

Hepatitis B en Pediatría



A. Recio Linares, B. Martín Sacristán-Martín, N. Crespo Madrid

Unidad de Gastroenterología. Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. España.

PUNTOS CLAVE

- La hepatitis B (HB) es una de las infecciones virales más frecuentes en el mundo.
- En España existe actividad vacunadora desde principios de los noventa y en 2004 se establece la pauta 0-2-6.
- La forma de transmisión más frecuente es la vertical, durante el parto.
- El parto vaginal es seguro y la lactancia materna no debe contraindicarse salvo en situaciones muy concretas.
- El riesgo de infección aguda en el recién nacido hijo de madre portadora de hepatitis B habiendo recibido la vacuna y la gammaglobulina es inferior al 1%; y de este porcentaje, hasta un 90% pueden adquirir la infección crónica.
- El tratamiento se reserva para las fases inmunoactiva y de hepatitis crónica AgHBe negativo y se basa en el uso de interferón (IFN) y análogos de nucleótidos.

RESUMEN

La hepatitis B es una de las infecciones virales más frecuentes en el mundo.

Existe una vacuna segura y eficaz integrada en el programa de inmunización por la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde 1992. En España, se incorpora a todas las comunidades autónomas entre 1992 y 1996 y en el año 2004 se establece la pauta 0-2-6.

Solo los pacientes hemodializados, inmunodeprimidos, con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o expuestos al virus requieren control posvacunación.

La forma de transmisión más frecuente es la vertical, en el momento del parto. El parto vaginal es tan seguro como la cesárea y la lactancia materna no está contraindicada salvo que

la madre presente grietas en el pezón, tenga una carga viral elevada o el recién nacido no haya recibido la profilaxis adecuada: vacuna y gammaglobulina.

El riesgo de infección aguda en un recién nacido hijo de madre portadora de hepatitis B es inferior al 1% si recibe la vacuna y la gammaglobulina en las primeras 12 horas de vida.

La infección crónica, que viene definida por la persistencia del AgHBs más de seis meses, se adquiere en el 90% de los recién nacidos con infección aguda.

Se recomiendan controles serológicos en el lactante a los tres y los nueve meses de vida.

El tratamiento, dirigido a pacientes muy seleccionados, está indicado en las fases inmunoactiva o hepatitis crónica AgHBe negativa a partir del año de edad y los tratamientos que se emplean son el interferón alfa y los análogos de nucleótidos.

EPIDEMIOLOGÍA

La hepatitis B es una de las infecciones virales más frecuentes en todo el mundo. Unos 350 millones de individuos son portadores crónicos, principales responsables de la diseminación de la enfermedad.

Existe vacuna segura y eficaz contra el virus de la hepatitis B (VHB) desde principios de los años ochenta y en 1992 la OMS recomendó integrar la vacuna en los programas de inmunización, lo cual ha supuesto una reducción de la carga de la enfermedad, en el porcentaje de portadores y de morbimortalidad.

Sin embargo, factores como la transmisión vertical, la inmigración y la adopción mantienen la circulación del virus de la hepatitis B en el ámbito pediátrico¹.

España presenta una prevalencia intermedia de portadores que se sitúa entre el 2 y el 7%.

VACUNA FRENTE A LA HEPATITIS B

Es la medida preventiva más efectiva para evitar la transmisión de la hepatitis B.

En España, todas las comunidades autónomas incorporan la vacuna a sus calendarios entre 1992 y 1996. En 1995 se establecen tres dosis entre los 10 y los 14 años, así como en el recién nacido hijo de madre VHB positivo y grupos de riesgo. Ya en el año 2004 se establece la pauta 0-2-6 meses, aceptada actualmente.

La vacuna proporciona una excelente respuesta serológica en el 95% de los inmunizados un mes después de la tercera dosis (> 10 mUI/ml) y solo está contraindicada en caso de sensibilidad a alguno de sus componentes o reacción alérgica grave a dosis previas.

