

Epidemiología, evolución y respuesta a tratamiento con diferentes esquemas de la hepatitis B crónica en pacientes pediátricos

Autores Elena Pestana,^{1,4} María Gabriela Soriano,² Rafael Santiago,² María Teresa Artis,³ Maritza Serisawa,⁴ Karolina López,⁵ Dianora Navarro,⁵ Katuska Belandria,⁵ Reinaldo Pierre,⁶ Keira León.⁷

Afiliación Hospital San Juan de Dios,¹ Hospital Central de Valera,² Complejo Hospitalario Universitario Dr. Luis Razzetti, Anzoátegui,³ Fundación Zuliana del Hígado,⁴ Hospital Miguel Pérez Carreño,⁵ Clínica Razzetti Lara,⁶ Hospital Domingo Luciani.⁷ Caracas, Venezuela

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2011;65(4):305-309. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 0016-3503.

Autor correspondiente: Elena Pestana. Gastroenteróloga Pediatra. Hospital San Juan de Dios y Hospital Miguel Pérez Carreño, Caracas, Venezuela

Correo-e: peselena@hotmail.com

Fecha de Recepción: 15 de septiembre 2010 Fecha de Revisión: marzo 2011 Fecha de Aprobación: octubre 2011

Resumen

Introducción y Objetivo: La hepatitis B crónica constituye un problema de salud pública a nivel mundial y la población pediátrica no se encuentra excluida de este problema. El objetivo fue evaluar la epidemiología de esta patología en pacientes pediátricos en Venezuela y la respuesta de estos pacientes a las diferentes opciones terapéuticas que disponemos. **Pacientes y Métodos:** Se realizó estudio multicéntrico y retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes pediátricos con infección crónica por virus B que consultan a diferentes consultas de Gastroenterología Pediátrica en el país. **Resultados:** De 15537 pacientes pediátricos que acudieron a consultas de Gastroenterología pediátricas de diferentes centros hospitalarios encontramos 148 pacientes con hepatitis B crónica dado por persistencia Ags VHB positivo por más de 6 meses que representan el 1% de los pacientes evaluados. De los 148 pacientes 111 (75%) pertenecen al sexo masculino y 37(25%) al sexo femenino, en edades comprendidas desde 1 año hasta 18 años con promedio de 11,25 años y un tiempo de seguimiento comprendido de entre 3 meses y 14 años con un promedio de 4,45 años.

Se evaluaron las formas de transmisión para la adquisición de la infección crónica por VHB entre las que tenemos 65 pacientes (44%) habían tenido patologías oncológicas, 3(2%) patologías hematológicas, antecedentes intervenciones quirúrgicas 3 (2%), transmisión vertical 11 (7%), transmisión horizontal 4 (3%), insuficiencia renal crónica 2 (1,3%), cardiopatas 1 (0,7%) y se desconoce la causa en 59 (40%).

De los 148 pacientes 72 (49%) son portadores activos dado por Ags VHB positivo, Age VHB positivo y ADN VHB positivo.

De los 72 pacientes portadores activos 44 (61%) tenían aminotransferasas normales y 28 (39%) tenían aminotransferasas elevadas, 34(47%) tenían carga viral para VHB mayor de 20000 UI/ml y 38 (53%) carga viral entre 2000 a 20000 UI/ml.

De los 72 pacientes portadores activos se les realizó biopsia hepática a 55 pacientes de los cuales 52 tenían hallazgos de infección por VHB, 17 (31%) tenía fibrosis, 1 presentaba cirrosis y 3 (2% del total de pacientes) no tenían lesión por VHB los cuales constituyen el grupo de inmunotolerantes.

52 pacientes recibieron tratamiento 1 con Lamivudine con respuesta al mismo, 12 Interferon pegilado como terapia única 7 con respuesta, 20 con Lamivudine +IFNpeg 13 con respuesta, 3 con Entecavir 2 negativización de ADN VHB, 14 con Entecavir +IFN pegilado solo 3 han finalizado tratamiento con respuesta y 2 con Telbivudine con disminución carga viral de ADN VHB.

Conclusión: La infección crónica por VHB se encuentra más frecuentemente asociada a pacientes con patologías oncológicas. Solo el 2% de los pacientes con infección crónica por Virus B corresponden a pacientes inmunotolerantes.

