

Hepatitis per virus B i C en la infància (I): hepatitis B

Javier Martín de Carpi, Esperanza Castejón, Vicente Varea

Secció de Gastroenterologia, Hepatologia i Nutrició Pediàtrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Objectius formatius

1. Conèixer els factors epidemiològics de les hepatitis víriques B i C i els canvis en la incidència al nostre medi els darrers anys.
2. Conèixer-ne les principals vies de transmissió i les mesures eficaces per prevenir-les.
3. Saber interpretar les dades serològiques i el significat de l'evolució que fan al llarg del desenvolupament de la malaltia.
4. Conèixer els diferents patrons evolutius en el curs natural de totes dues malalties.
5. Conèixer els possibles tractaments de les hepatitis B i C, i la situació idònia per iniciar-los.
6. Establir un pla de seguiment adequat per als pacients pediàtrics afectats d'hepatitis crònica B i C.

El virus

El virus de l'hepatitis B és un virus DNA que pertany a la família dels hepadnavirus, de forma esfèrica i d'uns 42 nm de diàmetre en la forma de virió intacte. El seu embolcall extern lipoproteic constitueix l'antigen de superfície (AgHBs), mentre que la nucleocàpsida o core està formada per l'antigen del core (AgHBc). Dins d'aquest core es localitza el genoma del virus (DNA de doble cadena), la DNA polimerasa i l'antigen e (AgHBe), derivat de la regió *precore* del gen de l'AgHBc. S'ha clonat el genoma del virus de l'hepatitis B, d'unes 3.2 kb de longitud, i que consta de quatre gens; tres d'aquests gens codifiquen grups específics de proteïnes (AgHBs, AgHBc i DNA polimerasa) i un quart gen interfereix en la transcripció del material genètic de l'hoste, cosa que sembla donar-li un paper important en l'oncogènesi.

Correspondència:

Javier Martín de Carpi

Secció de Gastroenterologia, Hepatologia i Nutrició
Pediàtrica. Hospital Sant Joan de Déu

Pg. Sant Joan de Déu, 2. 08950 Esplugues de Llobregat

Treball rebut: 28-04-2004. Treball acceptat: 03-05-2004.

Martín de Carpi J, Castejón E, Varea V.
Hepatitis per virus B i C en la infància (I): hepatitis B.
Pediatr Catalana 2004; 64: 132-138.

El virus de l'hepatitis B es classifica en set genotips més grans (A-G), de distribució geogràfica diferent. Alguns estudis suggereixen que el genotip influeix en la seroconversió espontània de l'AgHBe, en la progressió de la malaltia i fins i tot en la resposta al tractament amb interferó. Totes aquestes diferències es recullen a la Taula I.

TAULA I

Significació clínica de genotips VHB

Distribució geogràfica

- A - Nordoest d'Europa, Amèrica del Nord
- B - Sudest asiàtic
- C - Extrem Orient
- D - Àrea mediterrània, Índia, Orient Mitjà

Seroconversió AgHBe espontània

- Genotip B, més precoç que el C

Activitat inflamatòria i risc de progressió a cirrosi

- C més gran que B

Resposta a Interferón alfa

- A millor que D
- B millor que C

Malgrat que el virus de l'hepatitis B presenta un tropisme important pels hepatòcits, no és directament citopàtic. La resposta immune enfront dels hepatòcits infectats, en la qual sembla que els limfòcits T citotòxics tenen un paper preponderat, serà la que determinarà la persistència de la lesió o la recuperació. Sembla que hi ha diferents mecanismes implicats en aquesta acció immune; els limfòcits T citotòxics són capaços de destruir els hepatòcits infectats, però també aconsegueixen inhibir la replicació del virus respectant la integritat de la cèl·lula hoste.

Es coneixen diferents mutacions del VHB, si bé no està clara la transcendència de moltes d'elles. La més estudiada és la mutació *precore*, per la qual el virus perd la capacitat de sintetitzar AgHBe. Consisteix en una substitució puntual (guanina per adenina) en la posició 1896 d'aquesta regió del genoma. Aquesta situació s'acompanya de la presència d'un nivell alt de virèmia sense que s'objectivi en sang la presència d'AgHBe, i fins i tot amb positivitat per a l'anti-AcHBe (AcHBe). Com que l'AgHBe té un paper important

en el reconeixement del virus per part del sistema immune, la pèrdua del mateix ajuda el germen a escapar d'aquesta resposta immune, i per això aquesta situació es relaciona amb epidèmies d'hepatitis B fulminants i amb una resposta pitjor a la vacunació i a la quimioprofilaxi en fills de mares portadores.

