

Hepatitis B. Hepatitis crónica. Evolución y tratamiento

Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica

G. Muñoz Bartolo

Servicio de Hepatología. Hospital Infantil La Paz. Madrid. España.

EVOLUCIÓN DE LA HEPATITIS B CRÓNICA

La persistencia de antígeno de superficie de la hepatitis B (HB_sAg) positivo en suero durante más de 6 meses define la evolución a cronicidad de la infección por virus de la hepatitis B (VHB). La infección crónica por VHB es un proceso dinámico. En su historia natural se distinguen las siguientes fases sucesivas, de duración variable según los individuos¹ (fig. 1):

1. *Fase "replicativa"*. Caracterizada por una replicación viral muy elevada, con antígeno e de la hepatitis B (HBeAg positivo) y nivel alto de ADN-VHB. Esta fase cursa con elevación de transaminasas y con datos de actividad inflamatoria en la biopsia hepática. Los niños que adquieren la infección en período perinatal pueden presentar una fase replicativa prolongada con niveles altos de viremia, transaminasas normales y sin inflamación histológica.

2. *Fase "de eliminación"*. Hay una mayor activación inmunológica, que conduce a una reducción de la viremia y a mayor disfunción hepática. Cursa con HBeAg positivo y niveles en descenso de ADN-VHB. En esta fase se produce un aumento de las transaminasas respecto a los valores previos. En la biopsia son más acusados los datos inflamatorios.

3. *Fase "no replicativa"*. Más exactamente de baja replicación, que se inicia con la negativización de HBeAg y de ADN-VHB y aparición de anti-HBe. El virus sigue estando presente pero la viremia es menor de 10⁵ copias/ml y requiere técnicas muy sensibles (reacción en cadena de la polimerasa, PCR) para ser detectada. Por la técnica convencional de hibridación no se detecta ADN-VHB. El HB_sAg permanece positivo. Las transaminasas se normalizan porque al haber una menor replicación viral se produce una menor expresión de antígenos virales en la membrana de los hepatocitos y se reduce la lisis hepatocitaria mediada inmunológicamente. La biopsia muestra pocos datos de inflamación portal y leve fibrosis portal. Sin embargo, en algunos sujetos hay fibrosis importante derivada del proceso inflamatorio que ha tenido lugar en las fases previas.

Probablemente en las fases anteriores a la aparición de anti-HBe tiene lugar la integración de parte del genoma del VHB (la codificante de HB_sAg) en el genoma hepatocitario. Esta integración permite la producción abundante de HB_sAg y causa un riesgo de carcinogénesis independiente de si se ha producido cirrosis por el proceso de inflamación.

A lo largo de la vida, es esperable que todos los sujetos con infección crónica por VHB lleguen a la fase anti-HBe positivo. Sin embargo, tras alcanzar la fase "no replicativa" puede haber tres evoluciones diferentes:

1. *Evolución a portador inactivo* (HB_sAg positivo, HBeAg negativo, anti-HBe positivo, ADN negativo por hi-

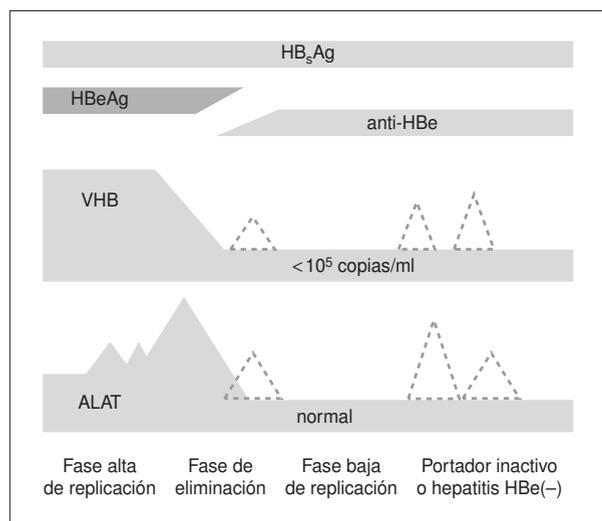


Figura 1. Evolución de la hepatitis crónica B.

Correspondencia: Dra. G. Muñoz Bartolo.
Servicio de Hepatología. Hospital Infantil La Paz.
Pº de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.

Recibido en enero de 2003.
Aceptado para su publicación en febrero de 2003.

bridación). Cursan con transaminasas permanentemente normales, en la biopsia se aprecia componente mínimo inflamatorio y leve fibrosis. El pronóstico es bueno, con bajo riesgo de hepatocarcinoma y de cirrosis (menos del 2% en 10 años)². Hay un pequeño porcentaje de pacientes que pueden llegar a negativizar el HB_sAg.