Solo los pacientes que recibieron interferón pegilado bien sea solo o en combinación presentaron respuesta completa dada por seroconversión del antígeno e y negativización del ADN virus B.

Palabras clave: Hepatitis B, Pacientes pediátricos.

Summary

Introduction & Aims: Chronic hepatitis B represents a major public health problem world wide and pediatric population is not excluded from this reality. We aimed to assess the epidemiology of this disease in pediatric patients in Venezuela and the response of these patients to different treatment options available. **Patients and Methods:** A retrospective and multicenter study was conducted. We included all pediatric patients with chronic infection by virus B who were evaluated in different Pediatric Gastroenterology Units all over the the country. **Results:** Out of 15537 pediatric patients attending Pediatric Gastroenterology Units in different hospitals, 148 resulted with the diagnosis of chronic he-

patitis B given by a positive and persistent Ags HBV for more than 6 months. This represented 1% of all patients evaluated. Of all 148 patients, 111 (75%) were male and 37 (25%) female, aged from 1 year up to 18 years (average 11,25 years). The follow-up period ranged from 3 months to 14 years (average 4.45 years). Most frequent transmission of HBV infection was related to onchological pathologies in 65 patients (44%), hematologic diseases in 3 (2%), surgery 3 (2%), vertical transmission 11 (7%), horizontal transmission 4 (3%), chronic renal insufficiency 2 (1.3%), cardiopathy 1 (0.7%) and unknown cause in 59 (40%). 72 patients (49%) were considered active carriers with positives Ags HBV, Age HBV and HBV DNA. Out of these 72 patients, 44 (61%) had normal aminotransferases and 28 (39%) had high levels of aminotransferases, 34 (47%) had viral load over 20000 UI/ml and 38 (53%) viral load between 2000 and 20000 UI/ml. 55 patients underwent liver biopsy: 52 had findings of chronic HBV infection, 17 (31%) had fibrosis, 1 featured cirrhosis and 3 (2% of the total number of patients) had no liver injury by HBV. This was considered the group of immunotolerants. 52 patients were treated. 1 patient received Lamivudine with a positive response, 12 patients received monotherapy with Pegylated Interferon (7 patients responded), 20 were treated with Lamivudine + IFNpeg (13 patients responded), 3 with Entecavir (2 suppressed levels of HBV DNA), 14 received Entecavir + IFNpeg (only 3 patients have completed treatment with a positive response) and finally 2 were treated with Telbivudine and experienced a decrease in VHB viral load. **Conclusion:** Chronic HBV infection is more frequently associated to onchological pathologies. Only 2% of patients are immunotolerants. Only patients received interferon pegilated have a complete response.

Key Words: Hepatitis B, Pediatric Patients.

Introducción

La infección por el virus de hepatitis B y sus secuelas es uno de los mayores problemas de salud pública a nivel mundial y la población pediátrica no se encuentra exenra de esta problemática.¹ La historia natural de la infección por virus B es compleja y va depender de múltiples factores como edad de la infección, factores virales como el genotipo del VHB, mutaciones virales, niveles de replicación del virus, factores del huésped como sexo, edad, status inmunológico y factores exógenos tales como infecciones con otros virus hepatotrópicos.^{2,3}

El espectro clínico va desde las formas subclínicas hasta la hepatitis aguda sintomática menos y de portador inactivo de Ags de VHB y hepatitis crónica y cirrosis.

La hepatitis B es una infección viral que cuando es adquirida en la infancia tiene una gran probabilidad de evolucionar a una forma crónica.

Aproximadamente 15 a 40% de los pacientes que desarrollan infección crónica por VHB progresan a cirrosis y enfermedad hepática terminal.¹

En neonatos y niños la infección generalmente es subclínica y anictérica a diferencia de los adultos.

Hepatitis fulminante es rara 0,1 a 0,5% en niños, pero la co-infección aguda con otros virus como VHD y VHC incrementa el riesgo de hepatitis fulminante.

