

TEMA 1. OBJETIVO DEL TRATAMIENTO Y VALORACIÓN DE LA RESPUESTA

M. Romero-Gómez (*mromerogomez@us.es*)

Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

Resumen

La hepatitis crónica por virus B (HCB) muestra una historia natural compleja que influye directamente en la toma de decisiones terapéuticas. La respuesta al tratamiento se valora en función de parámetros virológicos (seroconversión HBeAg, aclaramiento viral y pérdida de HBsAg), bioquímicos (normalización de la ALT) e histológicos (mejoría de la actividad necroinflamatoria y la fibrosis). El objetivo del tratamiento de la HCB es la erradicación completa y permanente del virus, incluyendo el ADN circular covalentemente cerrado (ADNccc). Sin embargo con los tratamientos actuales este objetivo es excepcional. En pacientes con hepatitis B HBeAg positivo el objetivo es conseguir la seroconversión a antiHBe, lo que se acompañará de negativización de la viremia y normalización de la cifra de transaminasas y redundará en un mejor pronóstico de la hepatopatía. En pacientes HBeAg negativo el objetivo es mantener la viremia lo más baja posible (ideal por debajo de 10-15 UI/ml) junto a transaminasas normales, ya que esta situación muestra un muy bajo riesgo de progresión a cirrosis y de desarrollo de carcinoma hepatocelular.

Introducción

La HCB es una enfermedad muy prevalente a nivel mundial, con altas tasas de morbilidad y mortalidad. Por tanto, su curación se convierte en una acción prioritaria de salud pública. No obstante, la curación, entendida como la erradicación definitiva del virus que conlleva la desaparición de las lesiones hepáticas, de otras patologías asociadas y la obtención de una supervivencia normal resulta una quimera con los fármacos disponibles en el momento actual. De todas formas, la inhibición mantenida de la replicación viral se acompaña de una mejoría de las lesiones histológicas y por tanto de un freno a la progresión de la enfermedad, lo que redundará en una franca mejoría del pronóstico.

1. Objetivos del tratamiento

Se pueden establecer diferentes niveles de respuesta:

- a) Pérdida del HBsAg con o sin aparición de anti HBs.
- b) Inhibición mantenida de la replicación viral que origina:
 - b.1. Seroconversión en pacientes HBeAg positivo.
 - b.2. Normalización de ALT.
 - b.3. Mejoría de las lesiones hepáticas y prevención del desarrollo de cirrosis.
 - b.4. Prevención del desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC).

En pacientes con HCB el objetivo ideal del tratamiento es la erradicación completa del virus. Debido a que la replicación viral se mantiene por la presencia en el núcleo del hepatocito de tan sólo 10-50 copias de ADN circular covalentemente cerrado, la especie de ADN más resistente al tratamiento antiviral, dicho objetivo es difícil de obtener. Se ha estimado mediante modelos matemáticos que son necesarios más de 15 años de tratamiento con análogos de nucleósidos para eliminar el virus B. Los tratamientos que aumentan la respuesta inmune como el interferón alfa lo consiguen en un 10%-25% de los casos, dependiendo del genotipo viral. Por lo tanto, en la práctica, el objetivo del tratamiento es suprimir la replicación viral, durante el tratamiento o tras la suspensión del mismo, para impedir la progresión de la hepatitis crónica a cirrosis y la aparición de descompensación hepática o CHC, aumentando la supervivencia. Además, al suprimir la replicación viral se consigue reducir la capacidad infecciosa de los pacientes evitando la transmisión de la infección^{1,2}. (Figura 1).