2. *Evolución con brotes de reactivación.* Con episodios de elevación de transaminasas, actividad necroinflamatoria en el hígado, elevación de ADN-VHB con o sin seroreversión a HBeAg positivo. Estos episodios suelen ser asintomáticos pero conducen, cuando son múltiples, a una progresiva lesión hepática.

3. *Evolución a "hepatitis crónica HBeAg negativa".* Son pacientes que presentan elevación de transaminasas a pesar de tener anti-HBe. El ADN-VHB puede ser detectable por hibridación de forma continua o fluctuante. Estas "hepatitis HBeAg negativas" son debidas a la selección de mutantes en la región *precore* y pueden ocurrir en caso de que el genotipo viral sea B, C, D, F o G, pero no en el A. Este problema aumenta su frecuencia con el paso del tiempo después de la seroconversión, y alcanza al 25% de los sujetos en los 10 años siguientes al desarrollo de anti-HBe. La enfermedad inflamatoria hepática es progresiva y ocasiona cirrosis en el 23% de casos tras 8 años de seguimiento².

DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN EN NIÑOS CON HEPATITIS CRÓNICA B

En nuestro medio, los niños con infección crónica por VHB son detectados de forma casual. La mayoría están asintomáticos y es la detección casual de elevación de transaminasas o de un familiar portador lo que motiva el estudio y el diagnóstico. Más del 80% se encuentran en la fase replicativa HBeAg positiva cuando son detectados.

La alteración funcional (el grado de elevación de transaminasas), el nivel de ADN-VHB y las lesiones histológicas dependen de la relación individual del virus y sistema inmunológico de cada niño y se modifican en el tiempo. De una manera global, niños biopsiados en la fase HBeAg positiva tienen lesiones de hepatitis crónica en el 94%, la mitad de ellos con actividad periportal, el 4% no tienen lesiones aparentes, y el 2-3% tienen cirrosis³.

En niños, la tasa de seroconversión espontánea a anti-HBe es del 8-15% anual. Tras 10 años de seguimiento, más del 80% de los pacientes están en fase no replicativa. Los casos de mayor duración de la fase HBeAg positiva son los infectados por vía vertical. Es difícil predecir en cada individuo la proximidad de la seroconversión, pero a mayor intensidad de la lesión inflamatoria, mayor nivel de transaminasas y menor nivel de ADN-VHB, más altas tasas de seroconversión se observan en el plazo de un año.

La observación de la enfermedad tras la seroconversión anti-HBe muestra que la mayoría de niños tiene transaminasas normales y la biopsia muestra signos inflamatorios

muy leves. Sólo en el 3% se observan reactivaciones de la replicación transitorias, y solamente el 3% tienen disfunción crónica (hepatitis crónica HBeAg negativa). Diez años después de la seroconversión, el 6% de niños han eliminado el HB_sAg³.

La cirrosis causada por VHB en niños es una complicación precoz, probablemente indicativa de una manera peculiar de respuesta inmunológica a la infección, más intensa, que se acompaña a su vez de una seroconversión precoz en el curso de la enfermedad. Muy pocos niños desarrollan cirrosis evolutiva, como consecuencia de una inflamación prolongada en la fase HBeAg o en la de eliminación.

El riesgo de hepatocarcinoma teóricamente afecta a todos los niños portadores crónicos y también a los que lo han sido, aunque posteriormente eliminan el HB_sAg. A lo largo de la infancia hasta la edad de adulto joven se observa el 1% de pacientes afectados de hepatocarcinoma. En la experiencia mediterránea es una complicación que afecta casi exclusivamente a los niños con cirrosis. En niños con cirrosis se desarrolla hepatocarcinoma en el 40% de los casos, antes de los 21 años³.

Es probable que a lo largo de la vida adulta puedan observarse más complicaciones debidas a la hepatitis crónica B adquirida en la infancia. En conjunto se considera que al menos el 15% de los infectados crónicos desarrollan cirrosis o hepatocarcinoma a lo largo de la vida.

CONTROLES Y MEDIDAS DE PREVENCIÓN

El diagnóstico de un caso infantil de hepatitis debe ser inmediatamente seguido del estudio serológico de los convivientes para identificar si hay otros portadores, y más importante, para indicar la vacunación a los que sean HB_sAg negativos, anti-HBs negativos. La vacunación rutinaria de la población infantil frente a hepatitis B hace que esas medidas normalmente sólo tengan que aplicarse a los adultos del entorno del niño. En los niños y adultos que conviven con un portador es necesario comprobar que han desarrollado anti-HBs a título protector después de la vacunación.