La edad de adquisición de la infección es el principal determi-

nante de cronicidad, mientras más joven se adquiere la infección más probabilidad de hacerse crónica la infección. Hasta un 90% de los niños de madres con Ags y Age de VHB positivo se convierten en portadores crónicos de la infección de VHB, comparado con 30% de los niños infectados entre 1 y 5 años y solamente 1 a 5% de los adultos persistentemente infectado después de una infección aguda.⁴

Datos clínicos indican que la infección adquirida en el periodo neonatal es caracterizada por una fase de inmunotolerancia prolongada con muy poco porcentaje de eliminación del Ags VHB espontánea. Mayoría de los portadores infectados al nacimiento o en los primeros años de vida presentan hepatitis B crónica con Age VHB positivo, ALT normales y mínimo daño hepático con seroconversión de 70 a 80% en un período de 1 a 20 años.⁵

Los daños histológicos en los niños con hepatitis B crónica generalmente son leve inflamación y fibrosis leve pero en algunas ocasiones pueden ser más severos. En un estudio reciente de 76 niños con Age VHB positivo y aminotransferasas elevadas al menos la mitad presentaba fibrosis de moderada a severa y fibrosis en puente y cirrosis en un 35%.⁶

El hepatocarcinoma es raro en niños excepto en aquellos con infecciones crónicas por virus B y enfermedades metabólicas como la tirosinemia. De hecho, antes de los programas de vacunación en Taiwán el riesgo de hepatocarcinoma en pacientes pediátricos infectados crónicamente por virus B era 15 a 35 veces mayor que en niños en USA.^{7,8}

De acuerdo a lo antes planteado los niños tratados de forma exitosa tendrán menos riesgo de desarrollar cirrosis o hepatocarcinoma y mejor calidad de vida en el futuro.

Diferentes opciones terapéuticas se han intentado para el tratamiento entre ellas el interferón alfa e inhibidores de ADN polimerasa como la lamivudine.

El interferón alfa ha sido utilizado en el tratamiento de niños con hepatitis B crónica desde hace 10 años, con tasas de respuesta (pérdida de Age VHB, ADN VHB) de 20 a 58% comparada con pacientes no tratados de 8 a 17%. Además se aprecia pérdida del Ags VHB en 10% de los pacientes tratados en comparación de 1% de los no tratados.⁹⁻¹³

La lamivudine ha sido otra opción de tratamiento en los pacientes pediátricos con tasas de respuesta de 23% en comparación con 13% de los controles y en niños con valores de aminotransferasas 2 veces por encima del valor normal la respuesta era hasta de un 35% y el desarrollo de resistencia por la aparición de mutaciones fue de un 19%.¹⁴

Terapias combinadas de interferón standard con lamivudine han sido reportadas sin evidencias que la respuesta sea mejor.¹⁵ Hoy en día disponemos de nuevas alternativas terapéuticas como el interferón pegilado aprobado para su uso en el tratamiento de Hepatitis B crónica y nuevos análogos de nucleós/tidos con entecavir, telbivudine que aunque no estén aprobado su uso en la población pediátrica constituye una nuevas opciones por su mayor capacidad de reducir o eliminar carga viral de VHB y menos niveles de resistencia.^{18,19,20}

Objetivo

El objetivo fue evaluar las características epidemiológicas, vías de transmisión, estadio de la infección crónica de esta patología en pacientes pediátricos en Venezuela y la respuesta de estos pacientes a las diferentes opciones terapéuticas que disponemos.

Pacientes y Métodos

Se realizó estudio multicéntrico y retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes pediátricos con infección crónica por virus B que consultan a diferentes consultas de Gastroenterología Pediátrica en el país. Se consideró infección crónica por VHB aquellos pacientes con Ags VHB positivo por más de 6 meses. A todos los pacientes se les realizó durante evaluación perfil hepático, Age VHB, Ac Age VHB, ADN VHB cuantificado. Se consideraron Portadores activos a los pacientes con Age y ADN VHB positivo y Ac Age VHB y Portadores inactivos aquellos que presentaban Ac Age VHB positivo, Age y ADN VHB negativos.

Se realizó biopsia hepática aquellos pacientes que se planteó posibilidad de recibir algún esquema de tratamiento. Se evaluaron la respuesta a los diferentes esquemas de tratamiento que se han utilizado como el uso de Lamivudine, Inteferón pegilado, combinación de Inteferón pegilado y lamivudine, entecavir, inteferón pegilado y entecavir, y telbivudine.

