

Hepatitis B crónica en pediatría: tratar o no tratar, esa es la pregunta

Chronic hepatitis B in pediatrics: To treat or not to treat, that is the question

Dr. Fernando Álvarez^a, Dra. Miriam L. Cuarterolo^b y Dra. Mirta Ciocca^c

RESUMEN

La infección crónica con el virus B de la hepatitis es una de las enfermedades de mayor prevalencia mundial. Puede evolucionar a la cirrosis y carcinoma hepatocelular. La detección temprana, evitar la utilización de drogas intravenosas, la educación sexual y la vacunación son fundamentales para la prevención. La infección neonatal y durante el primer año de vida evoluciona hacia la cronicidad en más del 90 % de los niños. La transmisión vertical, de una madre con virus B de la hepatitis al recién nacido, es, actualmente, la forma más frecuente de infección. Su detección y la administración de inmunoglobulinas y vacuna disminuyen esta vía de infección. El tratamiento antiviral puede acelerar en dos o tres años el pasaje de la fase activa a la inactiva de la infección, sin influir en el proceso hacia la recuperación. El tratamiento oportuno de algunos casos elegidos puede evitar la progresión de la enfermedad.

Palabras clave: hepatitis B, terapéutica, cirrosis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e117>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e117>

- a. Departamento de Pediatría, CHU-Sainte Justine, Universidad de Montreal, Canadá.
- b. Sección Hepatología, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Buenos Aires. Argentina
- c. Hepatología y Trasplante Hepático Pediátrico, Hospital Alemán, Buenos Aires. Argentina

Correspondencia:

Dr. Fernando Álvarez:
fernando.alvarez@
umontreal.ca

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 19-8-2020

Aceptado: 30-10-2020

evitar la drogadicción intravenosa, la educación sexual y la vacunación son medidas sanitarias relevantes para prevenir esta enfermedad.

Características del virus

El virus B de la hepatitis (VBH) es un virus ácido desoxirribonucleico (ADN), de la familia de los hepadnavirus. Posee un genoma ADN de 3,2 kb, relativamente pequeño, considerando las proteínas necesarias para permitir su replicación dentro del parénquima hepático. La misma sección del ADN, utilizando diferentes sitios de iniciación de la transcripción, codifica más de un ácido ribonucleico (ARN) mensajero (ARNm) y, en consecuencia, más de una proteína.

Un caso particular es el de la secuenciación del ADN *precore*, que tiene dos sitios de iniciación de la transcripción, uno de los ARNm codifica la proteína E, y el otro la proteína *core*. La mutación en la secuencia del primero puede no afectar la lectura de la proteína *core*, con lo cual el virus continúa su replicación, pero el antígeno e (AgHBe) desaparece de la circulación y aparece el anti-HBe, asociado a una carga viral más o menos importante. Otras mutaciones en la secuencia que codifica para la proteína S se observan en raros casos, lo que puede ocasionar un escape a la respuesta inmunitaria.

Una particularidad del VBH es que se comporta como un retrovirus, lo cual significa que tiene la capacidad de integrarse al genoma del individuo infectado y perdurar en el organismo. La integración puede acontecer rápidamente luego de la infección, aunque es probable que la duración

Cómo citar: Álvarez F, Cuarterolo ML, Ciocca M. Hepatitis B crónica en pediatría: tratar o no tratar, esa es la pregunta. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(2):e117-e120.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis B es una de las enfermedades infecciosas crónicas con más alta prevalencia. En el mundo, existen más de 350 millones de personas infectadas con este virus. De estas, el 15-25 % desarrollarán cirrosis y, eventualmente, un hepatocarcinoma.¹ La prevalencia en diferentes regiones del mundo es variable, y aún existen algunas zonas endémicas. En nuestro país, la prevalencia es muy baja, pero hay que estar atentos al aporte del virus por los inmigrantes de países con alta prevalencia, que son cada año más numerosos. La detección temprana,

del período de replicación favorezca este proceso.² Esta propiedad particular del VBH aumenta las posibilidades de desarrollo de un carcinoma, dependiendo del sitio de integración.³

Clínica y laboratorio del virus B de la hepatitis

El momento de la infección por el VBH en pediatría determinará las posibilidades de que se desarrolle una infección crónica. Cuando la infección se produce durante el período neonatal y hasta el primer año de vida, más del 90 % de los niños evolucionarán hacia la cronicidad. Este porcentaje disminuye según la edad y llega al 5 % después del quinto año de vida, semejante al del adulto.