Els virus portadors de la mutació de l'antigen de superfície presenten un defecte en el determinant α de l'AgHBe, el component més gran de l'antigenicitat d'aquest antigen, cosa que es tradueix en una resposta ineficaç a la vacunació i en el desenvolupament d'hepatitis malgrat l'existència de nivells adequats d'antigen de superfície. Aquest fet tindrà transcendència en els pacients prèviament vacunats i infectats per virus portadors d'aquesta mutació.

Epidemiologia

Des de la instauració sistemàtica de la vacunació enfront de l'hepatitis B al nostre país i l'adopció de mesures de profilaxi en els fills de mares portadores, la incidència del virus en la infància ha experimentat un retrocés important. Davant d'això, l'augment els darrers anys dels programes d'adopció d'infants procedents de països amb una prevalença elevada d'hepatitis B ha comportat un canvi substancial en la seva presentació. Al nostre hospital, els quatre darrers anys s'han diagnosticat 44 infants afectats d'hepatitis crònica B, 42 dels quals (95%) eren infants adoptats o immigrants.

L'hepatitis crònica B és una infecció àmpliament estesa, i s'estima una incidència global superior a 400 milions de persones infectades, una xifra que representa al voltant del 5% de la població mundial.

En relació amb el grau de prevalença del virus de l'hepatitis B, l'OMS divideix el món en tres grans zones:

1. Zones d'elevada prevalença de virus B o d'alt risc (amb més del 8% de la població en estat de portador): sud-est asiàtic, Xina, Alaska, Àfrica subsahariana i Groenlàndia.
2. Zones de prevalença mitjana i risc moderat (2-7% de portadors): Europa de l'Est i mediterrània, nord de l'Àfrica, i Amèrica Central i del Sud.
3. Zones de baixa prevalença i baix risc (< 2% de portadors): Europa occidental, Escandinàvia, Austràlia, Nova Zelanda i Amèrica del Nord.

Des de la instauració sistemàtica de la vacunació enfront de l'hepatitis B al nostre país i l'adopció de mesures de profilaxi en els fills de mares portadores, la incidència del virus en la infància ha experimentat un retrocés important. Davant d'això, l'augment els darrers anys dels programes d'adopció d'infants procedents de països amb una prevalença elevada d'hepatitis B ha comportat un canvi substancial en la seva presentació. Al nostre hospital, els quatre

darrers anys s'han diagnosticat 44 infants afectats d'hepatitis crònica B, 42 dels quals (95%) eren infants adoptats o immigrants.

L'evolució natural de l'hepatitis B

L'evolució de la infecció pel virus de l'hepatitis B és summament variable i hi influeixen un seguit de factors tant de l'individu com del virus mateix. El factor més important que condicionarà la possible evolució a cronicitat de la infecció és l'edat d'adquisició. El 90% dels infectats en període neonatal evolucionaran cap a la cronicitat, mentre que la freqüència descendeix fins al 20% en els infectats en l'edat adulta. Així mateix, els individus infectats més precoçment també presentaran un risc més alt de desenvolupar un hepatocarcinoma (de fins al 50% en els homes infectats en el naixement i el 20% en les dones).

Hepatitis B aguda

El període d'incubació de l'hepatitis B es troba entre 50 i 80 dies, depenent de la quantitat vírica inoculada, la via d'infecció i la interacció virus-hoste.

La fase prodròmica (o d'incubació) sol precedir l'aparició d'icterícia en 2-3 setmanes i s'hi han descrit, tot i que amb molt baixa freqüència, quadre extrahepàtics immunològicament mediat com nefropatia membranosa i síndromes vasculítiques. La fase simptomàtica o icterica sol anar acompanyada de signes constitucionals d'infecció (febre, mialgies, astènies, anorèxia, vòmits i dolor abdominal). Així mateix, s'ha descrit l'aparició d'acrodermatitis papulosa de Gianotti-Crosti, possiblement relacionada amb l'existència d'immunocomplexos circulants AgHBs-antiHBs. Aquesta fase icterica, que de vegades pot cursar amb pruíja, dura unes 4-6 setmanes i després s'entra en la fase de recuperació o convalescència.