Los pacientes sin riesgo de hepatitis B no requieren controles posvacunación, la protección se mantiene a lo largo de los años a pesar de que los niveles de anticuerpos anti-HB sean indetectables. Sin embargo, si se recomienda en hemodializados, inmunodeprimidos, infectados por el VIH y pacientes expuestos al virus de la hepatitis B² (Figura 1).

ESTRUCTURA DEL VIRUS

El virus de la hepatitis B pertenece a la familia *Hepadnaviridae*. Contiene ADN de doble cadena circular. Se han descrito ocho genotipos, los más frecuentes en España son A2, D2 y D3.

Su mecanismo de acción y de daño hepático viene dado por dos mecanismos, citopático e inmunomediado. El aclaramiento viral está asociado a una respuesta policlonal específica de las células TCD4 y TCD8 a los epítomos de todas las proteínas del VHB.

VÍAS DE TRANSMISIÓN

Existen dos vías de transmisión principales: la vertical y la horizontal.

- **Transmisión vertical:** puede llevarse a cabo a través de la placenta durante la gestación, en el momento del parto o en el periodo posnatal (contacto íntimo con secreciones maternas). La forma más frecuente de transmisión es la que se produce durante el parto.
- **Transmisión horizontal:** por contacto íntimo con el portador; sexual, vía parenteral, secreciones.

El **riesgo de transmisión vertical**³ a pesar de vacuna y gammaglobulina varía en función de la carga viral materna:

- Madre en fase inmunoactiva (AgHBs y AgHBe positivos y alta carga viral): **1-5%**.
- Madre portadora crónica (AgHBs positivo y Ac antiHBe con baja carga viral): **< 1%**.

El **riesgo de cronicidad**³, por su parte, depende del momento en que se produzca la infección:

- Infección perinatal: se cronifican el **90%** de los casos de infección.
- Infección de uno a cinco años: se cronifican el **20-50%** de los casos de infección.
- Infección en edad adulta: se cronifican solo el **5%** de los casos de infección.

El modo de parto y si es apta o no la lactancia materna han sido siempre temas muy controvertidos. Según los últimos estudios, no existen diferencias estadísticamente significativas en la tasa de transmisión vertical en cuanto a la forma de parto, vaginal o por cesárea electiva. Por su parte, la lactancia materna no contribuye significativamente a la transmisión del virus de la hepatitis B en hijos de madre AgHBs positivo con baja carga viral y que han recibido vacuna y gammaglobulina, por lo que puede llevarse a cabo en ausencia de grietas o sangrado de pezón (grado de recomendación/evidencia: B2). La lactancia no puede recomendarse durante el tratamiento antiviral de la madre⁴.

MANEJO DEL RECIÉN NACIDO

En los hijos de madre AgHBs positivo, es obligatorio administrar la vacuna y la gammaglobulina en las primeras 12 horas de vida (en el caso de recién nacidos por debajo de 2 kg, se pondrá una dosis más en el primer mes o cuando haya superado los 2 kg, a parte de las correspondientes a los meses 0-2-6).

En caso de que se desconozca la serología materna, si el recién nacido pesa más de 2 kg se puede esperar a poner la gammaglobulina hasta siete días, a la espera de la serología materna; sin embargo, en recién nacidos de bajo peso (por debajo de 2 Kg), se recomienda administrar la gammaglobulina sin conocer la serología materna⁵ (Tabla 1).

INFECCIÓN AGUDA

Viene definida por la presencia del AgHBs en sangre. Este antígeno suele positivizarse entre las semanas uno y diez desde

