

Monitorización del tratamiento y definición de la respuesta

E. Suárez García

Unidad de Enfermedades Digestivas. Hospital Universitario de Valme. Sevilla. España.

El objetivo del tratamiento de la hepatitis crónica B es erradicar la infección viral para evitar el desarrollo de cirrosis hepática y de sus complicaciones, incluida el carcinoma hepatocelular (CHC), mejorando la supervivencia y reduciendo la necesidad de trasplante hepático.

En los ensayos clínicos y en la práctica habitual no es útil usar estos objetivos finales como criterios de respuesta, salvo en pacientes con cirrosis descompensada, debido a la lenta evolución de la hepatitis crónica compensada.

Por otra parte, la eliminación del virus de la hepatitis B (VHB) (definida como la pérdida de HBsAg y seroconversión posterior a antiHBs), ocurre en menos del 10% de los pacientes con los tratamientos actuales. Incluso tras ella, no se consigue la erradicación viral, como lo demuestra la transmisión de la infección por los órganos de donantes antiHBc positivo aislado o la reactivación de la infección por la quimioterapia en pacientes HBsAg negativo. Ello se debe 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 (ADNccc), que es la especie de ADN más resistente al tratamiento antiviral. Para su eliminación, que supone la verdadera resolución de la infección, es necesaria la apoptosis de las células infectadas.

Necesitamos criterios de respuesta que reflejen adecuadamente la evolución clínica. No es fácil en la hepatitis crónica B debido a la gran heterogeneidad virológica y clínica de la enfermedad. Esta dificultad se refleja: *a)* en las guías de consenso de la EASL (Asociación Europea para el Estudio del Hígado), la AASLD (Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas) y la APASL (Asociación Asia-Pacífico para el Estudio del Hígado), que no indican un criterio único de eficacia sino múltiples criterios de respuesta, y *b)* en los ensayos clínicos controlados de registro de los fármacos que han utilizado criterios de respuesta diferentes haciendo difícil su comparación.

Correspondencia: Dr. E. Suárez García.
Unidad de Enfermedades Digestivas.
Hospital Universitario de Valme.
Ctra. de Cádiz, s/n. 41014 Sevilla. España.
Correo electrónico: em121154@terra.es

Un objetivo más realista del tratamiento es la supresión de la replicación viral de forma mantenida durante el tratamiento o tras la suspensión del mismo. La determinación de ADN-VHB por técnicas de PCR cuantitativas, sensibles y estandarizadas permite disponer de un criterio de eficacia principal, como en la hepatitis crónica C. Sin embargo, no se conoce de forma precisa el nivel ni el tiempo de supresión de la replicación viral necesario para conseguir una mejoría del pronóstico clínico.

DEFINICIÓN DE LA RESPUESTA

Se analizan los criterios de respuesta:

- a) Histológica
- b) Bioquímica
- c) Viroológica

Para un resumen de la definición de la respuesta, véase la tabla 1.

Respuesta histológica

Se ha considerado como el criterio de eficacia principal en los ensayos clínicos de registro de lamivudina, adefovir dipivoxil y entecavir. Se define, igual que en los ensayos de hepatitis crónica C, como la disminución ≥ 2 puntos en la puntuación necroinflamatoria sin empeoramiento de la puntuación de fibrosis del índice de Knodell. No existe evidencia que demuestre que dicha

TABLA 1. Definición de la respuesta

Respuesta	Definición
Bioquímica	ALT normal
Viroológica	
HBsAg positivo	Pérdida de HBeAg ADN-VHB $< 10^5$ cp/mL
HBsAg negativo	ADN-VHB $< 10^4$ cp/mL
Combinada (más útil en HBeAg negativo)	Bioquímica y virológica
Completa	Combinada y pérdida de HBsAg

reducción tenga repercusión clínica en hepatitis crónica B. Además, presenta muchas limitaciones: *a)* requiere un procedimiento invasivo, no exento de complicaciones y que no se puede realizar con mayor frecuencia que anual; *b)* utiliza una valoración semicuantitativa poco estandarizada de una variable no continua; *c)* puede ser poco sensible para distinguir entre 2 fármacos antivirales activos, al ser difícil de conseguir descensos > 4 puntos, y *d)* no permite predecir la respuesta de forma precoz. Por todo ello, no se recomienda su uso en la práctica clínica.