La transmisión vertical, de una madre positiva para el VBH, al recién nacido, es, en la actualidad, la forma más frecuente de infección, aunque la búsqueda del VBH en los exámenes de mujeres embarazadas y la administración de inmunoglobulinas y vacuna durante las primeras 12 horas de vida han disminuido mucho esta vía de infección. No obstante, sigue siendo de alrededor del 5 % en madres con alta replicación viral, a pesar de que las medidas profilácticas hayan sido estrictamente seguidas. Este pequeño porcentaje de infección puede ser anulado indicando tratamiento antiviral a las madres durante el tercer trimestre del embarazo.⁴

El virus también se transmite por vía horizontal, parenteral o sexual. Por esto, la prevención de la drogadicción intravenosa, las medidas de higiene, la vacunación y la educación sexual son elementos importantes en el combate

contra estos modos de contagio.

Los casos de hepatitis B crónica son asintomáticos, salvo que el paciente se encuentre en estadio de cirrosis, en el cual las manifestaciones clínicas corresponden a las complicaciones de cierto grado de insuficiencia hepática o de la hipertensión portal. Por lo general, la evolución tórpida con desarrollo de fibrosis y, finalmente, cirrosis no suele ocurrir en los primeros años de vida. Esta evolución sucede en menos del 4 % de los pacientes pediátricos y, en esos casos, hay que estar particularmente atentos a la posibilidad de desarrollo de un carcinoma hepatocelular, que acontece en, al menos, un paciente de cada dos, aunque existen raros casos de carcinoma hepatocelular sin cirrosis. Estas complicaciones nos llevan a sugerir un seguimiento riguroso de estos niños con o sin cirrosis, por lo menos, una vez al año.^{5,6} El examen físico, enzimas hepáticas, alfafetoproteína y ecografía abdominal son los controles indicados.

La coinfección del VBH con el virus delta de la hepatitis puede evolucionar hacia la cirrosis en más del 25 % de los niños. Afortunadamente, la mencionada coinfección es muy rara en pediatría, sobre todo, en nuestro país.

Historia natural del virus B de la hepatitis

Se pueden reconocer cuatro etapas en la historia natural del VBH, dependiendo de la respuesta inmunitaria contra el virus. La primera es de tolerancia; la segunda, de respuesta activa; la tercera, de inactivación, y, finalmente, la de recuperación (Tabla 1). La duración de cada fase

TABLA 1. Resumen de la historia natural de la infección crónica por el virus B de la hepatitis en pediatría

Historia natural				
Fases	Tolerancia	Activa	Inactiva	Recuperación
GPT	Normal	Aumentada	Normal	Normal
AgHBe	+++	+	-	-
Anti-HBe	-	-	+	*
ADN-HBV	++++	++	No detectable	No detectable
AgHBs	+++	++	++	-
Anti-HBs	-	-	-	+
		Respuesta inmunológica	Mínima replicación	

* Anti-HBe puede ser positivo en casos de mutación *precore*, en general, asociado con aumento de GPT.

GPT: transamina glutámico-pirúvica.

AgHBe: antígeno e de la hepatitis B.

Anti-HBe: anticuerpo contra el antígeno e de la hepatitis B.

ADN-HBV: ADN del virus de la hepatitis B.

AgHBs: antígeno de superficie de la hepatitis B.

Anti-HBs: anticuerpo contra el antígeno de superficie de la hepatitis B.

o etapa es variable en el tiempo. El pasaje de la fase de tolerancia a la activa está marcada por un aumento de las transaminasas y una disminución de la carga viral. En los niños infectados por transmisión vertical, la activación de la respuesta inmunitaria ocurre, generalmente, alrededor de la pubertad.⁶

En la edad pediátrica, o sea, en los menores de 18 años, hasta un 85 % de los niños alcanzarán la fase inactiva de la enfermedad, de manera espontánea o después de un tratamiento. Solo el 20 % en el mismo período pasarán a la etapa de recuperación completa con aparición de anticuerpos (Anti-HBs) contra el antígeno de superficie (AgHBs). Esta progresión no se modifica por el tratamiento.^{5,7}

Tratamiento

Diferentes tratamientos han sido utilizados en los últimos 20 años con el objeto de disminuir o evitar las complicaciones de la infección crónica por el VBH (Tabla 2). Inicialmente, se utilizó el α -interferón, con resultados similares a los antivirales actuales, pero con más efectos adversos. Luego se incorporó la lamivudina.^{8,9} No obstante, este medicamento generaba un porcentaje importante de mutaciones de resistencia.