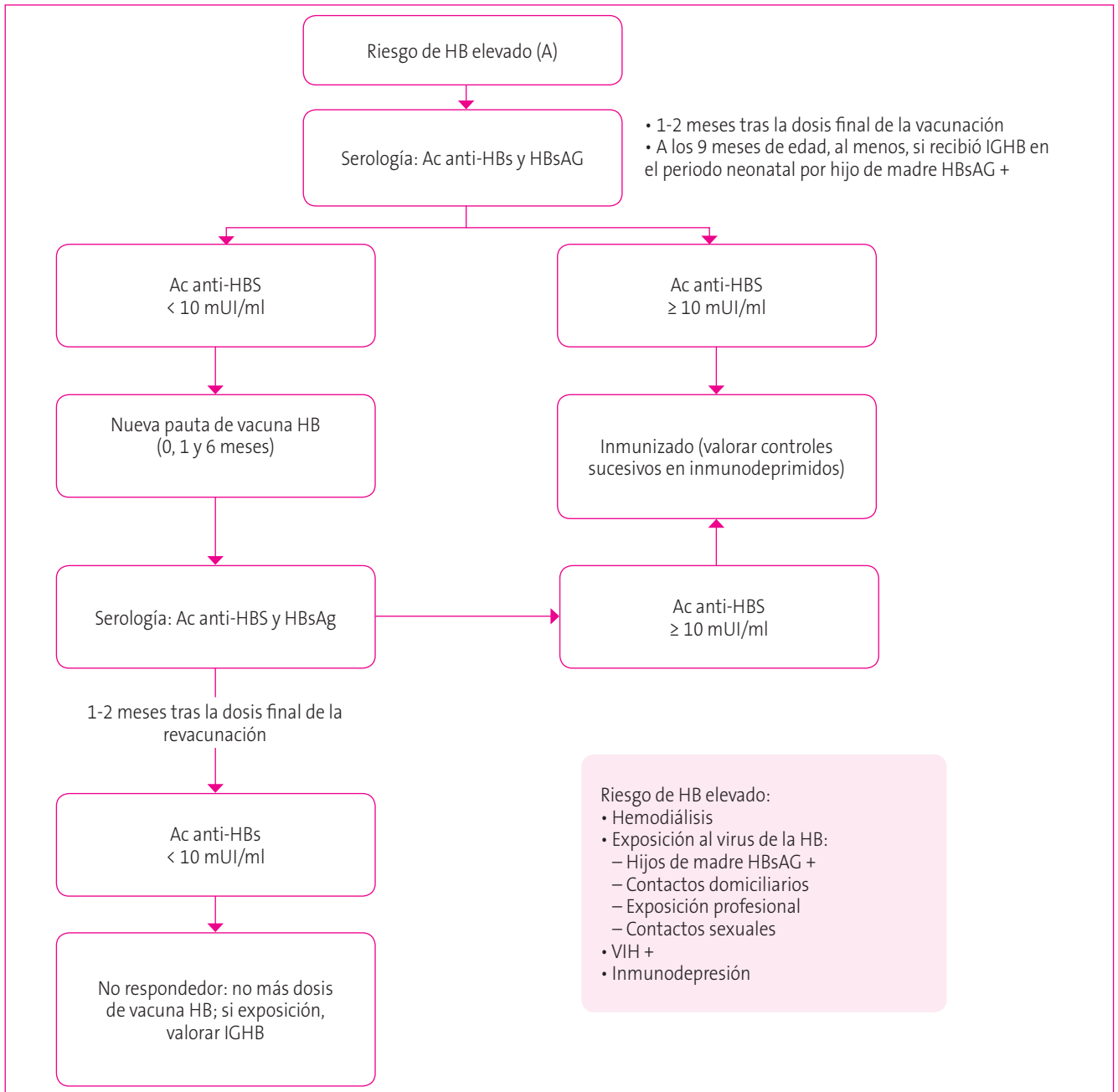


Figura 1. **Controles posvacunación**

el contacto (en la transmisión transplacentaria puede ser positivo al nacimiento mientras que en la transmisión durante el parto lo será a las pocas semanas de vida)⁶ (Figura 2).

La clínica se divide en cuatro fases:

- Periodo de incubación: de 14 a 180 días.
- Periodo inicial o preictérico: cuadro “pseudogripal” o síntomas digestivos. Exantema característico: Gianotti-Crosti.

- Periodo de estado o icterico: disminución progresiva de los síntomas prodrómicos (aunque suele persistir la astenia) y aparición de ictericia, coluria, acolia, hepatomegalia. En la mayoría, hepatitis anictérica.
- Periodo postictérico o de convalecencia: desaparición de los síntomas.