Respuesta bioquímica

Se define como la normalización de los niveles de ALT. Estudios asiáticos sugieren que los pacientes con ALT en el rango superior de la normalidad pueden tener riesgo de progresión y plantean la necesidad de modificar el criterio de respuesta. No existe evidencia que confirme este dato en pacientes caucásicos.

Durante el tratamiento con interferón alfa o interferón pegilado alfa-2a en pacientes con HBeAg positivo pueden aparecer brotes de hepatitis con elevaciones de ALT, a veces > 10 veces el valor superior normal, que se asocian con una mayor respuesta virológica.

En pacientes HBeAg negativo con respuesta bioquímica sostenida inducida por el tratamiento con interferón alfa o análogos de nucleósidos, la supervivencia es mayor y el desarrollo de descompensación hepática y/o CHC es menor que en los pacientes sin respuesta sostenida o no tratados^{1,2} (evidencia grado II).

Respuesta virológica

Pérdida de HBeAg con o sin seroconversión a antiHBe

En pacientes HBeAg positivo la pérdida de HBeAg en los 12 meses tras el fin del tratamiento con interferón alfa aumenta la supervivencia y reduce el riesgo de desarrollar CHC^{3,4} (evidencia grado II).

Descenso de los niveles de ADN-VHB

Se desconoce de forma precisa el nivel de carga viral que es necesario alcanzar para evitar la lesión hepática. En las guías de consenso de la EASL, AASLD y APASL se define la respuesta como ADN-VHB < 10⁵ copias/ml, con un bajo nivel de evidencia. Es necesario conocer si una mayor supresión de la replicación viral a niveles no detectables por las técnicas de PCR (límite de detección de 400, 300 o 200 copias/ml) se traduce en una mejor evolución clínica. La introducción de técnicas de PCR de tiempo real, con niveles detectables < 10² copias/ml, puede mostrar mayor utilidad.

En un estudio griego todos los portadores inactivos de VHB presentan una carga viral < 30.000 copias/ml, pero

este nivel también ocurre en el 10% de las hepatitis crónicas HBeAg negativo y en el 20% de las que presentan ALT basal normal⁵. Un estudio realizado en Taiwán, en una cohorte de más de 3.500 pacientes con infección crónica B (85% HBeAg negativo) no tratados por no reembolsar el Seguro Nacional de Salud el coste del tratamiento de la hepatitis crónica B hasta el año 2003, ha permitido mostrar que el riesgo de desarrollar cirrosis (diagnosticada con criterios ecográficos) aumenta de forma progresiva según los niveles basales de ADN-VHB, a partir de 10⁴ copias/ml⁶. Un estudio semejante ha encontrado resultados similares para el riesgo de desarrollar CHC. Estos estudios no pueden ser reproducidos en pacientes caucásicos; por tanto, no podremos conocer si los resultados son aplicables a nuestro medio. No obstante, sugieren que el objetivo del tratamiento puede ser conseguir niveles de carga viral < 10⁴ copias/ml.

A partir de los datos obtenidos de 26 estudios de tratamiento antiviral con interferón alfa y análogos de nucleósidos en más de 3.400 pacientes (74% HBeAg positivo), se encontró que la variabilidad de la determinación de ADN-VHB en un paciente no tratado era < 1 log₁₀ copias/ml y que existía correlación entre el cambio de la carga viral y: *a)* la mejoría histológica al final del tratamiento con un descenso de 1 log₁₀ copias/ml equivalente al cambio de 2 puntos en el índice de Knodell que define la respuesta histológica; *b)* el desarrollo de seroconversión, sin poder definir el nivel exacto de viremia a conseguir por la escasa sensibilidad de las técnicas empleadas para determinar ADN-VHB, y *c)* la pérdida de HBsAg que ocurre a niveles de replicación muy bajos, < 10³ copias/ml⁷. Estos resultados confirman que el objetivo del tratamiento debe ser una supresión viral profunda y duradera.

En pacientes HBeAg positivo con niveles de ADN-VHB < 10⁵ copias/ml asociados a la pérdida de HBeAg en los 12 meses tras el fin del tratamiento con interferón alfa aumenta la supervivencia y reduce el riesgo de desarrollar CHC⁴ (evidencia grado II).