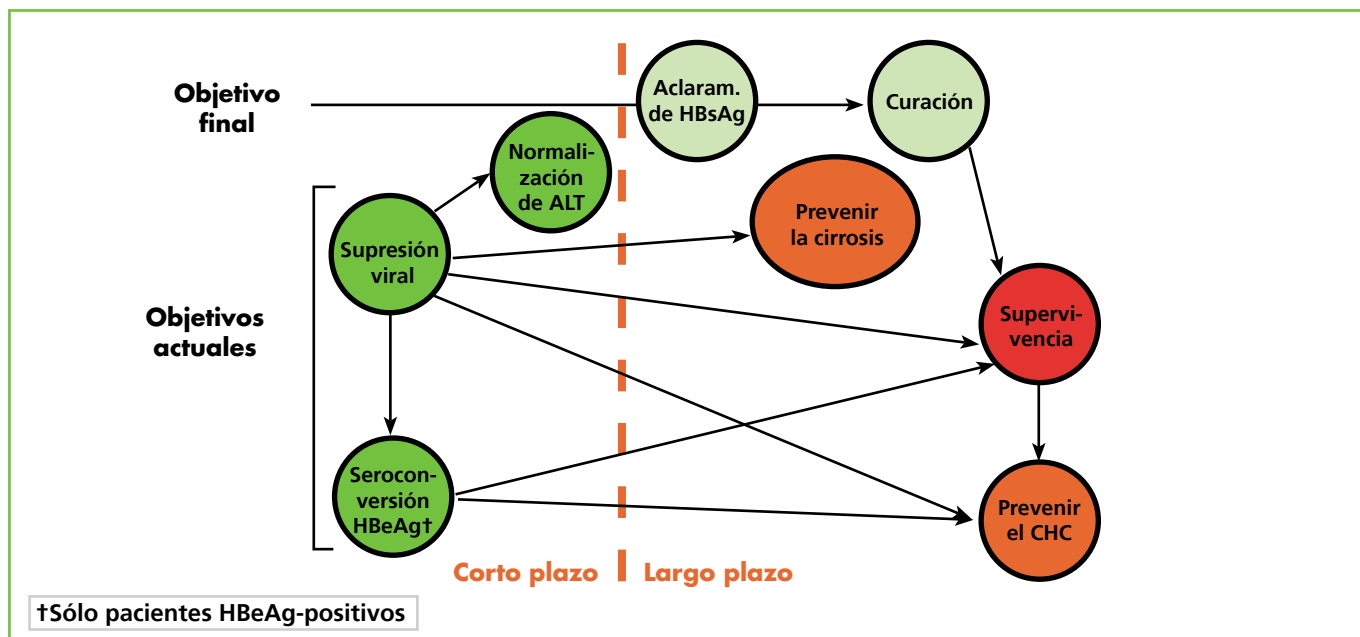


Figura 1

Objetivos del tratamiento.

Keefe EB et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:936-962. Lok AS, McMahon BJ. *Hepatology.* 2007;45:507-539.

2. Impacto de la historia natural en la resolución de la hepatitis B

La infección crónica por VHB presenta una historia natural dinámica y cambiante³ que consta de cuatro fases evolutivas.

a) **Fase de tolerancia inmune** que se caracteriza por HBeAg positivo, niveles elevados de replicación viral (ADNVHB positivo por técnicas poco sensibles como la hibridación o el branched-DNA o $\geq 10^5$ copias/ml por técnicas más sensibles como la PCR) y valores normales o poco elevados de ALT con leve inflamación hepática o hígado normal en la biopsia, que indica la ausencia de respuesta inmune del huésped frente a los hepatocitos infectados. En los pacientes con infección perinatal o adquirida en la infancia precoz esta fase puede durar de 10 a 30 años, mientras que en los que adquieren la infección en la adolescencia o en la edad adulta es poco duradera. La tasa de seroconversión espontánea, definida como la pérdida de HBeAg con desarrollo de antiHBe, en esta fase es muy baja y los tratamientos suelen ser ineficaces.

b) **Fase de inmunoeeliminación** que se produce como resultado de los intentos del sistema inmune para eliminar el VHB de los hepatocitos infectados. Se caracteriza por HBeAg positivo, un aumento de los valores de ALT, un descenso de los niveles de ADNHB y un incremento de la actividad histológica con lesiones que varían desde cambios mínimos o hepatitis crónica leve a cirrosis activa. La duración de esta fase es muy variable, de semanas a años. Clínicamente puede cursar sin síntomas y con cifras de ALT elevadas de forma mantenida o con brotes de necrosis que muestran aumentos de ALT, que pueden alcanzar hasta valores superiores a 5 veces el valor superior normal (VSN),

acompañado de síntomas sugestivos de hepatitis aguda. Los pacientes HBeAg positivos que permanecen durante años en esta fase, sobre todo si presentan brotes repetidos de necrosis, tienen un riesgo mayor de desarrollar cirrosis y CHC. Un estudio reciente de Taiwán mostró que el riesgo relativo de CHC en varones HBsAg positivo HBeAg negativo era 9,6 pero aumentaba a 60,2 si eran HBeAg positivo, comparado con aquellos varones sin HbsAg⁴. También la supervivencia es menor en pacientes con cirrosis y HBeAg positivo⁵. Por ello, es de importancia capital conseguir la seroconversión a antiHBe. La tasa global de seroconversión espontánea es 10-15% anual, pero es muy variable. Es más frecuente en pacientes del sexo femenino, con niveles de ADNHB bajos, con marcada actividad inflamatoria en la biopsia hepática y con cifras de ALT elevadas. Si ALT es superior a 5 veces el VSN, la tasa de seroconversión anual alcanza el 50%. La influencia del genotipo tiene que demostrarse aún. En estudios asiáticos la seroconversión espontánea fue más frecuente en pacientes con genotipo B que con genotipo C; sin embargo, en un estudio español fue similar en pacientes con genotipos A y D, los que predominan en Europa⁶.