A dichos pacientes se les realizó controles cada 3 meses de perfil hepático y ecografía abdominal, controles de Ags VHB, Ac Age VHB, Age VHB, y ADN VHB cada 6 meses durante el tratamiento y cada 6 meses posterior al finalizar tratamiento. Análisis estadístico Se aplicaron estadísticas descriptivas como promedios.

Resultados

De 15.537 pacientes pediátricos que acudieron a consultas de Gastroenterología pediátricas de diferentes centros hospitalarios encontramos 148 pacientes con hepatitis B crónica dado por persistencia Ags VHB positivo por más de 6 meses que representan el 1% de los pacientes evaluados. De los 148 pacientes 111 (75%) pertenecen al sexo masculino y 37(25%) al sexo femenino, en edades comprendidas desde 1 año hasta 18 años con promedio de 11,25 años y un tiempo de seguimiento comprendido de entre 3 meses y 14 años con un promedio de 4,45 años.

Se evaluaron las formas de transmisión para la adquisición de la infección crónica por VHB entre las que tenemos 65 pacientes (44%) habían tenido patologías oncológicas, 3(2%) patologías hematológicas, antecedentes intervenciones quirúrgicas 3 (2%), transmisión vertical 11 (7%), transmisión horizontal 4 (3%), insuficiencia renal crónica 2 (1,3%), cardiopatas 1 (0,7%) y se desconoce la causa en 59 (40%).

De los 148 pacientes 72 (49%) son portadores activos dado por Ags VHB positivo, Age VHB positivo y ADN VHB positivo. De los 72 pacientes portadores activos 44 (61%) tenían aminotransferasas normales y 28 (39%) tenían aminotransferasas elevadas.

34(47%) tenían carga viral para VHB mayor de 20000 UI/ml y 38 (53%) carga viral entre 2000 a 20000 UI/ml. El 100% de los pacientes pediátricos con infección crónica de VHB portadores activos son Age positivo.

De los 72 pacientes portadores activos se les realizó biopsia hepática a 55 pacientes de los cuales 52 tenían hallazgos de infección por VHB, 17 (31%) tenía fibrosis, 1 presentaba cirrosis y 3 (2% del total de pacientes) no tenían lesión por VHB los cuales constituyen el grupo de inmunotolerantes. No tuvimos ningún paciente con hepatocarcinoma.

52 pacientes recibieron tratamiento 1 con Lamivudine con respuesta al mismo, 12 Interferon pegilado como terapia única 7

con respuesta, 20 con Lamivudine + IFNpeg 13 con respuesta, 3 con Entecavir 2 negativización de ADN VHB, 14 con Entecavir + IFN pegilado solo 3 han finalizado tratamiento con respuesta y 2 con Telbivudine con disminución carga viral de ADN VHB.