Dos estudios en pacientes HBeAg negativo tratados con análogos de nucleósidos muestran que la respuesta virológica sostenida a largo plazo se asocia con una mayor supervivencia y un menor desarrollo de descompensación hepática y/o CHC^{2,8}. Sin embargo, el criterio de respuesta virológica fue distinto en ambos estudios: niveles de ADN-VHB < 10³ y < 10⁵ copias/ml, respectivamente. Se necesitan estudios que comparen la evolución clínica según los diferentes niveles de viremia alcanzados con el tratamiento. Sin embargo, niveles de ADN-VHB < 200 copias/ml mantenidos durante 5 años de tratamiento con lamivudina no evitan la recidiva tras la suspensión del fármaco⁹.

Un ensayo multicéntrico randomizado doble ciego en fase II, en pacientes HBeAg positivo tratados durante 1 año con telbivudina, lamivudina o la combinación de ambos, muestra que el grado de supresión viral a las 24 semanas de tratamiento se relaciona con la respuesta y la recidiva virológica por desarrollo de mutaciones; así, los pacientes

con niveles de ADN-VHB $< 10^3$ copias/ml no presentan recidiva y su respuesta valorada como pérdida de HBeAg, ADN-VHB no detectable (< 200 copias/ml) y ALT normal es superior¹⁰.

Tras estas consideraciones, se recomienda como respuesta virológica un nivel de ADN-VHB para pacientes HBeAg positivo $< 10^5$ copias/ml y para pacientes HBeAg negativo $< 10^4$ copias/ml.

Nuevos estudios confirmarán la recomendación de modificar el tratamiento si la carga viral a las 24 semanas se mantiene $> 10^3$ copias/ml (evidencia grado II).

Respuesta combinada

Se define como la combinación de la respuesta bioquímica y virológica.

Respuesta completa

Se define como la respuesta combinada con pérdida de HBsAg. Se considera la resolución de la infección.

TIEMPO DE VALORACIÓN DE LA RESPUESTA

Todas estas respuestas se pueden valorar en diferentes momentos del tratamiento:

1. Durante el tratamiento:

- Inicial: en los primeros 6 meses.
- Al final del tratamiento: al terminar un tratamiento limitado en el tiempo.
- Mantenida: persiste a lo largo del tratamiento.

2. Después del tratamiento:

- Sostenida 6 meses: a los 6 meses de suspender el tratamiento.
- Sostenida 12 meses: a los 12 meses de suspender el tratamiento.

En los pacientes en tratamiento con interferón alfa o interferón pegilado alfa-2a se recomienda valorar la respuesta sostenida a los 12 meses. En los HBeAg positivo porque la pérdida de HBeAg puede ocurrir tras la suspensión del fármaco y es máxima a los 12 meses. En los HBeAg negativo, por el contrario, porque la recidiva tras la suspensión del fármaco es alta y puede producirse de forma tardía.

En los tratamientos con análogos de nucleósidos/tidos, que suelen ser muy prolongados en el tiempo y con un riesgo de desarrollo de resistencias, se han propuesto las siguientes definiciones, que precisan de validación en estudios multicéntricos:

- Tratamiento antiviral efectivo: descenso sostenido $\geq 1 \log_{10}$ UI/ml en ADN-VHB basal a los 3 meses de comenzar el tratamiento.

- Fallo de tratamiento antiviral primario: fallo de un fármaco para reducir niveles de ADN-VHB $\geq 1 \log_{10}$ UI/ml en 3 meses.

- Fallo de tratamiento antiviral secundario (o recidiva virológica): rebote de ADN-VHB $\geq 1 \log_{10}$ UI/ml en pacientes con un tratamiento antiviral efectivo inicial, que continúan tomando el fármaco, confirmado en dos determinaciones consecutivas con un intervalo de 1 mes.

MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

La monitorización permite valorar la respuesta y evaluar el cumplimiento por parte del paciente, así como detectar efectos secundarios, brotes de hepatitis relacionados con el tratamiento y el desarrollo de mutaciones resistentes al fármaco. Es diferente según el tipo de fármaco utilizado. Estas recomendaciones tienen evidencia grado III-IV.

a) Interferón alfa o interferón pegilado alfa-2a.