En los niños con infección crónica por VHB se recomiendan controles clínicos, bioquímicos, serológicos y de ADN-VHB al menos cada 6 meses. Además, debe realizarse ecografía anual y alfafetoproteína para poder detectar un posible hepatocarcinoma en una fase incipiente y susceptible de resección o embolización.

Para evitar otros agentes de lesión hepática está indicada la administración de vacuna frente a hepatitis A y la educación para la abstinencia de alcohol, de tatuajes o *piercing*.

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA B

Los tratamientos disponibles en la actualidad (interferón alfa o lamivudina) no consiguen la curación, pero pueden modificar favorablemente el curso de la infección

crónica en algunos pacientes. El objetivo es inducir o acelerar la transición de la fase de replicación activa a la fase de portador inactivo.

Interferón alfa

El *mecanismo de acción* es preferentemente inmunomodulador; también antiviral. El tratamiento con interferón logra la seroconversión a través de un proceso similar al "natural", por eso es esperable la elevación transitoria de alanino aminotransferasa (ALT) precediendo al desarrollo de anti-HBe.

Se emplea a dosis de 5 MU/m² subcutáneo o intramuscular, 3 veces por semana durante 6 meses. Las nuevas formas de interferón pegilado permiten un intervalo de administración semanal. Son *candidatos al tratamiento* los niños mayores de 3 años de edad, HBeAg positivos y ADN-VHB positivos, con elevación de ALT (dos o más veces el valor normal), con niveles bajos o intermedios de ADN y con actividad inflamatoria en la biopsia⁴.

Se consideran *contraindicaciones* para tratar con interferón la presencia de cirrosis con insuficiencia hepática, la citopenia por hiperesplenismo, los trastornos autoinmunes (excepto anticuerpos antitiroideos positivos), insuficiencia renal o cardíaca, trasplante de órganos y trastornos neurológicos.

La *respuesta* se define si ocurre, en el plazo de un año desde que comienza el tratamiento, negativización de HBeAg, negativización de ADN-VHB, aparición de anti-HBe y normalización de transaminasas.

El interferón triplica la tasa de seroconversión espontánea anual, se alcanza respuesta en el 33% de los casos⁴. Sin embargo, en estudios de seguimiento de pacientes con hepatitis crónica B la frecuencia de pérdida de HBeAg a los 5 años era similar entre los tratados y los no tratados. La eficacia consiste en que en un tercio de niños tratados aceleraría (entre 1 y 3 años antes) el suceso espontáneo. Se considera eficaz porque para el respondedor supone un acortamiento del tiempo de inflamación hepática. Además, el interferón parece favorecer la eliminación del HB_sAg en el 25% de los pacientes que tienen respuesta precoz, los que desarrollan anti-HBe durante el curso de tratamiento con interferón.

La respuesta a interferón es favorecida por factores basales del individuo que indican una activación inmunitaria: transaminasas elevadas, niveles bajos de ADN-VHB y mayor actividad inflamatoria histológica. Los niños con transaminasas normales no tienen respuesta a interferón y, por ello, se excluyen para este tratamiento.

Los efectos secundarios son frecuentes e incluyen fiebre (80%), anorexia, pérdida de peso, astenia y neutropenia. Son raros otros efectos como la alopecia, trombopenia o el desencadenamiento de una enfermedad autoinmune.

Lamivudina

Es un análogo de nucleósido cuyo *mecanismo de acción* es inhibir la replicación viral. Su incorporación en la secuencia de ADN-VHB en formación impide la continuación de la transcripción por parte de la ADN-polimerasa.

La *dosis* es de 3 mg/kg/día (máximo 100 mg diario) oral en una única dosis, durante un tiempo que todavía no está definido. En niños solamente se ha comunicado la experiencia con tratamientos de 12 a 18 meses⁵.

Son *candidatos al tratamiento* los pacientes con hepatitis en fase replicativa con alteración funcional. A diferencia del interferón, también son candidatos los sujetos con lesiones hepáticas graves, y los pacientes con hepatitis crónica HBeAg negativa. Aunque hay experiencia en niños, no existe seguimiento a largo plazo aún y, por ello, la recomendación general es limitar su indicación a los no respondedores a interferón o en los que éste está contraindicado.

La *eficacia* de lamivudina puede medirse por la obtención de seroconversión anti-HBe en el curso del tratamiento (acompañada de negativización de HBeAg, normalidad funcional y mejoría histológica). La proporción de pacientes que seroconvierten tras un año de lamivudina es igual a la descrita un año después de iniciar interferón, a igualdad de características basales (con ALT > 2 veces lo normal, 30%)⁵. La retirada del fármaco se acompañará de respuesta sostenida.

