

## Hepatitis crónica B: candidatos al tratamiento. Necesidad de biopsia hepática

J. Aguilar Reina

Sección de Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo. HH.UU. Virgen del Rocío. Sevilla. España.

El estado de portador crónico del virus de la hepatitis B (VHB) supone un problema sanitario mundial por su prevalencia y por el desarrollo –a lo largo de años de evolución– de cirrosis hepática y hepatocarcinoma. La importancia sanitaria y económica de la infección ha obligado a tomar medidas preventivas –cuyo impacto favorable está acreditado– aunque no ha impedido que, por ahora, persista un gran número de personas infectadas para las cuales la única posibilidad consiste en recibir tratamientos capaces de modificar el curso de la enfermedad, cuyas características evolutivas se tratan en otro capítulo.

La situación clínica de los pacientes infectados crónicamente por VHB ha sido clasificada atendiendo a las características de los marcadores virales, de la viremia y de los signos necroinflamatorios presentes en el hígado, y cualquier paciente con presencia de HBsAg en el suero durante más de seis meses debe ser evaluado según estos parámetros (tabla 1), lo que permitirá una aproximación al pronóstico y a la indicación de tratar. Sin embargo, la variabilidad evolutiva de esta infección obliga a tener en cuenta que la clasificación de cada infectado responde al momento en que se lleva a cabo, y son necesarias evaluaciones periódicas para identificar variaciones durante un curso frecuentemente lleno de cambios.

### CANDIDATOS AL TRATAMIENTO

La resolución de la infección crónica VHB podría tener dos objetivos de importancia:

1. Impedir la transmisión.
2. Impedir el desarrollo de cirrosis y hepatocarcinoma.

El desarrollo de cirrosis hepática puede ocurrir tanto en pacientes con HBeAg positivo o negativo (no se ha con-

TABLA 1. Clasificación de los portadores crónicos de HBsAg

	Hepatitis crónica (virus salvaje)	Hepatitis crónica (virus mutante)	Portador tolerante	Portador inactivo
HBsAg	+	+	+	+
AntiHBs	–	–	–	–
AntiHBC	+	+	+	+
HBeAg	+	–	+	–
AntiHBe	–	+	–	+
ADN-VHB	+/+++	/++	/+++	/+
Transaminasas	+/++	/++	–	–

firmado en todos los estudios que en el último caso sea más frecuente) y se consideran factores predictivos una serie de circunstancias concomitantes (edad y sexo, coinfeción con virus de la hepatitis C o delta, o de la inmunodeficiencia humana, y el consumo de alcohol) y características específicas de la propia infección y de su curso evolutivo: intensidad de la viremia, genotipo viral, episodios frecuentes de exacerbación, intensidad de los fenómenos necroinflamatorios y de la fibrosis presentes en el hígado en el momento del diagnóstico. De ellos hay dos parámetros en los que se basa la interpretación del curso y la actuación terapéutica:

a) *Intensidad necroinflamatoria.* Es la expresión del intento de aclarar el virus por parte del sujeto infectado, a través de la respuesta inmune y mediante la destrucción de los hepatocitos colonizados (con elevación del nivel de transaminasas en el suero). Cuanto mayor sea –por paralelismo con la intensa necrosis presente en la hepatitis aguda– más probabilidades existen de inactivar la infección, lo que no es habitual y, por lo tanto, supone un fenómeno continuado y deletéreo para la integridad del órgano y la base para la aparición y progresivo incremento de fibrosis. Los fenómenos necroinflamatorios presentes en el hígado se convierten en *elemento central para la decisión de tratar* ya que supone tanto un indicador de mal pronóstico como de que se han activado mecanismos contra la infección que, adecuadamente influidos mediante el tratamiento, pueden facilitar el control de la misma.

Correspondencia: Dr. J. Aguilar Reina.  
Hospitales Universitarios Virgen del Rocío.  
Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla. España.  
Correo electrónico: josé.aguilar.sspa@juntadeandalucia.es

La valoración de los fenómenos necroinflamatorios en el hígado se hace mediante biopsia hepática y, de modo indirecto, atendiendo al nivel de transaminasas en el suero. No se han realizado estudios de entidad suficiente para conocer si el análisis anatomo-patológico podría evitarse, a estos efectos, atendiendo a los niveles de los enzimas. El estudio de una serie de 91 pacientes iraníes con infección crónica HBeAg negativa y lesiones mínimas, escasas o moderadas en la biopsia no consiguió relacionar cada uno de estos niveles de lesión con las cifras de GPT, aunque sí con las de GOT séricas<sup>1</sup>. Previamente, en 94 pacientes chinos, sí se había comprobado correlación entre niveles de GPT y actividad necroinflamatoria –no con el grado de fibrosis– en el hígado, siendo ésta menor en los pacientes con transaminasas persistentemente normales que en los que las presentaban elevadas de modo continuo o intermitente<sup>2</sup>.

