

Hepatitis B: en busca de una respuesta de País Hepatitis B in search of a country's response

Dra. Karen Erazo* Dra. Ruth Banegas** Dra. Issis Álvarez*** *Pediatra de la Clínica de Atención Integral Hospital Dr. Mario Catarino Rivas. San Pedro Sula. Honduras

** Pediatra Gastroenteróloga Hospital Dr. Mario Catarino Rivas

*** Médico Residente del 3 año Postgrado de Pediatría UNAH-VS-HNMCR-HRNIHSS-HLMV
Correspondencia: karenerazo@yahoo.com

La Hepatitis B es una de las enfermedades infecciosas más difundidas a nivel mundial, se calcula que en el mundo el 5% de la población está infectada, lo que supone unos 450 millones de personas. Estas personas infectadas son los llamados portadores crónicos. Por otra parte, cada año mueren en el mundo entre 1 y 2 millones de individuos como consecuencia de la Hepatitis B.

En las áreas de baja endemia menos del 2% de la población son portadores del virus de hepatitis B (VHB), es decir presentan el llamado antígeno Australia o lo que es lo mismo son HBs Ag (+). Endemia Intermedia se considera entre el 2% y el 7% de la población con HBs Ag (+), mientras que en las zonas de endemia elevada es del 8% al 20%.

Según la estima de la Organización Mundial de la Salud (OMS) la tasa de hepatitis B crónica en Honduras es intermedia, o sea, se encuentra comprendida entre el 2% y 7% del total de la población. Pero se trata de una estima aproximada, fruto de una comparación con datos de áreas geográfica similares.

La infección en niños es más común en regiones de endemia intermedia que en las de endemia reducida, pero los ataques son leves y con menos frecuencia causa las molestias que presenta el paciente adulto,

sin embargo, tienen más probabilidad de convertirse en portadores y corren mayor riesgo 15-40 veces mayor de desarrollar cirrosis o cáncer hepático. Se estima que, sin tratamiento, de la mitad a dos tercios de los niños infectados erradicarán el antígeno " e " de la hepatitis B (HBe Ag) durante la niñez y reducirán la cantidad de virus que circula en sus cuerpos. Sin embargo, en algunos niños el virus se multiplica rápidamente y causa un gran daño hepático cuando el sistema inmunológico ataca las células hepáticas infectadas y estos son los niños que necesitan intervención médica inmediata con el pequeño arsenal de medicamentos del que se dispone actualmente.

La primera pregunta que muchos padres hacen al recibir la noticia de que su niño tiene Hepatitis B crónica, es ¿qué opciones de tratamiento y monitoreo hay para evitar o hacer más lento el avance de la enfermedad hepática? Es esta una situación que diario enfrentamos los pediatras del Hospital Nacional Dr. Mario Catarino Rivas (HNMCR) en sus diferentes servicios, consulta externa de Gastroenterología Pediátrica, Clínica de Atención Integral - CAÍ -, servicio de Hemato - Oncología quienes dan atención a niños y niñas con Hepatitis B; sin embargo la calidad de esta atención se vuelve deficiente cuando no se cuenta con los exámenes necesarios para el monitoreo ni con las opciones de tratamiento ya establecidas.

Conocemos 4 formas fundamentales de transmisión del VHB: Transmisión vertical o perinatal, transmisión horizontal, transmisión parenteral y la transmisión sexual. En cuanto a la primera forma de transmisión la vertical no hay estudios recientes que nos indiquen la prevalencia de VHB en embarazadas en nuestro país, el tamizaje de esta infección en este grupo de la población sigue siendo deficiente, contándose en los centros hospitalarios solo con la detección del Antígeno de superficie para VHB y no con la detección del HBe Ag.

En el 2010, siete personas mayores de 15 años fueron detectadas con VHB en el Hospital Mario Catarino Rivas, ninguna mujer embarazada con VHB fue detectada y ningún recién nacido. Actualmente en este centro hospitalario no se cuenta con Inmu-noglobulina para ser aplicada en las primeras 12 horas de vida de un niño cuya madre sea portadora del VHB, tal como lo recomiendan la mayoría de normas internacionales, solo se dispone de la vacuna.