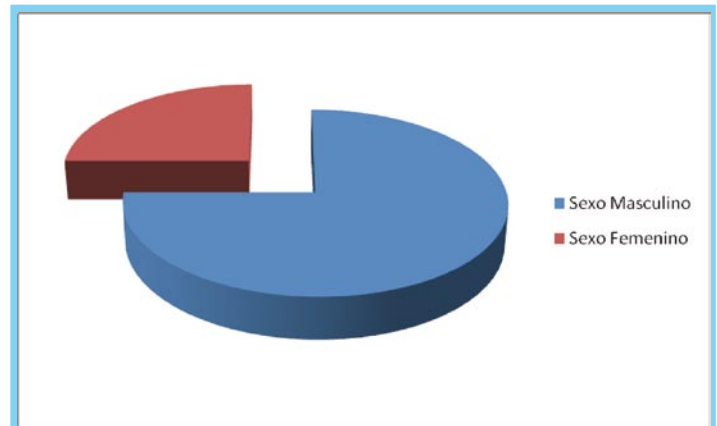


Figura 1 Distribución por sexo pacientes con infección crónica VHB

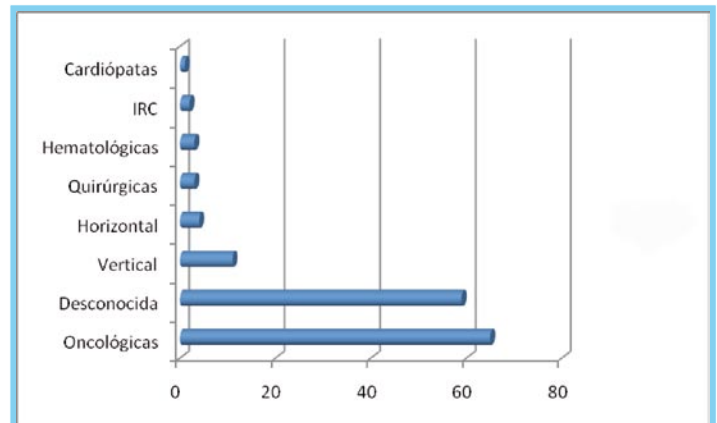


Figura 2 Formas de transmisión para la adquisición de la infección crónica por VHB