Seguimiento en hijos de madres AgHBs positivo e interpretación de los resultados:

Tabla 1. Manejo del recién nacido hijo de madre con hepatitis B o serología desconocida

	RN ≥ 2000 g	RN < 2000 g
Madre AgHBs positivo	Vacuna + inmunoglobulina HB en primeras 12 h. Pauta vacunal: 0-2-6 meses	Vacuna + inmunoglobulina HB en primeras 12 h. Pauta vacunal 0-1-2-6 meses.
Serología materna desconocida	Vacuna +/- inmunoglobulina HB en primeros 7 días (tras conocer serología materna. Pauta vacunal: 0-2-6 meses)	Vacuna + inmunoglobulina HB en primeras 12 h y sin conocer serología materna. Pauta vacunal 0-1-2-6 meses

- Interpretación de la serología al nacimiento:
 - IgG anti-HBc (de la madre).
 - AgHBs positivo o negativo: si es positivo indica infección del recién nacido, con mucha probabilidad transplacentaria; si es negativo no descarta infección, pues el AgHBs tarda en aparecer de una a diez semanas tras el contacto.
- Interpretación de la serología a los tres meses de vida:
 - IgG anti-HBc (de la madre).
 - Ac anti-HBs (vacuna).
- AgHBs positivo o negativo: si es positivo indica infección del recién nacido; si es negativo a los tres meses la infección es improbable pues es rara la aparición del AgHBs más allá de 12 semanas tras el contacto.
- Interpretación de la serología a los nueve meses de vida:
 - No infectado: IgG anti-HBc de la madre (puede haberlos perdido); Ac anti-HBs positivos por la vacunación; AgHBs negativo.
 - Infectado: IgM/IgG anti-HBc (del niño); Ac anti-HBs positivos; AgHBs positivo.