El primer marcador serològic detectable és l'antigen de superfície (AgHBs). No apareix fins aproximadament entre 1 i 3 mesos després de la inoculació del virus, mentre l'individu encara està asimptomàtic i sol desaparèixer ràpidament després de l'inici dels símptomes. El manteniment d'aquesta antigenèmia més enllà de sis mesos és el que marcarà l'evolució cap a la cronicitat de la infecció. L'elevació de les transaminases sèriques, com a marcador d'inflamació hepàtica, es posa de manifest entre els 14 i els 60 dies després de la detecció de l'AgHBs en sang i normalment persistirà durant 30-60 dies.

L'aïllament d'anticossos antinuclears (AcHBc) és la primera resposta immunològica detectable en la infecció per hepatitis B, i és un marcador molt sensible d'exposició a aquest virus. L'AcHBc IgM apareix poc després de l'inici de la fase icterica, assoleix els valors més alts cinc mesos després i progressivament descendeix. Poc

després de la detecció de l'AgHBs s'aïllarà en sang l'AgHBe que generalment s'acompanya de la detecció de DNA víric; tots dos són marcadors de replicació del virus.

En la fase de recuperació després de la infecció aguda es detecten en sang títols alts d'antiHBs, si bé hi ha un període finestra entre la desaparició de l'AgHBs i la seva aparició, setmanes o mesos després de l'augment de les transaminases. L'antiHBs (AcHBs) protegeix enfront d'una futura infecció i es detectarà en títols alts en els pacients que han rebut una profilaxi correcta. A la Taula II figura la interpretació dels diferents patrons serològics en les diferents fases de la infecció per hepatitis B.

TAULA II

Significació clínica de genotips VHB

AgHBs	AgHBe	Anti-HBe	Anti-HBc	Anti-HBs	Significat
+	±	-	-	-	Hepatitis aguda, portador persistent
+	±	-	+	-	Hepatitis aguda (anti-HBc IgM), portador persistent o hepatitis crònica (anti-HBc IgG)
+	-	±	+	-	Hepatitis aguda fase tardana, portador
-	-	-	+	-	Fase de recuperació
-	-	+	+	+	Recuperació
-	-	±	+	+	Postinfecció
-	-	-	-	+	Immune (no infecció activa)

Hepatitis B crònica

L'evolució de la malaltia serà molt variable en els diferents individus, i a priori és possible en tots assolir la fase no replicativa. La taxa de seroconversió espontània a AcHBe en edats pediàtriques és del 10-15% anual. El 80% dels infants amb hepatitis crònica B assoliran la fase no replicativa en els 10 anys següents al diagnòstic; en els contagiats per via vertical, però, la seroconversió és més tardana.

La cronicitat de l'hepatitis B ve determinada per la persistència de l'antigen de superfície (AgHBs) durant més de 6 mesos, i s'identifiquen diferents fases en la seva evolució.

En la fase d'eliminació es produeix una activació immunològica més gran, amb la consegüent reducció de la virèmia i una disfunció hepàtica més alta, que es manifesta en un augment de la transaminasèmia i en l'empitjorament de l'activitat inflammatòria a nivell anatomopatològic.

Durant les fases replicativa i d'eliminació es produeix la integració del genoma víric dins del de la cèl·lula hoste. Aquesta inclusió determina possibles mutacions en aquest material genètic, i constitueix un risc de possible carcinogènesi permanent, independentment de la degeneració tissular concomitant que pot determinar, al seu torn, l'evolució inflamació-fibrosi-cirrosi-hepatocarcinoma.

La fase no replicativa cursa amb la negativització de l'AgHBe, la disminució dràstica de la virèmia (menor a 10^5 còpies/ml), cosa que fa possible que sigui detectable per tècniques de reacció en cadena de la polimerasa (PCR) i no per tècniques d'hibridació, i l'aparició de l'AcHBe. Es produeix una normalització de les transaminases per una menor activitat immunològica de lisi hepatocitària secundària a una menor expressió d'antígens vírics en les membranes cel·lulars. El grau de fibrosi dependrà dels fenòmens inflamatoris que han tingut lloc en fases prèvies.

Segons això, l'evolució de la malaltia serà molt variable en els diferents individus, i a priori és possible en tots assolir la fase no replicativa. La taxa de seroconversió espontània a AcHBe en edats pediàtriques és del 10-15% anual. El 80% dels infants amb hepatitis crònica B assoliran la fase no replicativa en els 10 anys següents al diagnòstic; en els contagiats per via vertical, però, la seroconversió és més tardana.

