



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



HÍGADO I

Hepatitis B

Hepatitis B

M. Dehesa-Violante

Coordinadora de la Clínica de Hígado. Hospital Star Médica Centro

Recibido el 8 de junio de 2013; aceptado el 17 de junio de 2013

A pesar de contar con una vacuna eficaz desde hace muchos años y que desde 1998 forma parte de la cartilla nacional de vacunación, aún seguimos teniendo casos de hepatitis aguda "B", hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular, lo cual podríamos prevenir fácilmente si se aplicara la vacuna de manera universal. Por otro lado, en la actualidad contamos con varios medicamentos que son altamente eficaces, que se administran por vía oral, los análogos de nucleósidos y nucleótidos, aunque hasta el momento no se ha logrado eliminar en forma definitiva, ya que es necesario eliminar el cccDNA (cadena cerrada covalente de ADN), para que no vuelva a replicar el virus B, lo que hasta el momento no se ha logrado con ninguno de los tratamientos actuales. Sabemos que en la infección por virus B, existe correlación con la intensidad de la carga viral y el desarrollo de carcinoma hepatocelular, por lo que es necesario utilizar medicamentos que disminuyan o desaparezcan la replicación viral para prevenir el desarrollo de carcinoma. En la actualidad y de acuerdo a las diferentes guías de tratamiento, los medicamentos de primera línea son entecavir, tenofovir e interferón pegilado.

En esta revisión analizaremos algunos de los trabajos que a mi criterio tienen relevancia en esta enfermedad y que se

presentaron en el congreso de AASLD en 2012 y en el EASLD en 2013.

Se ha dicho que los pacientes asiáticos responden mejor a la administración de interferón pegilado. En su trabajo, el Dr. Marcellin¹ analiza en un estudio de cohorte los predictores de depuración del AgsHB y examina si hay diferencias entre los caucásicos vs. asiáticos. Se incluyeron 592 pacientes con Ag "e" + con HCB (455 asiático y 137 caucásicos), 641 con Ag "e" negativo (224 asiáticos y 417 caucásicos). Los participantes se siguieron por 24 semanas antes de iniciar el tratamiento con monoterapia (180 µg de IFN pegilado α2a durante 48 semanas) y se siguieron durante 3 años después del tratamiento, aunque se reporta lo que sucedió después de 3 meses. No hubo diferencias entre los dos grupos. Como ya comentamos, actualmente tenofovir es el último medicamento que se ha aceptado para el tratamiento de HCB en nuestro país, si se combina con emtricitabina (Truvada[®]) suprime la replicación viral mejor que si se utiliza tenofovir sólo en aquellos pacientes con enfermedad inactiva o inmutotolerantes².

Kim WR et al.³ informan que la supresión sostenida de la replicación viral utilizando tenofovir, reduce significativamente el desarrollo de carcinoma hepatocelular después de

Autor de correspondencia: Hospital Star Médica Centro. Altadena No 59-402. Col. Nápoles. México, D.F. C.P. 03810. Teléfono: (01) 5543 4294. Correo electrónico: mdehesa@prodigy.net.mx. (M. Dehesa-Violante)

6 años de tratamiento, aún sin depurar el Ag e y el AgsHB, e incluso que no haya depuración de éstos, el riesgo de hepatocarcinoma permanece alto si la carga viral está elevada.

Se ha pensado que se podría tener mejor respuesta al tratamiento si se utilizara la combinación de interferón pegilado más algún análogo dinucleósido o dinucleótido. En el trabajo de Sonneveld et al.⁴ se analizan 184 pacientes con AgeHB+ con enfermedad hepática compensada en 15 lugares de Europa y China, 60% eran asiáticos. Un grupo recibió 0.5 mg de entecavir por 48 semanas, el otro la misma dosis pero después de 24 semanas se les añadieron 180 µg de IFNPEGα2a y continuaron con esta terapia por 48 semanas. Un 53% y 61% alcanzaron una carga viral < 200 UI/mL. Sin diferencia estadísticamente significativa. En el análisis multivariado los únicos factores independientes asociados a la respuesta combinada fueron los niveles de AgsHB (razón de momios = 0.42), lo que indica que a niveles menores aumenta la posibilidad de respuesta y que la adición de IFN puede cuadruplicar la posibilidad de respuesta, y también la posibilidad de respuesta utilizando IFN sólo depende de las concentraciones del AgsHB y que el genotipo no es indispensable, aunque responden mejor los de genotipo A.