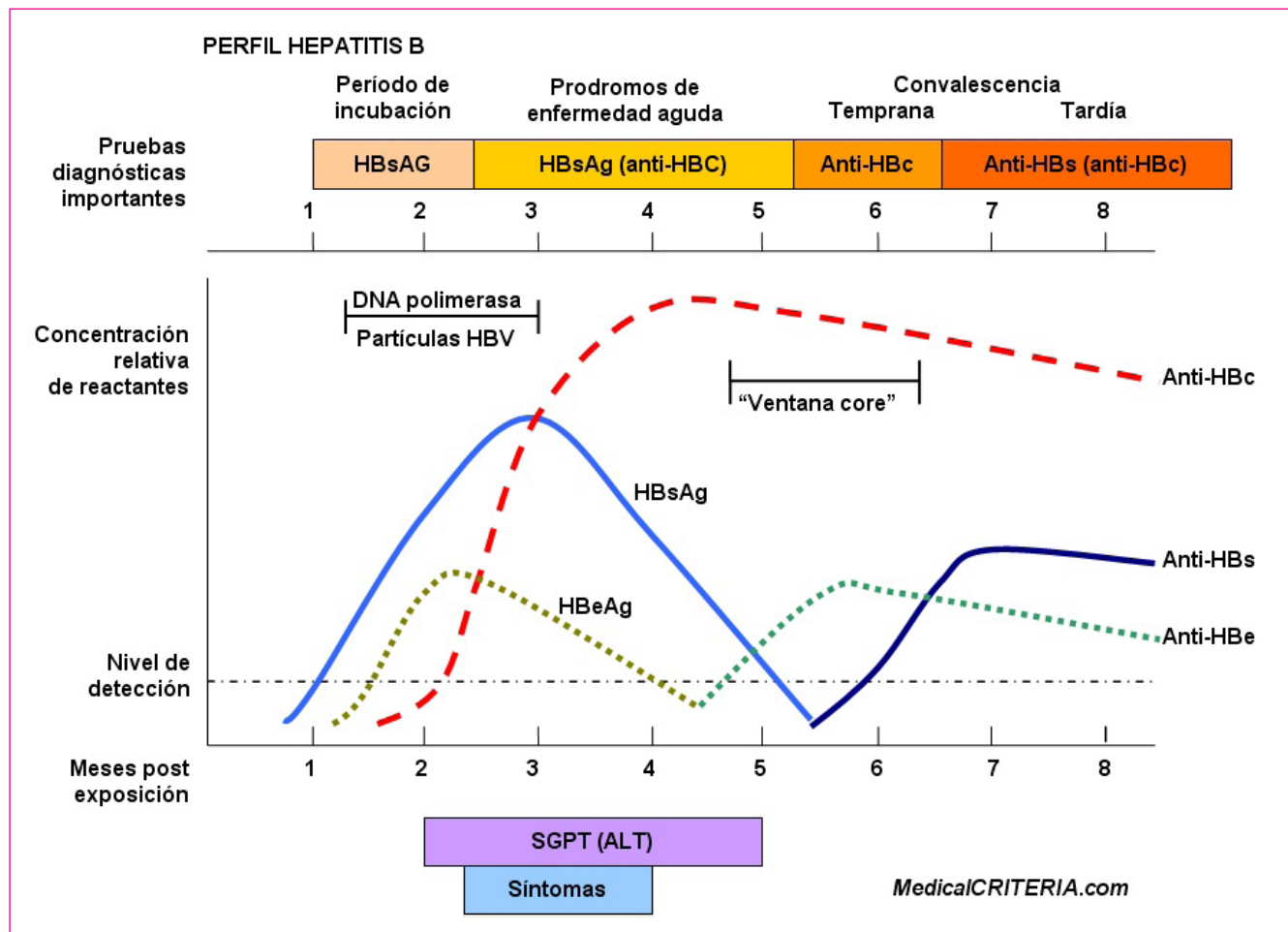


Figura 2. Historia natural de la hepatitis B

INFECCIÓN CRÓNICA

Viene definida por la **persistencia del AgHBs en suero** durante seis meses o más.

Existen cuatro fases sucesivas y bien diferenciadas:

- **Fase de inmunotolerancia:** AgHBs positivo; AgHBe positivo. En esta fase el sistema inmune no reacciona contra el virus y a pesar de que la carga viral es alta (> 20 000 UI/ml), no existe daño hepático y las transaminasas son normales.
- **Fase inmunoactiva:** AgHBs positivo; AgHBe positivo. En esta fase el sistema inmune sí reacciona contra el virus. Carga viral > 2000 UI/ml y daño hepático con elevación de transaminasas.
- **Fase de portador crónico:** AgHBs positivo, AgHBe negativo y AChBe positivo (se ha producido la seroconversión

del AgHBe). La carga viral es muy baja y las transaminasas normales.

- **Hepatitis crónica AgHBe negativa:** tras la seroconversión, se produce una mutación del virus que le permite escapar del sistema inmune. En esta fase la carga viral es muy alta (> 20 000 UI/ml) y existe daño hepático con elevación de transaminasas.

Las fases de replicación y daño hepático son, por tanto, la fase inmunoactiva y la hepatitis crónica AgHBe negativa.

El seguimiento de la hepatitis B crónica varía en función de la fase en la que se encuentre el paciente, así, en las fases de inmunotolerancia y de portador inactivo el seguimiento se puede hacer cada 6-12 meses, mientras que en las fases inmunoactiva y de hepatitis crónica AgHBe negativa, el seguimiento debe ser más estrecho, cada 3-6 meses⁷ (Figura 3).