Un cop assolida la fase no replicativa, l'evolució pot ser diversa:

- El portador inactiu és aquell en què es manté la situació serològica descrita (AgHBs positiu, AgHBe negatiu, AcHBe positiu), amb DNA víric negatiu o amb virèmia baixa, transaminasèmia normal i lleu inflamació i fibrosi en la biòpsia. Aquest estat cursa amb baix risc d'hepatocarcinoma i cirrosi (< 2% en 10 anys) i fins i tot hi ha la possibilitat de negativització de l'AgHBs o la curació de la malaltia.
- L'evolució amb brots de reagudització cursa amb episodis d'alteració de la funció hepàtica, activitat necroinflammatòria i elevació del DNA víric, amb seroconversió o sense a AgHBe positiu. La presència de múltiples episodis, que generalment cursen asimptomàtics, pot conduir a una lesió hepàtica progressiva.
- Com ja hem assenyalat més amunt, els portadors de virus mutants *precore* presenten un estat d'hepatitis crònica AgHBe negativa, que tendeix a la inflamació hepàtica progressiva i a la possible cirrosi (fins al 23% dels casos després de 8 anys d'evolució).

La major part dels infants després de la seroconversió presenten valors de transaminases dins la normalitat, així com un grau lleu d'inflamació en la biòpsia. Únicament en el 3% dels casos s'observen reactivacions transitòries. Després de deu anys des de la seroconversió es produeix l'eliminació de l'AgHBs en el 6% dels infants.

El risc de carcinogènesi en l'hepatitis crònica B

El risc de desenvolupar hepatocarcinoma en pacients afectats d'hepatitis crònica B es desenvolupa tant per un mecanisme directe com indirecte. A l'alteració histològica progressiva (seqüència inflamació-fibrosi-cirrosi-hepatocarcinoma) s'afegeix la possible malignització conseqüència de mutacions en el genoma de la cèl·lula hoste. Per tant, teòricament el risc d'aparició d'hepatocarcinoma afecta tots els pacients que són portadors crònics o que ho han estat amb anterioritat i posteriorment han eliminat l'AgHBs. A causa d'això, es recomana fer el seguiment d'aquests pacients durant tota la vida, independentment de l'evolució que tinguin, amb vista al despitatge de l'hepatocarcinoma. S'estima que al voltant del 15% dels pacients infectats crònics desenvoluparan cirrosi o hepatocarcinoma al llarg de la seva vida.

La transmissió de l'hepatitis B en infants, i la prevenció

L'absència de positivitat per a l'AgHBe no tradueix un estat no contagiànt. De fet, les portadores de virus amb mutació *precore* solen tenir nivells de virèmia alts i els seus fills poden presentar hepatitis B fulminant. D'altra banda, les mares que han presentat seroconversió [AgHBe (-), AchBe (+)] poden mantenir virus latents a les cèl·lules mononuclears que poden posar en marxa la infecció perinatal.

El virus de l'hepatitis B s'ha aïllat en tots els fluids i secrecions corporals tret de la femta. La via de transmissió fonamental és la parenteral a través de l'intercanvi de sang o una altra secreció. El virus es pot aïllar, tot i que en petites quantitats, a la saliva del pacient infectat, per la qual cosa la transmissió és possible a través de la mossegada humana, si bé bastant improbable a través de l'exposició oral indirecta.

En l'actualitat, la principal via de risc de transmissió de la infecció en la infància és la vertical, en els fills de mares portadores cròniques. A les zones geogràfiques d'endemicitat alta la ruta de contagi fonamental és la de les mares AgHBs positives asimptomàtiques als seus fills, i el risc és més gran en mares AgHBe positives o amb hepatitis B aguda en el tercer trimestre de la gestació.

Hi ha un seguit de factors que es correlacionen directament amb la infecció en el noutat, en absència de profilaxi efectiva:

1. Títol alt d'AgHBs matern.
2. Positivitat d'AgHBe materna; fins al 90% dels fills de mares AgHBe (+) desenvolupen hepatitis crònica, enfront del 20% dels fills les mares dels quals són AgHBe (-).