1. Hemograma: para valorar efectos secundarios.

A las 2 y 4 semanas; después cada 4 semanas, pudiendo espaciarse a 6-8 semanas a partir de la 24.^a semana de tratamiento (en interferón pegilado), según la aparición o no de efectos secundarios.

2. Glucosa, colesterol y triglicéridos: para valorar efectos secundarios.

Cada 4 semanas, pudiendo espaciarse a 6-8 semanas como el hemograma.

3. Hormonas tiroideas: para valorar efectos secundarios.

Cada 12 semanas.

4. Transaminasas: para valorar brotes de hepatitis, que es un factor favorable en HBeAg positivo, y la respuesta en HBeAg negativo.

Cada 12 semanas durante el tratamiento, y a los 6 y 12 meses tras la suspensión.

5. HBeAg y antiHBe/HBsAg y antiHBs: para valorar la respuesta.

Al final del tratamiento, y a los 6 y 12 meses tras la suspensión.

6. ADN-VHB por técnica de PCR: como factor predictivo y para valorar la respuesta.

Cada 12 semanas, y a los 6 y 12 meses tras la suspensión.

b) Análogos de nucleósidos/tidos.

1. Urea y creatinina: si se utiliza adefovir dipivoxil para valorar efectos secundarios.

Cada 1-3 meses desde el inicio en pacientes con cirrosis descompensada y cada 3 meses en todos los pacientes a partir de 1 año de tratamiento.

2. Bilirrubina total, actividad de protrombina, albúmina y creatinina: en cirrosis descompensada para valorar función hepática.

Cada 1-3 meses según situación clínica.

3. Transaminasas: para valorar respuesta y desarrollo de resistencias.

• *Hepatitis leve-moderada:*

Lamivudina: cada 6 meses durante 1 año, y cada 3 meses a partir del segundo año.

Adefovir dipivoxil: cada 6 meses durante 2 años, y cada 3 meses, a partir del tercer año.

• *Hepatitis avanzada o cirrosis:*

Lamivudina: cada 3 meses.

Adefovir dipivoxil: cada 6 meses durante 1 año, y cada 3 meses, a partir del segundo año.

4. *HBeAg y antiHBe:* para valorar respuesta.

Cada 6 meses.

5. *HBsAg y antiHBs:* para valorar respuesta.

Cada 12 meses.

6. *ADN-VHB* por técnica de PCR: como factor predictivo y para valorar respuesta y desarrollo de resistencias.

A los 3 y 6 meses.

• *Hepatitis leve-moderada:*

Lamivudina: cada 6 meses durante 1 año, y cada 3 meses, a partir del segundo año.

Adefovir dipivoxil: cada 6 meses durante 2 años, y cada 3 meses, a partir del tercer año.

Hepatitis avanzada o cirrosis:

Lamivudina: cada 3 meses.

Adefovir dipivoxil: cada 6 meses durante 1 año, y cada 3 meses, a partir del segundo año.

BIBLIOGRAFÍA

1. Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2001;34:306-13.
2. Papatheodoridis GV, Dimou E, Dimakopoulos K, Manolakopoulos S, Rapti I, Kitis G, et al. Outcome of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analog therapy starting with lamivudine. *Hepatology.* 2005;42:121-9.
3. Van Zonneveld M, Honkoop P, Hansen BE, Niesters HGM, Murad SD, De Man RA, et al. Long-term follow-up of alpha-interferon treatment of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2004;39:804-10.
4. Lin SM, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 1999;29:971-5.
5. Manesis E, Papatheodoridis GV, Hadziyannis SJ. Serum HBV-DNA levels in inactive hepatitis B virus carriers. *Gastroenterology.* 2002;122:2092-3.
6. 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.
7. Mommeja-Marin H, Mondou E, Blum MR, Rousseau F. Serum HBV DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic HBV infection: analysis and review of the literature. *Hepatology.* 2003;37:1309-19.
8. Di Marco V, Marzano A, Lampertico P, Andreone P, Santantonio T, Almasio PL, et al. Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. *Hepatology.* 2004;40:883-91.
9. Barbon V, Gaia S, Marzano A, Lagget M, Rizzetto M. *J Hepatol.* 2004;41:500-1.
10. Lai CL, Leung N, Teo EK, Tong M, Wong F, Hann HW, et al. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2005;129:528-36.