Los episodios repetidos de exacerbación, identificados por elevaciones intermitentes de transaminasas, se relacionan con mayor progresión de las lesiones hepáticas<sup>3</sup>.

*b) Tasa de viremia.* Se ha aceptado que menos de  $10^5$  copias/ml de VHB en el suero de los pacientes supone menor actividad necroinflamatoria<sup>3</sup> y bajo riesgo de evolución a la cirrosis –se tiende a bajar este límite a  $10^4$ , no sólo en los pacientes con HBeAg negativo–, porque se asocia con escasas lesiones necroinflamatorias del hígado<sup>4</sup>. Recientemente se han publicado los resultados de una gran serie de pacientes asiáticos, largamente seguida, donde se demuestra que el riesgo de desarrollar cirrosis se relaciona con el nivel de viremia (a partir de  $10^4$  copias/ml) independientemente de la tasa de transaminasas y de la presencia o no de HBeAg<sup>5</sup> (en sujetos HBeAg negativos con transaminasas normales en el momento de la inclusión el riesgo de desarrollar cirrosis aumenta paralelamente a los niveles de ADN-VHB en el suero en ese mismo momento). De todos modos, con viremias menores de  $10^4$  también aparece cirrosis durante el seguimiento, aunque el riesgo es significativamente menor<sup>5</sup>. Hallazgos similares se han encontrado en cuanto al desarrollo de hepatocarcinoma. En este último caso, además, con independencia de que los pacientes fueran o no cirróticos al comienzo del estudio<sup>6</sup>. En otra serie de 55 pacientes sin HBeAg en el suero, los niveles de ADN-VHB se relacionaron con la intensidad de los fenómenos necroinflamatorios<sup>7</sup>.

Estos resultados pueden no ser enteramente aplicables a la población occidental, conocidas las diferencias evolutivas de la infección entre asiáticos y caucásicos, pero hay alguna experiencia europea previa<sup>8</sup> que relaciona altas tasas de ADN-VHB (positividad mediante *dot-blot*) con mayores lesiones histológicas (mientras los niveles de enzimas y la presencia o no de HBeAg en el suero no fueron significativamente diferentes), y también con peor evolución<sup>3</sup>.

Por lo tanto, la presencia simultánea de ADN-VHB por encima de  $10^4$  copias/ml en suero y de actividad necroinflamatoria supone riesgo de evolución desfavorable y, como consecuencia, indicación de medidas que permitan

TABLA 2. Clasificación de las hepatitis crónicas por VHB

Transaminasas	ADN-VHB	HBeAg	Lesión hepática
Elevadas			
Con oscilaciones	$\geq 10^5$ copias/ml	Positivo	Necroinflamación
Sin oscilaciones	$\geq 10^4$ copias/ml	Negativo	Con o sin cirrosis
Elevadas			
Con oscilaciones	$\leq 10^5$ copias/ml	Positivo	Necroinflamación
Sin oscilaciones	$\leq 10^4$ copias/ml	Negativo	Con o sin cirrosis
Normales			
Con oscilaciones	$\geq 10^5$ copias/ml	Positivo	Necroinflamación
Sin oscilaciones	$\geq 10^4$ copias/ml	Negativo	Con o sin cirrosis
Normales			
Con oscilaciones	$\leq 10^5$ copias/ml	Positivo	Necroinflamación
Sin oscilaciones	$\leq 10^4$ copias/ml	Negativo	Con o sin cirrosis

situar ambos parámetros en niveles con menor riesgo de progresión de las lesiones hepáticas, si no es posible la inactivación permanente de la infección (A).

## BIOPSIA HEPÁTICA Y DECISIÓN DE TRATAR EN LA INFECCIÓN CRÓNICA POR VHB

La biopsia hepática se ha indicado en los portadores crónicos de HBsAg con diferentes objetivos. En lo que se refiere a su relación con la indicación de instaurar tratamiento es necesario precisar:

- Puede definir la causa de las lesiones hepáticas cuando coexisten otros factores etiológicos, además de la infección por VHB, pero excepcionalmente modifica el diagnóstico en caso contrario (B).
- El grado de fibrosis hepática no influye en la respuesta al tratamiento con interferón alfa convencional, pegilado, lamivudina o la combinación de los dos últimos<sup>9,10</sup> (A).
- Aunque se han descrito casos aislados de insuficiencia hepática grave durante el tratamiento con interferón en pacientes con fibrosis avanzada, en los dos grandes ensayos de registro de interferón pegilado<sup>9,10</sup>, donde se han tratado 89 y 94 pacientes respectivamente con esa característica, compensados y sin signos de riesgo de descompensación, no se produjeron efectos secundarios de este tipo (B).