3. Detecció de DNA víric en sèrum matern.
4. Detecció d'AgHBs en sang de cordó.
5. Germans AgHBs (+).

L'absència de positivitat per a l'AgHBe no tradueix un estat no contagiànt. De fet, les portadores de virus amb mutació *precore* solen tenir nivells de virèmia alts i els seus fills poden presentar hepatitis B fulminant. D'altra banda, les mares que han presentat seroconversió [AgHBe (-), AchBe (+)] poden mantenir virus latents a les cèl·lules mononuclears que poden posar en marxa la infecció perinatal.

Els fills de mares portadores no solen presentar evidència serològica de la infecció fins als 1-3 mesos de vida. Això fa pensar que la transmissió es produeix fonamentalment en el part, a través de la ingesta de sang materna, tot i que s'ha demostrat també la transmissió placentària.

La infecció perinatal tindrà una gran transcendència en l'evolució de la malaltia, ja que fins al 90% dels que s'infecten per via vertical desenvoluparan una hepatitis crònica amb el risc conseqüent de desenvolupar-ne les seqüeles (cirrosi i carcinoma hepatocel·lular). Sembla que la immaduresa del sistema immune tindria un paper important en aquest fet. D'altra banda, es postula que el pas transplacentari d'AgHBe causa tolerància de les cèl·lules T enfront de l'AgHBc i l'AgHBe.

L'alt risc d'infecció perinatal en aquests infants fa necessària la posada en marxa de mesures de profilaxi. Es recomana l'administració immediata de la primera dosi de vacuna antihepatitis B i una dosi de gamma globulina antihepatitis B. Es considera efectiva aquesta pauta si s'administra en les primeres 48 hores després del part; s'ha d'evitar fer-ho més tard. Si la serologia materna és desconeguda i els resultats tarden per sobre d'aquest termini, es recomana instaurar el tractament segons la mateixa pauta. Les recomanacions d'immunoprofilaxi per prevenir la transmissió perinatal d'hepatitis B figuren a la Taula III.

TAULA III

Pauta de profilaxi en període neonatal en fills de mares portadores d'AgHBs o amb serologia desconeguda

Dosis de vacuna i HBIg	Edat
Fill de mare AgHBs (+) conegut	
Primera dosi vacuna	Naixement (12 hores)
HBIg	Naixement (12 hores)
Segona dosi vacuna	1-2 mesos
Tercera dosi vacuna	6 mesos
Fill de mare AgHBs desconegut	
Primera dosi vacuna	Naixement
HBIg	Si mare AgHBs (+), 0,5 cc al més aviat possible, no després d'una setmana de vida
Segona dosi vacuna	1-2 mesos
Tercera dosi vacuna	6 mesos

En zones d'alta endemicitat i baixa vacunació es produeix la infecció horitzontal en infants que cohabituen amb altres familiars infectats. Això fa possible la teòrica infecció a partir d'infants adoptats procedents de zones endèmiques, per la qual cosa es recomana vacunar els familiars que convisin amb aquests infants.

La vacunació universal contra la hepatitis B

La instauració de programes de vacunació universal en la infància ha aconseguit fer disminuir en gran mesura la incidència de la infecció per hepatitis B al nostre medi. La pauta d'administració consta de tres dosis de vacuna recombinant, que contenen de 10 a 40 micrograms d'AgHBs/ml, per via intramuscular. Les primeres dues dosis s'administren amb un interval d'un mes i la tercera, de record, uns sis mesos després de la primera. Les recomanacions comunament acceptades per a la vacunació en la infància es recullen a la Taula IV. S'aconsegueix la producció de l'anticòs anti-HBs després de la tercera dosi (resposta similar a l'obtinguda en adults sans). Amb això s'aconsegueix reduir l'hepatitis B aguda i l'antigenèmia AgHBe fins al 90% dels casos⁸. Es considera una resposta adequada quan s'assoleixin títols superiors a 10 milions UI/ml d'1 a 6 mesos després de la vacunació completa.

TAULA IV

Pauta recomanada per a la vacunació d'hepatitis B en lactants

Dosis*	Edat
Primera dosi	0-2 dies
Segona dosi	1-2 mesos
Tercera dosi	6-18 mesos

La vacuna es pot administrar simultàniament amb la DTP, Haemophilus influenza B, triple vírica i pòlio oral.

*Pauta alternativa: primera dosi a 1-2 mesos de vida, segona dosi a 2-4 mesos i tercera dosi a 6-18 mesos.

Pres del Comitè de Malalties Infeccioses. Immunizació universal contra Hepatitis B. Pediatrics 89: 795-800, 1992.