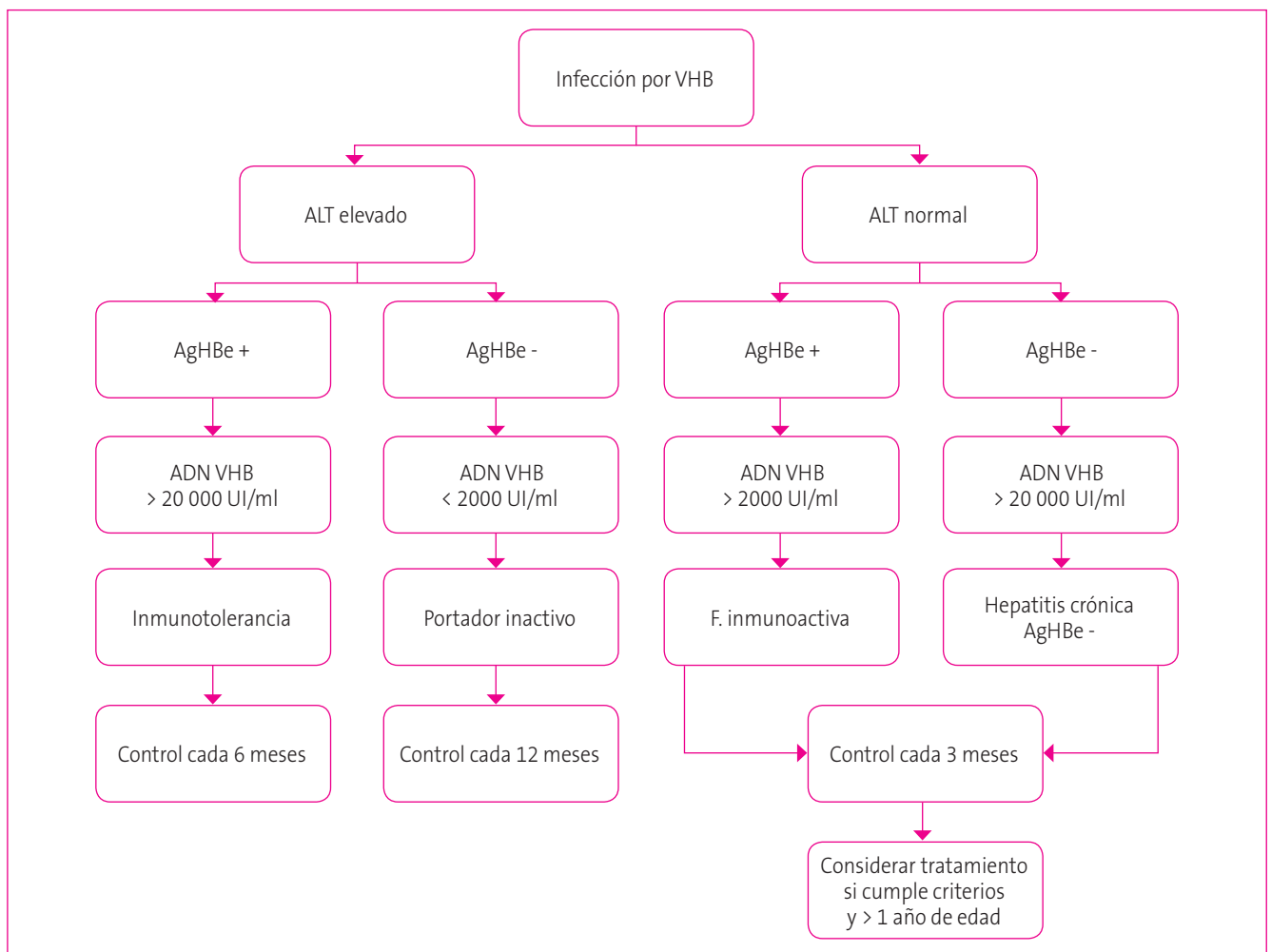


Figura 3. Fases de hepatitis B crónica y su seguimiento

TRATAMIENTO

El objetivo final del tratamiento es prevenir la progresión a cirrosis y carcinoma hepatocelular y se consigue mediante la seroconversión del AgHBe a AchBe, el aclaramiento del suero del ADN del VHB y la normalización de ALT, así como con la pérdida del AgHBs (curación).

El tratamiento está indicado en las fases inmunoactiva y hepatitis crónica AgHBe negativo si los niveles de ALT son superiores a 60 UI/l o 1,5 veces el límite superior de la normalidad, la carga viral es superior a 2000 UI/ml, y previa realización de una biopsia⁸.