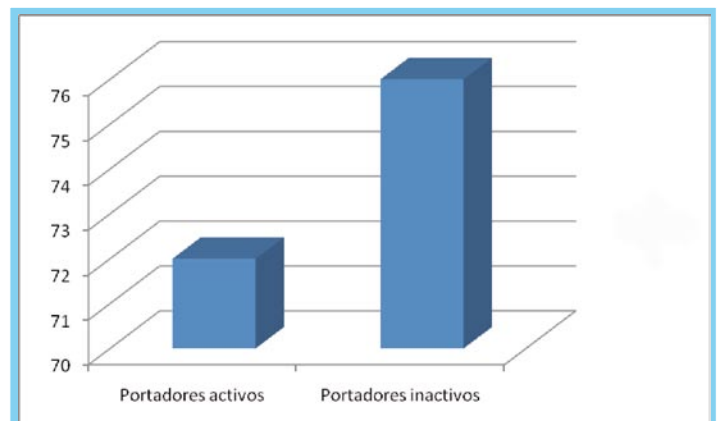


Figura 3 Distribución de acuerdo al estado serológico

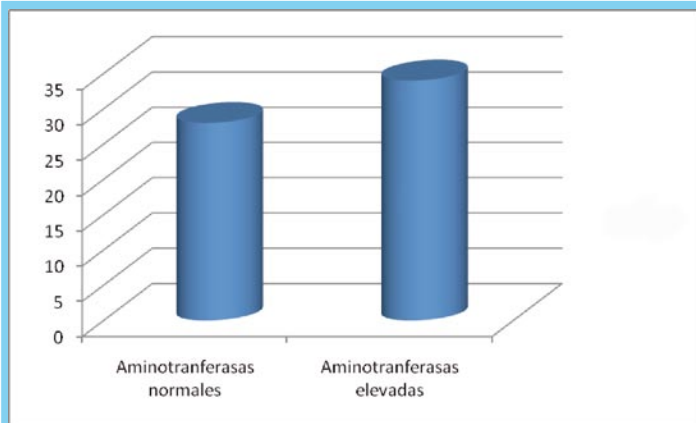


Figura 4 Valores Aminotransferasas de los Pacientes Portadores Activos

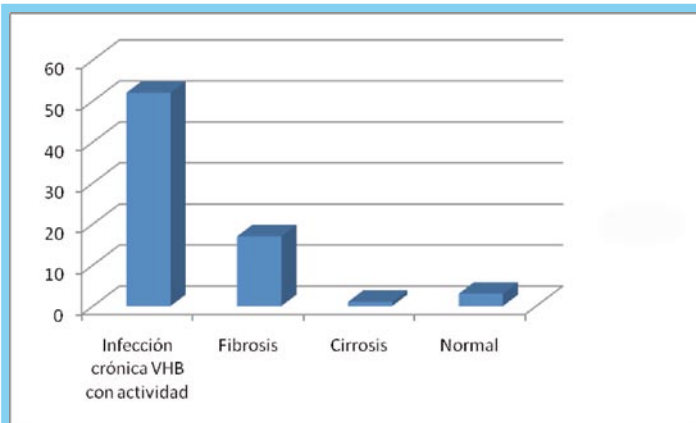


Figura 5 Hallazgos Histológicos de pacientes Portadores Activos

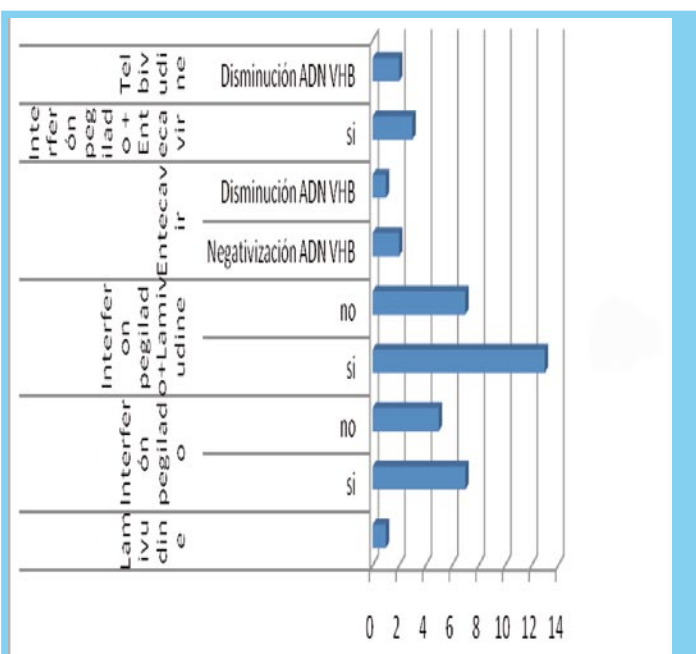


Figura 6 Distribución de acuerdo al esquema de tratamiento y respuesta

Discusión

La hepatitis B crónica constituye una patología poco frecuente en la consulta de gastroenterología pediátrica de los diversos centros que participaron en el estudio constituyendo el 1% de todas las consultas, lo cual no le resta importancia a una patología que se considera un problema de salud pública a nivel mundial.

Desde el punto de vista de la forma de adquisición de la infección crónica podemos observar que el mayor porcentaje de pacientes corresponden a los pacientes con patologías oncológicas a pesar que el 100% de los pacientes habían recibido esquema de inmunización completa para la hepatitis B, lo cual nos lleva a reflexionar que en dichos pacientes se deben realizar determinaciones de los títulos de Ac Ags VHB y verificar que posean niveles de Ac protectores y el seguimiento de los mismos durante el tiempo que reciban quimioterapia, ya que durante el curso de la quimioterapia se observa disminución de los títulos que puedan llegar a niveles no protectores y los hacen susceptibles a presentar infección crónica de VHB. Se debería considerar el uso de inmunoglobulina específica VHB en aquellos pacientes que no tengan niveles de Ac protectores.

El 48% (72) de los pacientes son portadores activos que son el grupo de pacientes susceptibles a tratamiento, de los cuales 61% presentaban aminotransferasas normales que pudieran considerarse pacientes inmunotolerantes, a los que se les realizó biopsia hepática demostrándose infección crónica de VHB con actividad por lo cual nos planteamos que debemos tomar en cuenta hechos que ya se conocen para Hepatitis C crónica que el valor de las aminotransferasas probablemente no se correlaciona con la lesión histológica y estos pacientes deben ser considerados para tratamiento.

El 47% de los pacientes portadores activos presentaron altas cargas virales para VHB, lo cual está asociado a mayor riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma pero menor respuesta a tratamiento y de allí la importancia de utilizar esquemas de tratamiento combinados que nos permitan bajar la carga viral de forma rápida y lograr seroconversión del Age VHB y negativización del ADN VHB.

Ninguna de las drogas disponibles bien sea el interferón pegilado o los análogos de nucleósidos constituyen una terapéutica ideal y de allí los múltiples esquemas utilizados con el fin de lograr el objetivo final que es la seroconversión a Ac Age y disminuir el riesgo de desarrollo de cirrosis y hepatocarcinoma a largo plazo, pero de acuerdo a los resultados la mejor opción terapéutica es la combinación de análogo nucleosídico e interferón pegilado.