Un estudio posterior mostró la eficacia del adefovir dipivoxil en los niños de más de 12 años (el 23 %), pero no en los menores de esta edad, que generó un menor porcentaje de mutaciones que la lamivudina.¹⁰ El entecavir es bien tolerado en los niños mayores de 12 años. Muestra una eficacia similar a los tratamientos previamente descritos, pero con menos del 1 % de mutaciones de resistencia luego de un año de tratamiento y del 2,6 % luego de dos años consecutivos. El fumarato de disoproxilo de tenofovir ha

sido utilizado en los niños mayores de 12 años con eficacia similar a los precedentes, aunque ofrece la ventaja de la ausencia de mutaciones, aun luego de varios años consecutivos de uso en los adultos.¹¹⁻¹³ No obstante, la utilización a largo plazo puede provocar efectos adversos óseos o renales, que son menores si se utiliza tenofovir-alafenamida, con igual eficacia.¹⁴ Este medicamento también favorecería la respuesta inmunitaria contra el VBH.¹⁵

El tratamiento está indicado en pacientes en fase activa de la enfermedad. Los factores que favorecen la seroconversión del AgHBe al anticuerpo anti-e (Anti-HBe) son los siguientes: 1) el aumento de la transaminasa glutámico pirúvica (*glutamic-pyruvic transaminase; GPT*, por sus siglas en inglés) a más de dos veces el valor normal; 2) la disminución de la carga viral antes de su comienzo; y 3) el grado de inflamación en la biopsia hepática.

El intento de estimular la respuesta inmune con inyecciones de interferón en la fase de tolerancia de la infección, seguido de la administración de un antiviral, aunque surgió como una idea interesante, no tuvo el éxito esperado.¹⁶ Teniendo en cuenta la historia natural de la enfermedad, durante los primeros años de vida, el tratamiento estaría solamente indicado en casos de un aumento importante de la *GPT* y presencia de fibrosis para producir su regresión o evitar la progresión hacia la cirrosis.¹⁷ Otra posibilidad es tratar a los niños con mutaciones *precore*, cuando se asocian a un persistente aumento de transaminasas.

El trasplante hepático por hepatitis B crónica es raramente requerido en pediatría y las indicaciones son el carcinoma hepatocelular y la cirrosis con insuficiencia hepática. Esto último es más frecuente en la coinfección del VBH con el virus delta.

TABLA 2. Tratamientos disponibles para los niños con infección por virus B de la hepatitis crónica. Porcentaje de seroconversión de AgHBe+ a Anti-HBe+ en niños y adultos

Tratamiento	Seroconversión de AgHBe a Anti-HBe	
	Pediatría	Adultos
PEG-interferón	26 %	27-32 %
Lamivudina	23 %	16-21 %
Adefovir	23 %	12 %
Entecavir	24,2 %	21 %

PEG-interferón: interferón pegilado.

AgHBe: antígeno e de la hepatitis B.

Anti-HBe: anticuerpo contra el antígeno e de la hepatitis B.

CONCLUSIONES

El tratamiento de la hepatitis B crónica puede lograr, en el mejor de los casos, acelerar en dos o tres años el pasaje de la fase activa a la fase inactiva de la infección. El pasaje de la etapa inactiva a la de recuperación no está influenciado por el tratamiento. Un objetivo modesto, como lograr la seroconversión del AgHBe al Anti-HBe, lo que señala el pasaje a la fase inactiva (con normalización de las transaminasas), es, tal vez, suficiente en la mayoría de los casos para evitar, con la desaparición de la hepatitis, el desarrollo de una cirrosis y, en consecuencia, de

un carcinoma hepatocelular. Como se señaló, el tratamiento adelanta el momento de inactivación, que ocurriría aun sin tratamiento un poco más tarde.

Una posible especulación podría proponer que, acelerando el control de la replicación viral, disminuirían las posibilidades de integración del VBH al genoma del hepatocito. En contra de esta hipótesis, el virus ha sido encontrado dentro del genoma del hepatocito aun en biopsias del hígado de pacientes con una hepatitis fulminante por VBH, que rápidamente en días pasan a la etapa de recuperación.

Desafortunadamente, en los niños con cirrosis, la aparición de un carcinoma hepatocelular puede ser detectada años después de la inactivación de la replicación viral. Esto hace sospechar que el proceso de la pérdida de diferenciación celular, probablemente, haya ocurrido mucho tiempo atrás o que la integración del virus en regiones prooncogénicas se haya manifestado tardíamente.