Un total de 20 niños y niñas crónicamente infectados con el virus de hepatitis B son atendidos en el HNMCR, el 80% en edades de 12-18 años, siendo su vía de transmisión más frecuente la parenteral (90%), esto corresponde a la necesidad que han tenido de ser transfundidos por su condición de base en su mayoría Leucemia Linfocítica Aguda (75%), los cuales actualmente están en etapa de remisión. Su diagnóstico se ha realizado por la presencia en ellos del Ag superficie positivo para VHB, que es el primer marcador que aparece en el plasma del sujeto infectado por este virus, persiste durante la fase aguda (4-14 semanas) y su presencia después de 6 meses significa infección crónica, siendo este el caso en los 20 pacientes.

En cuanto al tratamiento, no existe, por el momento, un tratamiento específico ni eficaz en la forma aguda de la enfermedad, por lo que solo está indicado un tratamiento de apoyo, en la etapa crónica en niños aun no existe un consenso establecido, teóricamente antes de plantearse cualquier opción terapéutica el paciente debería tener una evaluación clara de sus enzimas hepáticas, una carga viral de base y los marcadores serológicos para VHB.

La posibilidad de realizar otros marcadores serológicos ha sido nula en nuestro medio y solo el 35% de estos niños en control de esta cohorte tienen un solo resultado de Carga viral (CV) realizada por gestiones ajenas a la Secretaría de Salud. No se realizan CV para VHB en Honduras. El monitoreo de las enzimas hepáticas se vuelve dependiente de la presencia o no de reactivos para su realización en los centros hospitalarios, idealmente estarían indicados cada 3-6 meses. La mejor herramienta de evaluación del aspecto histológico hepático es sin duda la biopsia hepática, no es considerada mandatoria en el tratamiento pero puede ser recomendada para estimar el grado de necrosis inflamatoria y el estadio de fibrosis, además de excluir otras etiologías. Solo el 15% de los niños en control se ha realizado este procedimiento confirmándose el diagnóstico de Hepatitis crónica activa; en ninguno de ellos se ha reportado cirrosis.

La decisión de tratar y el tipo de tratamiento seleccionado requiere la consideración de HBeAg Positivo, elevación de la carga viral, el grado de necrosis inflamatoria, la fibrosis presente, y la actividad inmunológica reflejada por la elevación de la enzima hepática ALT. El fin del tratamiento es usualmente definido por la respuesta virológica medida por la ausencia de HBeAg y una CV indetectable.

Siete drogas antivirales son aprobadas para Hepatitis B en adultos, solo 4 en niños, menores de 18 años.

El interferón sintético o "convencional" ha sido la droga más estudiada para tratamientos de infección de Hepatitis B crónica en niños y adultos, se ha utilizado en niños mayores de 1 año de edad con un notable daño hepático, actúa mejor y ayuda a los niños a erradicar el HBeAg y a reducir la cantidad del virus de la hepatitis B (VHB ADN) que circula en su torrente sanguíneo si los niños tienen altos niveles de ALT que indican que el sistema inmunológico ha notado el virus y se ha lanzado al ataque acompañado de una CV moderadamente baja. El interferón Pegilado esta aprobado solo para mayores de 18 años por la FDA sin embargo su uso en adultos y la experiencia con VHC ha tenido resultados favorables. Solo 3 de los niños en control han recibido interferón con mala respuesta al mismo, persistencia del Ag de superficie y CV elevadas.

En el año 2000, la FDA aprobó la lamivudina, para niños infectados con Hepatitis B.

Administrada en forma de tableta o de solución oral, lamivudina inhibe la polimerasa del VHB, la enzima viral que ayuda a multiplicar el virus. Cuando se reduce la cantidad de virus en el hígado, también se reduce el daño y la inflamación hepática. Los estudios publicados en el New England Journal of Medicine mostraron que el 23 por ciento de los niños tratados con lamivudina respondieron y al cabo de un año perdieron los HBeAg y tienen niveles de VHB ADN indetectables, comparados con un índice de seroconversión de sólo un 13 por ciento en

niños no tratados. Gracias a ser uno de los antirretrovirales usado en la primera línea con los pacientes con VIH, se dispone del mismo en los centros donde hay atención integral, el 100% de los niños en control en nuestro hospital lo han recibido.