c) **Fase de portador inactivo**, que surge tras la seroconversión en la mayoría de los pacientes. Se caracteriza por HBeAg negativo y antiHBe positivo, ADNHB negativo por técnicas poco sensibles o < 2.000 UI/ml por PCR, lesión hepática mínima o ausente en la biopsia y ALT persistentemente normal. El pronóstico es bueno. Un estudio italiano reciente mostró que tras un seguimiento de unos 30 años los portadores inactivos de VHB tenían una supervivencia similar a los controles no infectados pareados y no habían desarrollado cirrosis ni CHC⁷.

En esta fase 0,5-2% anual presentan resolución de la infección definida como la eliminación de HBsAg con apa-

rición de antiHBs. Si la resolución se ha producido tras alcanzar una cirrosis, persiste el riesgo de desarrollar CHC.

Sin embargo, 20% pueden sufrir hasta varios años después de la seroconversión, una reactivación caracterizada por reaparición o aumento de los niveles de ADN VHB, valores elevados de ALT que pueden alcanzar hasta 5-10 veces el VSN y actividad histológica con o sin reversión de HBeAg. Esta reactivación tardía puede ser espontánea, pero lo más frecuente es que ocurra tras la suspensión de un tratamiento inmunosupresor para neoplasias hematológicas o tumores sólidos, sobre todo si incluye corticoides o rituximab. Clínicamente puede ser asintomática, pero en ocasiones presenta síntomas de hepatitis aguda, que pueden ser graves o mortales⁸.

d) **Fase de hepatitis crónica HBeAg negativo** ocurre en 24%-33% de los pacientes que tras la seroconversión espontánea mantienen enfermedad hepática activa, en lugar de entrar en la fase de portador inactivo. Se debe a la presencia de mutaciones en la región precore o en la región promotor del core, que impiden o reducen la expresión del HBeAg. Se han descrito en todas las partes del mundo, pero son más frecuentes en los países mediterráneos y en Asia. Un estudio español señaló que esta fase se produce más en pacientes infectados con genotipo D (40%) que con genotipo A (15%)⁹.

3. Valoración de la respuesta al tratamiento

Los criterios que se utilizan para valorar la respuesta al tratamiento son:

3.1 Respuesta virológica

Niveles de ADN VHB no detectables por técnicas RT-PCR (10-15 UI/mL).

3.2 Respuesta serológica

En pacientes HBeAg positivo la pérdida de HBeAg con o sin seroconversión a antiHBe.

En todos los pacientes la pérdida de HBsAg con o sin aparición de antiHBs.

3.3 Respuesta bioquímica

Normalización de ALT.

3.4 Respuesta histológica

Descenso del índice de actividad histológica al menos 2 puntos con respecto al basal.

3.5 Respuesta completa

Respuesta virológica, respuesta bioquímica y pérdida de HBsAg.

La respuesta puede ser evaluada:

a) Durante el tratamiento, definiendo mantenida como la que persiste a lo largo del tratamiento y final como la que se obtiene al terminar un ciclo de tratamiento.

b) Después de suspender el tratamiento, definiendo sostenida como la que persiste 6 ó 12 meses tras la suspensión del mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1315-41.
2. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-39.
3. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-42.
4. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY et al; Taiwan Community-Based Cancer Screening Project Group. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002; 347: 168-74
5. Realdi G, Fattovich G, Hadziyannis S, Schalm SW, Almasio P, Sánchez-Tapias J et al. Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study. The investigators of the European Concerted action on viral hepatitis (EUROHEP). *J Hepatol* 1994; 21: 656-66
6. Sánchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodés J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long term outcome of chronic hepatitis B in Western patients. *Gastroenterology* 2002; 123: 1848-56
7. Manno M, Cammà C, Schepis F, Bassi F, Gelmini R, Gianni F et al. Natural history of chronic HBV carriers from Northern Italy: Morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology* 2004; 127: 756-63
8. Perrillo RP. Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease. *Gastroenterology* 2001; 120: 1009-22