El Comitè Assessor de Vacunes de l'Associació Espanyola de Pediatria recomana la instauració progressiva a les comunitats autònomes de l'Estat de la pauta de vacunació en el període neonatal enfront de l'edat adolescent prèviament existent, si bé recomana continuar amb aquesta fins que les cohorts que van iniciar la vacunació neonatal compleixin els 11-12 anys, de manera que així quedarà coberta tota la població infantojuvenil.

El tractament de l'hepatitis B crònica

L'objectiu principal del tractament de l'hepatitis crònica B és la supressió de la replicació del virus i la remissió de la lesió hepàtica prèvia a l'aparició de

cirrosi hepàtica i d'hepatocarcinoma. Als fàrmacs fins ara aprovats per a aquest fi (interferó alfa i lamivudina) s'ha unit recentment l'adefovir dipivoxil, si bé l'experiència en pacients pediàtrics encara és escassa. Paral·lelament, en l'actualitat s'estan avaluant altres teràpies antivíriques i immunomoduladores, que poden arribar a tenir un paper important en el tractament de l'hepatitis B en un futur pròxim.

Es defineix com a resposta al tractament la no detecció de DNA víric en sèrum, la pèrdua mantinguda d'AgHBe amb o sense detecció d'AcHBe (seroconversió AgHBe) i la millora de les lesions hepàtiques (normalització dels nivells d'ALT i disminució de la inflamació de la progressió a fibrosi en la biòpsia hepàtica) aconseguides durant el tractament (estable durant el temps que dura o en acabar-lo); aquesta resposta és mantinguda si persisteix de 6 a 12 mesos després de la finalització. La desaparició de l'AgHBe, que implica la fi de l'estat de portador, constituïria l'objectiu últim de tot tractament, però resulta difícil d'assolir. Presumiblement, la inclusió del DNA víric dins del genoma de l'hoste resulta en la impossibilitat dels agents vírics d'inhibir-ne l'expressió.

Atès que els tractaments disponibles en l'actualitat comporten teràpies de llarga durada, sense alts percentatges d'efectivitat i el fracàs dels quals probablement n'invalida l'èxit posterior, s'hauran de triar de manera individualitzada els pacients susceptibles de tractament. Han de ser els que es trobin en fase replicativa, amb cert grau de disfunció hepàtica (ALT en valors superiors a dues vegades els de normalitat) i un DNA víric superior a 100.000 còpies/ml). Els pacients amb un grau més alt de disfunció hepàtica i amb menys títols de DNA víric seran els que presentin una millor taxa de resposta al tractament, si bé aquest grup també és el que presenta una taxa més alta de resposta espontània.

Interferó alfa

Té una acció fonamentalment immunomoduladora. Dosi: 5 milions d'unitats/m² de superfície corporal, 3 vegades per setmana via subcutània durant un mínim de 6 mesos. S'aconsegueix una seroconversió del 30% als 6 mesos de tractament que descendeix fins al 20% si considerem la resposta mantinguda. En els pacients que responen es produeix una millora funcional i histològica semblant a la que es produeix en la seroconversió espontània. No està indicat el retractament si fracassa el tractament inicial amb interferó.

L'interferó té un seguit d'avantatges:

- Capacitat d'eradicar totalment la malaltia.
- No origina mutacions en el DNA víric.

No obstant això, l'interferó està contraindicat en:

- Pacients amb cirrosi. L'increment de la lesió que precedeix la seroconversió podria causar descompensació.

- Pacients amb funció hepàtica normal.
- Menors de 2 de vida. L'interferó pot alterar el creixement en fases primerenques de la vida.
- Malalties autoimmunes.
- Malalties neurològiques.

En qualsevol cas s'han de tenir en compte els possibles efectes adversos:

- Lleus: fins al 80% dels casos. Febre, miàlgies.
- Greus: en < 2%. Crisis febrils, trombopènia, malalties autoimmunes, quadres depressius.

Monitoratge del pacient en tractament amb interferó

- Admissió hospitalària a l'inici del tractament en infants menors de 3 anys.
- Controls als 15 dies i posteriorment mensuals amb exploració física, hemograma i funció hepàtica.
- Controls trimestrals de serologia i DNA víric durant el tractament i fins als 18 mesos després de l'inici. Posteriorment segons l'estat de la infecció.

