ventajas de comodidad de aplicación y reducción de los síntomas desagrada-

bles tras la inyección por el menor número de dosis necesarias, su aplicación en la hepatitis B debería ser estudiada.

Lamivudina

El fármaco lamivudina ha sido estudiado en niños en un ensayo internacional iniciado en 1998 y finalizado en 2003^{9,10}. Para la inclusión en el estudio los pacientes debían tener de 2 a 17 años, disfunción hepática, inflamación histológica, HBeAg+ y ADN-VHB detectable mediante hibridación. Los niños fueron asignados en una proporción 2:1 para recibir lamivudina (dosis 3 mg/kg/día hasta un máximo de 100 mg/día) o placebo, una vez al día, durante 52 semanas. Hubo 191 niños que recibieron lamivudina, y 97 a los que se administró placebo.

A la semana 52 la tasa de respuesta, definida por la ausencia en suero de ADN-VHB y HBeAg, fue mayor en los que recibieron lamivudina (23% frente a 13%, p = 0,04). Con ALT basal 1-2xVN la tasa de seroconversión fue 12% (vs. 7% en controles), con ALT basal 2-5xVN: 31% (vs. 12% en controles), con ALT basal > 5xVN: 50% (vs. 24% en controles). El 10% de los respondedores eliminó HBsAg. La respuesta virológica fue mayor en niños con ALT y puntuación Knodell más elevados. Ajustando para esos factores la terapia con lamivudina tuvo también resultados significativamente mejores que el placebo⁹ (OR: 3,89, IC: 1,66 a 9,08, p = 0,002).

El estudio prosiguió, con la administración de lamivudina, otros 24 meses en 133 niños que al final del primer año de tratamiento persistían HBeAg+, y durante 24 meses en 77 niños que provenían del grupo placebo. Al final de los 24 meses de administración en abierto de lamivudina se obtuvo respuesta (HBeAg y ADN-VHB negativos) en el 21% de los niños previamente tratados con lamivudina y en un 30% de los que recibieron placebo el primer año¹⁰. Se detectaron mutaciones en el dominio YMDD en el 22% al año de tratamiento, 55% a los dos años y 64% a los 3 años. La emergencia de mutaciones impidió la respuesta al fármaco.

El tratamiento con lamivudina fue bien tolerado. No hubo diferente naturaleza, incidencia o severidad de acontecimientos clínicos adversos comparados con los del grupo placebo. La respuesta virológica es mantenida por el 89% de los respondedores al año, controlados dos años después de finalizar el tratamiento.

En conclusión, la ausencia de efectos adversos y menor coste hacen que la lamivudina sea un tratamiento opcional a interferón en los niños, con resultados de eliminación de HBeAg comparables tras un año de tratamiento en niños con ALT mayor de 2 veces la cifra normal. Sin embargo, el tratamiento con lamivudina prolongado más de un año no ofrece ventajas de coste, y va acompañado de una alta tasa de resistencia viral¹⁰. No hay estudios en niños del efecto de retirada del fármaco tras un tiempo fijo de administración, por ejemplo un año, si no se ha obtenido negativización de HBeAg, ni hay estudios de la evolución de la hepatitis B en niños que desarrollan muta-

ciones virales resistentes a lamivudina. La general ausencia de gravedad de la lesión histológica basal hace pensar que la descompensación hepática sea un evento raro.

En conclusión, la hepatitis crónica B en niños tiene escasa severidad desde el punto de vista clínico e histológico, y el impacto que las terapias recientes tienen en pacientes graves beneficia, por tanto, a pocos casos. El tratamiento actual es insuficiente en sus resultados pero puede acortar la fase HBeAg en algunos niños y posiblemente beneficiar el curso posterior de la enfermedad. El tratamiento con interferón durante 6 meses o lamivudina durante 12 meses obtiene tasas semejantes de seroconversión, con menor coste y efectos adversos utilizando lamivudina, aunque los efectos tras la retirada de este fármaco en pacientes no respondedores están aún insuficientemente investigados. El grado de evidencia de las afirmaciones referidas a la hepatitis B en niños se exponen en el anexo 1.

BIBLIOGRAFÍA

1. European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet*. 2000;355:561-5.

2. Bortolotti F, Jara P, Crivellaro C, Hierro L, Cadrobbi P, Frauca E, et al. Outcome of chronic hepatitis B in Caucasian children during a 20-year observation period. *J Hepatol*. 1998;29:184-90.
3. Bortolotti F, Guido M, Bartolacci S, Cadrobbi P, Crivellaro C, Noventa F, et al. Chronic hepatitis B in children after e antigen seroclearance: final report of a 29-year longitudinal study. *Hepatology*. 2006;43:556-62.
4. Hierro L, Frauca E, Díaz MC, Díez R, De la Vega A, Camarena C, et al. Disfunción hepática en la fase antiHBe+ en hepatitis crónica B de inicio infantil: la mayoría no se explican por alta replicación viral. *Gastroenterología y Hepatología*. 2006;29 (Supl 1):152.
5. Jara P, Bortolotti F. Interferon- α treatment of chronic hepatitis B in childhood: a consensus advice based on experience in European children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;29:163-70.
6. Bortolotti F. Treatment of chronic hepatitis B in children. *J Hepatol*. 2003;39:S200-5.
7. Bortolotti F, Jara P, Barbera C, Gregorio GV, Vegente A, Zancan L, et al. Long-term effect of alpha interferon in children with chronic hepatitis B. *Gut*. 2000;46:715-8.
8. Vo Thi Diem H, Bourgois A, Bontems P, Goyens P, Buts JP, Nackers F, et al. Chronic hepatitis B infection: long term comparison of children receiving interferon alpha and untreated controls. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40:141-5.
9. Jonas MM, Kelley DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, et al, 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.
10. Sokal EM, Kelly DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, et al. Long-term lamivudine therapy for children with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2006;43:225-32.

Anexo 1. Grado de evidencia de las afirmaciones

Riesgo alto en niños recién nacidos y lactantes para evolución de HB a cronicidad (A).
 Alta protección de infección perinatal mediante Ig 1 dosis + vacuna 3 dosis (A).
 Descenso de prevalencia de portadores HB y sus complicaciones con vacuna universal en niños (A).
 Ausencia de resistencias virales a la vacuna recombinante (A).
 Cribado de HBsAg en gestantes es aconsejable (en España obligado) para adecuada profilaxis del niño (A).
 Fármacos con acción sobre replicación VHB no estudiados en embarazo, desaconsejados por posible riesgo fetal y alta protección del niño mediante Ig específica + vacuna(C).
 Comprobación de respuesta a vacuna es recomendada en sujetos de riesgo (C).
 Revacuna solamente en sujetos de riesgo que pierden nivel antiHBs protector (C).
 Hepatitis crónica B es poco complicada en la edad pediátrica (0-18 años), pero puede causar cirrosis (0-3%) y HCC (0-1%) (A). La evolución a lo largo del resto de la vida es imprevisible, con evidencia de posible HCC, hepatitis HBeAg negativa y disfunción hepática crónica en adultos jóvenes (A).
 El objetivo del tratamiento en niños es acortar la duración de la fase HBeAg asociada a disfunción hepática (A).
 El tratamiento con interferón alfa durante 3-6 meses o lamivudina 12 meses tiene similar eficacia, y multiplican x2-3 la probabilidad de seroconversión a los 12 meses del comienzo del tratamiento en niños con valores basales de ALT > 2 veces el límite superior normal (A).
 Tratamiento de HB en niños debe ser vigilado por pediatras especialistas (A).

HB: hepatitis B; VHB: virus de la hepatitis B.