Si se tiene en cuenta el bajo porcentaje de eficacia de los tratamientos existentes, alrededor del 20 % de los niños tratados pasan de una fase activa a una inactiva al final del primer año. Este porcentaje es de alrededor del 10 % en los grupos placebo. Un argumento importante a favor del tratamiento con antivirales es que la menor replicación viral disminuye el grado de inflamación del hígado durante el tratamiento.

Idealmente, se tendría que administrar un tratamiento que generara pocas o ninguna mutación de resistencia viral. El más eficaz, en la actualidad, es el tenofovir, pero la administración a largo plazo genera efectos adversos renales y óseos. Tal vez, este tratamiento pueda justificarse en los adultos de riesgo, pero difícilmente en pediatría.

Un objetivo deseable sería “activar” la respuesta inmunitaria para facilitar a continuación el control de la replicación viral. Esta estrategia sería adoptada rápidamente con la finalidad de minimizar las complicaciones de esta infección en el largo plazo.

La detección de la infección por VBH en embarazadas y su adecuado manejo, así como la implementación de medidas de prevención en el recién nacido, podrían disminuir el porcentaje de transmisión vertical, la más frecuente en pediatría. El seguimiento de los pacientes con hepatitis B crónica es fundamental para prevenir y diagnosticar complicaciones asociadas. El tratamiento oportuno en algunos casos elegidos puede evitar la progresión de la enfermedad. ■

REFERENCIAS

- McMahon BJ. Natural history of chronic hepatitis B. *Clin Liver Dis.* 2010;14(3):381-96.
- Scotto J, Hadchouel M, Hery C, Alvarez F, et al. Hepatitis B virus DNA in children's liver diseases: detection by blot hybridisation in liver and serum. *Gut.* 1983;24(7):618-24.
- Jia L, Gao Y, He Y, Hooper JD, et al. HBV induced hepatocellular carcinoma and related potential immunotherapy. *Pharmacol Res.* 2020;159:104992.
- Brown RS Jr, McMahon BJ, Lok AS, Wong JB, et al. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2016;63(1):319-33.
- Bortolotti f, Guido M, Bartolacci S, Cadrobbi P, et al. Chronic Hepatitis B in Children After e Antigen Seroclearance: Final Report of a 29-Year Longitudinal Study. *Hepatology.* 2006;43(3):556-62.
- Wen WH, Chang MH, Hsu HY, Ni YH, et al. The development of hepatocellular carcinoma among prospectively followed children with chronic hepatitis B virus infection. *J Pediatr.* 2004;144(3):397-9.
- Marx G, Martin SR, Chicoine JF, Alvarez F. Long-term follow-up of chronic hepatitis B virus infection in children of different ethnic origins. *J Infect Dis.* 2002;186(3):295-301.
- Jonas MM, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2002;346(22):1706-13.
- Yousef Y, Beland K, Mas E, Lapierre P, et al. Predictive factors of lamivudine treatment success in an hepatitis B virus-infected pediatric cohort: a 10-year study. *Can J Gastroenterol.* 2012;26(7):429-35.
- Jonas MM, Kelly D, Pollack H, Mizerski J, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents (aged 2 to <18 years) with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2008;47(6):1863-71.
- Kitrinos KM, Corsa A, Liu Y, Flaherty J, et al. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate after 6 years of therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2014;59(2):434-42.
- Murray KF, Szenborn L, Wysocki J, Rossi S, et al. Randomized, placebo-controlled trial of tenofovir disoproxil fumarate in adolescents with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2012;56(6):2018-26.
- Lim YS, Lee YS, Gwak GY, Byun KS, et al. Monotherapy with tenofovir disoproxil fumarate for multiple drug-resistant chronic hepatitis B: 3-year trial. *Hepatology.* 2017;66(3):772-83.
- Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, Lim YS, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2018;68(4):672-81.
- Murata K, Tsukuda S, Suizu F, Kimura A, et al. Immunomodulatory Mechanism of Acyclic Nucleoside Phosphates in Treatment of Hepatitis B Virus Infection. *Hepatology.* 2020;71(5):1533-45.
- Rosenthal P, Ling SC, Belle SH, Murray, et al. Combination of Entecavir/Peginterferon Alfa-2a in Children With Hepatitis B e Antigen-Positive Immune Tolerant Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Hepatology.* 2019;69(6):2326-37.
- Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet.* 2013;381(9865):468-75.