## IDENTIFICACIÓN DE LOS CANDIDATOS A TRATAMIENTO

Los pacientes portadores de HBsAg deben ser clasificados según los dos parámetros anteriormente descritos, y podrán ser incluidos en alguno de los grupos que se describen en la tabla 2. El tratamiento sólo se recomienda cuando coexiste actividad necroinflamatoria y ADN-VHB sérico por encima de los niveles descritos (en todo caso determinado por técnicas con la sensibilidad necesaria).

Sin embargo, los parámetros sobre los que se asienta esta decisión no siempre son inequívocos y se considera que los portadores inactivos (pacientes que tienen persistentemente transaminasas normales, ADN-VHB negativo o menor de 400 copias/ml y lesiones histológicas mínimas

o ausentes) no precisan tratamiento ya que la histología hepática no se modifica a plazo medio<sup>4</sup> (C). No obstante, portadores HBeAg negativos con enzimas normales y ADN-VHB por debajo de  $10^5$  y hasta de  $10^4$  copias/ml pueden clasificarse erróneamente de portadores inactivos<sup>11</sup> (C). La respuesta al tratamiento, independientemente del tipo de éste, es más frecuente cuanto mayor nivel de transaminasas al iniciar la terapéutica.

Atendiendo a los datos expuestos, puede recomendarse tratamiento –una vez descartadas otras causas posibles de lesión hepática– a todos los pacientes que no presenten contraindicaciones formales para el mismo en los siguientes casos:

- Si presentan ADN-VHB en el suero  $\geq 10^5$  copias/ml (HBeAg positivos) o  $\geq 10^4$  copias/ml (HBeAg negativo) y transaminasas constante o intermitentemente elevadas (A).
- Si, a falta de una de las dos condiciones anteriores, se demuestran lesiones hepáticas necroinflamatorias características de la hepatitis crónica por VHB (C).

Respecto a la indicación de biopsia hepática (referida a su necesidad para decidir el tratamiento), debe recomendarse su práctica:

- Si existen dudas sobre el diagnóstico (A).
- Si los niveles de ADN-VHB en el suero, o de transaminasas, no alcanzan los valores requeridos para indicar tratamiento (A).
- En los portadores inactivos cuando durante el seguimiento se identifiquen elevaciones intermitentes de transaminasas, de viremia o de ambos parámetros (A).

No es necesaria la obtención de biopsia si:

- Se cumplen las condiciones necesarias para tratar (diagnóstico seguro, niveles requeridos de ADN-VHB y de transaminasas) (A).
- Se pretende descartar fibrosis avanzada antes de tratar con interferón pegilado ante la posibilidad de que aparezca insuficiencia hepática (B).

- La intención es predecir la respuesta al tratamiento (B). Independientemente de lo anterior, la biopsia hepática puede indicarse para conocer el efecto del tratamiento y, en todo caso, para evaluar nuevos agentes terapéuticos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rousham MRH, Hajiahmadi M, Shafaie S. Histopathological features of liver and its relation to serum transaminases levels in 91 cases of anti-HBe positive chronic hepatitis B. *Int J Clin Pract.* 2005;59:791-4.
2. Yuen MF, Ng IOL, Fan ST, et al. Significance of HBV DNA levels in liver histology of HBeAg and anti-HBe positive patients with chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol.* 2004;99: 2032-7.
3. Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, et al. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated patients: a long term cohort study. *J Hepatol.* 2002;36:263-70.
4. Zacharakis GH, Koskinas J, Kotsiou S, et al. Natural history of chronic HBV infection: a cohort study with up to 12 years follow-up in North Greece (part of the Interreg I-II/EC project). *J Med Virol.* 2005;77:173-9.
5. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology.* 2006;130:678-86.
6. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA.* 2006;295:65-73.
7. Chan HL, Tsang SW, Liew CT, et al. Viral genotype and hepatitis B virus DNA levels are correlated with histological liver damage in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:406-12.
8. Heintges T, Mohr L, Hensel F, et al. Value of liver biopsy prior to interferon therapy of chronic viral hepatitis. *Dig Dis Sci.* 1998;43:1562-5.
9. Low GK, Piratvsuth T, Luo KX, et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2005;352:2682-95.
10. Marcellin P, Low GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2004;351:1206-17.
11. Manesis E, Papatheodoridis GV, Sevastanos V, Cholongitas E, Papaioannou C, Hadzijannis SJ. Significance of hepatitis B viremia levels determined by a quantitative polymerase chain reaction assay in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2261-7.