Pero, la lamivudina presenta algunas desventajas notorias: aparentemente los niveles de ALT y el volumen de los virus (ADN del VHB) en el torrente sanguíneo solamente disminuyen cuando se toma lamivudina. Con frecuencia, cuando los pacientes dejan de tomar lamivudina, sus niveles de ALT y ADN del VHB vuelven a aumentar. Básicamente, la lamivudina funciona pero habitualmente se pierden todos los avances cuando finaliza el tratamiento.

El otro problema radica en la duración del tratamiento, pues algunos estudios recomiendan mantenerlo durante 36 meses con o sin seroconversión, otros sugieren la necesidad de mantenerlo 1 año con recomendaciones de continuar el tratamiento por 6 meses después de HBeAg seroconversión, pero no hay disponibilidad de realizar este marcador serológico en los hospitales públicos del país. Y por último la facilidad de resistencias por el hecho de administrarse como monoterapia.

Mientras que aparentemente la combinación del interferón con lamivudina es más eficaz en la producción sostenida de la seroconversión de HBeAg, el índice de éxito no es notable y los investigadores están buscando tipos de interferón y agentes antivirales más eficaces con que vencer el virus. Dos de nuestros pacientes ha usado la combinación sin buenos resultados.

Otros medicamentos han sido usados, tal es el caso de el adenofovir efectivo por su baja resistencia viral pero con baja potencia, para niños mayores de 12 años, entecavir que ha demostrado mayor eficacia comparado con la lamivudina en la reducción de los niveles de ADN del VHB en pacientes con o sin HBeAg. Ninguno de los dos disponible en el país.

Otro es el Tenofovir un análogo de nucleótidos similar al adenofovir, aprobado su uso en mayores de 12 años, disponible en nuestro país, el 25% de los pacientes en control lo están tomando en este momento, uno de ellos en combinación con la lamivudina.

En resumen ninguno de nuestros pacientes con las opciones terapéuticas brindadas ha logrado el control de esta enfermedad, así pues, es imposible para los médicos tratantes la toma de decisiones oportunas en estos pacientes si no se cuentan con los exámenes para el diagnóstico y monitoreo. Es urgente que se tomen medidas al respecto como una respuesta de país ante esta enfermedad, y que se les ofrezca una atención de calidad que haga valer sus derechos.

Bibliografía

1. Emmet b. keeffe, et al .A Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: 2008 Update. Clinical gastroenterology and hepatology. 2008;6:1315-1341
2. Hanh Vo Thi Diem, Annick Bourgois, Patrick Bontems. Chronic Hepatitis B Infection: Long Term Comparison of Children Receiving Interferon Alpha and Untreated Controls. JOBNAME: gas 40#2 2005 PAGE: 2 OUTPUT: Sat January 2005;15:29-43
3. Chronic Hepatitis Working Group: Karen F. Murray, Uzma Shah, Neelam Mohán, Chronic Hepatitis. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2008 ; 47:225-233
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. Journal of Hepatology 2009; 50: 227-242.
5. Anna S. F. Lok¹ and Brian J. McMahon². Chronic Hepatitis B. HEPATOLOGY, February 2007;507-538
6. Uzma Shah, Deirdre Kelly, Mei-Hwei Chang, Tomoo Fujisawa, Solange Heller, Management of Chronic Hepatitis B in Children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 48:399-404
7. Maureen M. Joñas. Treatment of Chronic Hepatitis B in Children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006 ; 43, Suppl. 1
8. Jules L. Dienstag MD. Hepatitis B virus Infection. The Journal of medicine 2008; 359: 1486-1500.
9. Warren P. Bishop, M.D Joel R. Rosh, Steven N. Lichtman M.D, Jonathan E. Teitelbaum. To Treat or Not to Treat: That Is the Question. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004 ;39: 103-104
10. Naspghan W P. Bishop, M.D, Steven N. Lichtman M.D, Joel R. Rosh, M.D. Recent Studies of Adefovir Dipivoxil for Hepatitis B. J Pediatr Gastroenterol Nutr Marzo 2003; 37: 323-324