Existen numerosos fármacos disponibles, todos aprobados por la FDA para su uso en niños, pero todavía no aprobados por la Agencia Española del Medicamento (EMA). Estos fármacos

son el IFN- α y los análogos de nucleótidos. Como primera elección en todos los grupos de edad se emplea el IFN- α . Si este tratamiento fracasa, en menores de 12 años está indicada la lamivudina, y en mayores de 12 y 16 años el tenofovir y entecavir respectivamente. Según algunas guías, podría emplearse como primera elección en niños menores de 12 años el IFN- α y en mayores de 12 y 16 años el tenofovir y entecavir. La realidad es que, en niños, debido a la baja incidencia de cirrosis y carcinoma hepatocelular, y a la lenta evolución de la enfermedad, se sopesa mucho el tratamiento. Los antivirales presentan muchos efectos adversos y se ha demostrado que las tasas de seroconversión a largo plazo (a cinco años) son similares en niños tratados y no tratados, por tanto, el tratamiento solo aceleraría la seroconversión y disminuiría el daño hepático que se produce hasta alcanzar este punto^{9,10}.

CUADERNO DEL PEDIATRA

- La hepatitis B es una de las infecciones virales más frecuentes en el mundo, y a pesar de la vacuna, factores como la inmigración, la transmisión vertical y la adopción mantienen la circulación del virus en el ámbito pediátrico.
- La forma más frecuente de infección es la transmisión vertical.
- La medida preventiva más eficaz en hijos de madre con hepatitis B es administrar la vacuna y la gammaglobulina en las primeras horas de vida.
- Adquieren infección crónica el 90% de los recién nacidos con infección perinatal.
- El tratamiento se reserva para casos seleccionados con el objetivo de evitar la progresión a cirrosis y carcinoma hepatocelular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Meireles LC, Marinho RT, Van Damme P. Three decades of hepatitis B control with vaccination. *World J Hepatol.* 2015;7:2127-32.
2. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Aristegui Fernández J, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Rauet MJ, García Sánchez N, et al. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP): recomendaciones 2016. *An Pediatr (Barc).* 2016;84:60e1-60e13.
3. Ma L, Alla NR, Li X, Mynbaev OA, Shi Z. Mother-to-child transmission of HBV: review of current clinical management and prevention strategies. *Rev Med Virol.* 2014;24:396-406.
4. Lee H, Lok AS. Hepatitis B and pregnancy. En: UpToDate [en línea] [consultado el 22/07/2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-and-pregnancy>
5. Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología del Hospital Vall d'Hebron. Prevención de la transmisión perinatal de la hepatitis B. En: Hospital Vall d'Hebron [en línea] [consultado el 22/07/2016]. Disponible en: <http://goo.gl/WpZb7Z>
6. Schillie S, Walker T, Veselsky S, Crowley S, Dusek C, Lazaroff J, et al. Outcomes of infants born to women infected with hepatitis B. *Pediatrics.* 2015;135:1141-7.
7. McMahon BJ. Two key components to address chronic hepatitis B in children: detection and prevention. *J Pediatr.* 2015;167:1186-7.
8. Hierro L, Fischler B. Treatment of Pediatric chronic viral hepatitis B and C. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2014;38:415-8.
9. Hepatitis B (chronic): diagnosis and management. En: NICE Guidelines [en línea] [consultado el 22/07/2016]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg165/resources/hepatitis-b-chronic-diagnosis-and-management-35109693447109>

10. Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, Socha P, Vajro P, Lacaille F, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines. Consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Hepatol*. 2013;59:814-29.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Jara P. Hepatitis virales agudas. Enfermedad hepática en el niño. Madrid: Tile Von Spain; 2014.
- Jara P. Hepatitis B crónica en los niños: historia natural y terapéutica. Enfermedad hepática en el niño. Madrid: Tile Von Spain; 2014.
- Davidson S. Management of chronic hepatitis B infection. *Arch Dis Child*. 2014;99:1037-1042.