Lamivudina

La dosi d'aquest agent antivíric és de 3 mg/kg/dia, via oral (dosi màxima 100 mg). Es produeix seroconversió fins al 23% després d'un any en pacients pediàtrics, amb aparició d'AgHBe, normalització de transaminases i supressió del DNA víric. Habitualment no s'experimenta l'empitjorament funcional transitori típic de l'evolució espontània o de la resposta mitjançada per interferó. S'aconsegueix una resposta més bona com més alt és el grau de disfunció hepàtica.

Si s'obté resposta, és recomanable mantenir el tractament de 3 a 6 mesos després de la seroconversió per evitar la reactivació. L'administració continuada per períodes de fins a 3 anys s'associa a taxes més altes de seroconversió AgHBe, però predispone a l'aparició de mutants vírics resistents a la lamivudina (més tendència com més temps es manté el tractament). Aquesta situació s'acompanya de la reaparició de la disfunció hepàtica i la virèmia mesos després de l'aparició d'aquests mutants. Si la disfunció o la virèmia tornen als nivells previs després d'una resposta inicial al tractament, aquest s'haurà de suspendre, amb la qual cosa reapareixerà el virus salvatge i desapareixerà el mutant. L'ús durant més d'un any només sembla recomanable en pacients AgHBe (+) si el pronòstic és greu.

Avantatges de la lamivudina:

- Eficàcia semblant a l'interferó.
- No tòxic per a les cèl·lules de l'hoste.

- Bona tolerància i escassos efectes adversos.
- Eficaz en cirròtics amb negativització de la virèmia (trasplantament amb menys risc de reinfecció) i millora funcional (retard de la necessitat de trasplantament).

Contraindicacions: situacions amb transaminases normals o escassament alterades per la poca eficàcia.

Adefovir dipivoxil

Es tracta d'un precursor de l'adefovir, anàleg de l'AMP i capaç d'inhibir tant la transcriptasa inversa com la DNA polimerasa. El seu ús a dosis de 10 mg al dia ha estat recentment aprovat en hepatitis crònica B (setembre de 2002). Ha demostrat la seva utilitat en la supressió de la replicació vírica tant en virus salvatges com en mutants resistents a la lamivudina, i ha arribat a taxes de fins al 59% pel que fa a la millora de les lesions histològiques i de fins al 24% quant a la seroconversió AgHBe. Es recomana una durada del tractament superior a l'any. L'absència de resistències demostrades suggereix que el tractament prolongat afavoriria una supressió vírica en un nombre més alt de pacients, si bé encara no hi ha dades que confirmen aquesta hipòtesi. Es va observar un augment de la creatinina sèrica en pacients tractats amb dosis de 30 mg o superiors, però no a dosis de 10 mg. Actualment s'estan duent a terme estudis amb aquest fàrmac en pacients pediàtrics, però no disposem encara de dades concretes que permetin avaluar-ne la utilitat i els possibles efectes secundaris en infants.

Seguiment dels pacients afectats d'hepatitis crònica B

En l'algoritme i les taules adjuntes (Fig. 1 i Taules V-VII) es presenta el seguiment d'aquests pacients tal com es duu a terme al nostre hospital. Cal destacar el fet que els controls s'hauran de mantenir tota la vida, ja que el possible risc de malignització persisteix un cop inclòs el DNA víric dins el genoma de la cèl·lula hoste.

TAULA V

Seguiment de l'hepatitis crònica B en fase replicativa

Controls trimestrals:

- Serologia completa HBV
- Test de funció hepàtica

Previ a l'inici del tractament:

- Quantificació del DNA víric
- Biòpsia hepàtica

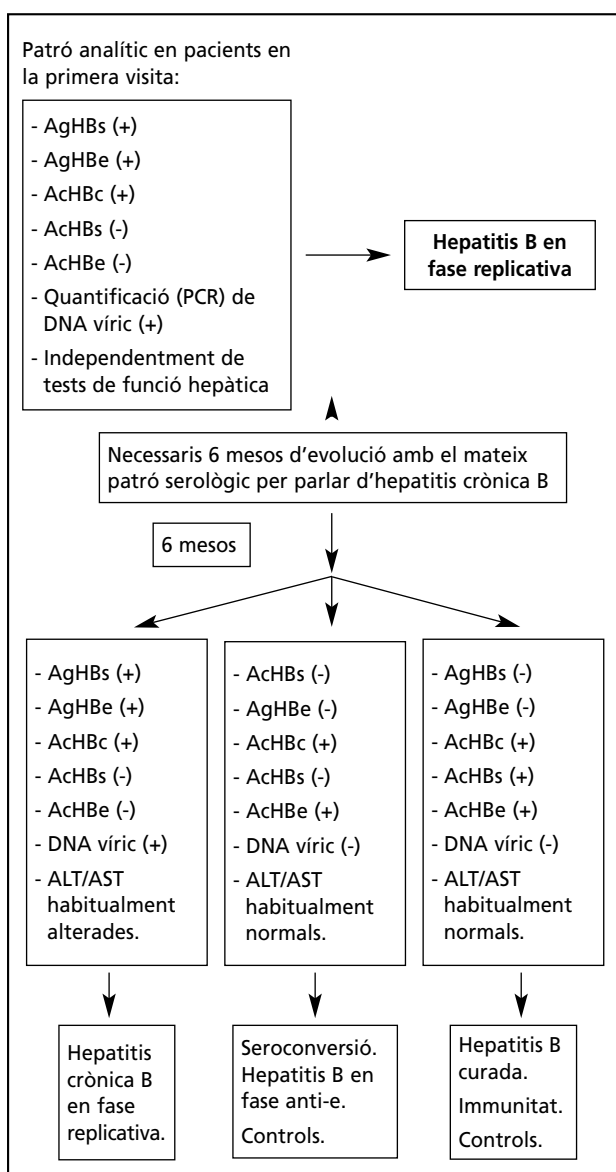
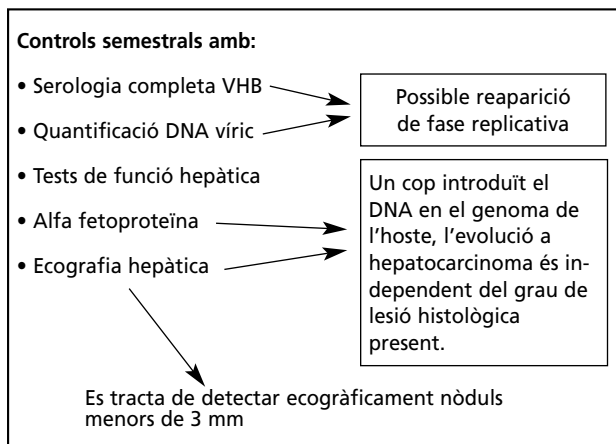


Fig. 1. Seguiment de pacients amb hepatitis crònica B.

TAULA VI

Seguiment de l'hepatitis crònica B en fase no replicativa



TAULA VII

Seguiment de l'hepatitis crònica B amb negativització AgHBs

Controls semestral:

- Serologia completa VHB
- Tests de funció hepàtica
- Alfa fetoproteïna
- Ecografia hepàtica

Bibliografia

- 1 Ince N, Wands JR. The increasing incidence of hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 1999; 340: 798-799.
- 2 Jonas MM, Kelly DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, Little NR, et al. International Pediatric Lamivudine Investigator Group. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. N Engl J Med 2002; 346: 1706.
- 3 Kao JH, Chen PJ, Lai MY. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology 2000; 118: 554-559.
- 4 Lee WM. Medical progress: hepatitis B virus infection. N Engl J Med 1997; 337: 1733-1745.
- 5 Lok AS, Akarca US, Greene S. Predictive value of precore hepatitis B virus mutation in spontaneous and interferon-induced hepatitis B e antigen clearance. Hepatology 1995; 21: 19.
- 6 Lok AS, Chronic hepatitis B. N Engl J Med 2002; 346: 1682-1683.
- 7 Maddrey WC. Hepatitis B: An important public health issue. J Med Virol 2000; 61: 362-366.
- 8 Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennet's principles and practice of infectious diseases. 4a ed. Nova York: Churchill Livingstone, 1995.
- 9 Marcellin P, Chang TT, Lim SG. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of adefovir dipivoxil (ADV) in patients with HBeAg (+) chronic hepatitis B infection: 48 week results (abstract). Hepatology 2001; 34: 340A.
- 10 Marcellin P, Goodman Z, Chang TT. Histological improvement in HBeAg positive chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil (abstract). J Hepatol 2002; 33: 8.
- 11 Perrillo R, Schiff E, Yoshida E, Statler A. Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutants. Hepatology 2000; 32: 129.
- 12 Szmunes W, Stevens CE, Harley EJ. Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States. N Engl J Med 1980; 303: 833-841.