Conclusión

La infección crónica por VHB se encuentra más frecuentemente asociada a pacientes con patologías oncológicas.

Solo el 2% de los pacientes con infección crónica por Virus B corresponden a pacientes inmunotolerantes.

Solo los pacientes que recibieron interferón pegilado bien sea solo o en combinación presentaron respuesta completa dada por seroconversión del antígeno e y negativización del ADN virus B.

Clasificación

Título: Epidemiología, evolución y respuesta a tratamiento con

diferentes esquemas de la hepatitis B crónica en pacientes pediátricos.

Área: Hepatología.

Tipo: Clínico.

Tema: Hepatitis B.

Patrocinio: Este Trabajo no ha sido patrocinado por ningún ente gubernamental o comercial.

Referencias Bibliográficas

1. Maddrey WC. Hepatitis B: an important public health issue. *J Med Virol* 2000;61:362-366.
2. Lok AS, Heathcote EJ, et al. Management of hepatitis B: 2000-summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001;120:1828-1853.
3. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:1225-1241.
4. Chang MH. Natural history of hepatitis B infection in children. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:E11-E19.
5. Bortolotti F, Jara P, Crivellaro C. Outcome of chronic hepatitis B in Caucasian children during a 20 year observation period. *J Hepatol* 1998;29:184-90.
6. Godra A, Jonas MM, Perez Atayde AR. Histopathology of the liver in children with chronic hepatitis B. *Mod Pathol* 2005;18:346.
7. Chang MH, Chen CJ. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med* 1997;336:1906-7.
8. Young JJ, Ries L, et al. Cancer incidence, survival, and mortality for children younger than age 15 years. *Cancer* 1986;58:598-602.
9. Ruiz-Moreno M, Rua MJ, Molina J. Prospective, randomized trial of interferon-alpha in children with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1991;13:1035-9.
10. Etienne Marc Sokal, Hari S Conjeevaram, Eve Roberts et al. Interferon alfa therapy for chronic Hepatitis B in children: A multinational randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1998;114:988-995.
11. Jara Paloma, Bortolotti Flavia. Inteferon alfa treatment of chronic hepatitis B in childhood: A consensus advice based on experience in European children. *J PGN* 1999;29:163-170.
12. F Bortolotti, P Jara, C Barbera, C Crivellaro, G Mieli Vergani. Long term effect of alpha interferon in children with chronic hepatitis B. *Gut* 2000;46:715-718.
13. Bortolotti Flavia. Treatment of chronic hepatitis B in children. *J Hepatology* 2003;39S:200-205.
14. Jonas MM, Kelly DA et al Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002;346:1706-13.
15. Dikici B, Bosnak M et al. Lamivudine an interferon alpha combination treatment of childhood patients with chronic hepatitis B infection. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:988-92.
16. Selimoglu MA, Aydogdu S. Alpha interferon and lamivudine combination therapy for chronic hepatitis B in children. *Pediatr Int* 2002;44:404-8.
17. Elisofon SA, Jonas M. Hepatitis B and c in children: Current treatment and future strategies. *Clin Liver Dis* 2006;10:133-148.
18. Shah U, Kelly D, Chang MH, Fujisawa T, Heller S, González-Peralta RP, Jara P, Mieli-Vergani G, Mohan N, Murray KF Management of chronic hepatitis B in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009 Apr; 48:399-404.
19. Anna SF. Lok and Brian J. McMahon Chronic Hepatitis B: Update 2009.
20. Kurbegov AC, Sokol RJ. Hepatitis B therapy in children. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;3:39-49.



SÍGUENOS!



@sovegastro



Sociedad Venezolana de
Gastroenterología

o visítanos en nuestro portal Web
www.sovegastro.com

**Envíanos tus sugerencias y entérate
de nuestras más recientes actividades!**

Inscríbete en la Sociedad Venezolana de
Gastroenterología y goza de
innumerables beneficios:

- * Recibe nuestros ejemplares educativos e informativos: GEN, Notigen y Notigen Digital
- * Participa en las actividades de las secciones y los capítulos
- * Inscríbete en el Fondo de Previsión Social
- * Participa gratis o con descuento en nuestros congresos anuales.

Entre otros, que te mantendrán
al día con las últimas tendencias.