Además, puede considerarse eficacia parcial la obtención de ADN-VHB negativo y normalidad o mejoría funcional bajo el tratamiento, aunque no haya seroconversión. Prácticamente todos los sujetos tratados con lamivudina negativizan el ADN-VHB desde el primer mes y mejoran o normalizan la disfunción a partir del cuarto mes. Esta situación se mantiene en el primer año de tratamiento. La retirada del fármaco se acompaña siempre de recaída si el paciente no ha desarrollado anti-HBe. Por tanto, aun en aquellos pacientes que no seroconvierten al año, se ha logrado función hepática normal y negativización del ADN al menos un tiempo.

El principal *problema* con el uso de lamivudina es la aparición de mutantes YMMD refractarias al tratamiento y que ocasionan la reaparición de ADN-VHB y de la disfunción. Fuera de ese problema no causa efectos secundarios y es muy bien tolerada por niños y adultos. Al año de tratamiento se han detectado mutantes YMMD en el 19% de los pacientes y a los 2 años en el 40%. Pocos meses después de su detección por PCR comienza la disfunción y recaída de ADN-VHB por hibridación. Se debe sospechar su aparición, cuando tras la negativización del ADN, reaparece ADN-VHB positivo y elevación de transaminasas.

La duración óptima del tratamiento con lamivudina no se ha establecido todavía. En aquellos pacientes en los que se produce seroconversión anti-HBe, el tratamiento se suspende a los 3-6 meses de ésta. En los pacientes en los que tras un año de tratamiento no se ha conseguido,

la actitud no está definida. Actualmente se indica la retirada de lamivudina si existe reaparición de ADN-VHB y se recomienda una vigilancia estrecha posterior por la posibilidad de reagudización de la inflamación hepática al restablecerse la replicación del virus salvaje tras suspender el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lok ASF, MacMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:1225-41.
2. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;35:1522-7.
3. 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.
4. 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.
5. Jonas MM, Kelly DA, Mizerski J, Badía IB, Areias JA, Schwarz KB, et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002;346:1706-13.

ANEXO 1. Información a los padres

Se llama hepatitis crónica B a la infección e inflamación del hígado continuada por el virus B. Cada persona reacciona de una manera distinta y además esa manera de reaccionar va modificándose con el tiempo. Al principio hay poca respuesta defensiva contra el virus y los signos de inflamación del hígado son leves. Con el paso de los años la respuesta inmune se activa y va disminuyendo la cantidad de virus en sangre. Este proceso se acompaña de más alteraciones en el hígado. Al final todos consiguen dominar en parte la infección: el virus persiste en poca cantidad y los análisis del hígado son normales. Llegar a esa situación es bueno, aunque no es lo mismo que curar. La mayoría seguirán toda su vida albergando el virus y pueden transmitirlo a otros, pero el hígado funcionará bien. Alrededor del 25% pasan unos años con función del hígado normal, pero luego vuelve a haber inflamación y en el futuro pueden tener lesiones graves del hígado (cirrosis).

Las peculiaridades de respuesta de cada persona hacen que sea imposible predecir en cada caso las consecuencias de la hepatitis crónica B a lo largo de la vida. Teniendo en cuenta datos de todo el mundo como mínimo 15 de cada 100 desarrollan cirrosis o tumores malignos en el hígado. Por eso es tan importante hacer un control médico al menos cada 6 meses, evitar otros agentes nocivos para el hígado (alcohol, medicamentos no imprescindibles) y otros agentes de hepatitis (vacunando contra hepatitis A y evitando *piercing* o tatuajes). Son necesarias las medidas para prevenir la infección en otros. Deben vacunarse de hepatitis B todos los que conviven o tienen relación sexual con un portador.

El tratamiento actual de la hepatitis crónica B solamente tiene efectos de ayuda, no cura salvo en casos excepcionales. Aproximadamente 1 de cada 3 personas que son tratadas consiguen en un año llegar a la fase en la que el hígado tiene función normal y hay poco virus, comparado con 1 de cada 10 de los que no reciben tratamiento. Los tratamientos tienen efectos secundarios y debe seleccionarse la situación de cada paciente para que tengan eficacia que compense las molestias que producen. Lo ideal es esperar a que el nivel de virus en sangre no sea muy alto y las transaminasas sean más de 100 U/l. El tratamiento con interferón está aceptado en niños. El tratamiento con lamivudina es más reciente, se tolera mucho mejor, pero hay poca información sobre sus posibles efectos a largo plazo.