Hosaka et al.⁵ presentan los hallazgos a largo plazo de pacientes tratados con entecavir y el desarrollo de carcinoma hepatocelular y los que no lo hicieron, en este estudio retrospectivo incluyeron 472 pacientes tratados con entecavir vs. 1,568 sin tratamiento. El 3% de los tratados con entecavir desarrolló hepatocarcinoma en un periodo de seguimiento de 3 años comparado con un 14% de los no tratados después de un seguimiento de 10 años. El índice acumulativo a 5 años de desarrollar carcinoma es 4% y 12%, respectivamente. En el análisis multivariado el uso de entecavir disminuye significativamente el riesgo de hepatocarcinoma con una razón de riesgo (HR) de 0.40, 60% del riesgo de reducción, y también puede reducir la posibilidad de recurrencia una vez que se ha resecado el tumor.

Se ha dicho que aquellos pacientes que tienen hepatitis B con carga viral negativa, pueden reactivarse si por alguna razón reciben tratamientos que disminuyan la respuesta inmune y en ocasiones existe duda de qué medicamento administrar y por cuánto tiempo hacerlo. En el estudio de Yoo et al.⁶ se comparó la probabilidad de reactivación utilizando de forma profiláctica 3 análogos dinucleótidos dinucleósidos: lamivudina, telbivudina y entecavir. Se incluyeron en total 241 pacientes que recibieron quimioterapia y profilaxis con uno de los antivirales que ya se mencionaron, y se evaluó la reactivación hasta 6 meses después de la quimioterapia. La edad de los pacientes fue 55 años y 129 fueron mujeres. El DNAVHB inicial fue de 174 UI/mL. El tiempo promedio de reactivación fue de 8.4 meses y la desarrollaron 25 pacientes, incluso algunos cursaron con hepatitis. Los que recibieron entecavir no desarrollaron ni elevación de la carga ni reactivación. Se concluye que la profilaxis en pacientes que van a ser sometidos a quimioterapia por tumores sólidos y linfomas no Hodgkin (LNH) es mejor tratarlos con entecavir, seguido por telbivudina, siendo lamivudina la menos efectiva.

La hepatitis B oculta se define como la persistencia del VHB en el hígado, sin la presencia del AgsHBV en el suero y con o sin el AcCHB y en general sin carga viral. Se considera como una infección silenciosa, cuando existe replicación del virus por alguna razón, puede ser fatal. Recientemente

las guías internacionales sugieren hacer una investigación estricta tanto de ALTs y marcadores virales en pacientes que van a recibir terapia con inmunosupresión, sobre todo con anticuerpos monoclonales (por ejemplo rituximab). En este estudio de Masarone et al.⁷ se analizaron pacientes con LNH, la reactivación ocurrió entre el 3% y el 25% dependiendo del fármaco y el área geográfica. La presencia de reactivación de la hepatitis B oculta, en una zona de Italia ocurrió en el 5.37% y en los pacientes que recibieron anticuerpos monoclonales.

En el estudio de Huang et al.⁸ se analiza la posibilidad de desarrollo de cirrosis en pacientes que fueron tratados con IFN vs. análogos dinucleótidos dinucleósidos, en este estudio de cohorte en pacientes valorados a largo plazo. Se investigaron adultos mayores de 20 años de edad que recibieron tratamiento con interferón o bien con análogos dinucleótidos dinucleósidos lamivudina, adefovir dipivoxil, telbivudina o entecavir de 2000 a 2008, se siguieron hasta que desarrollaron cirrosis, várices esofágicas o perdieron el seguro en diciembre de 2009. Se incluyeron 1,768 pacientes (764 tratados con IFN y 1,004 con análogos dinucleótidos dinucleósidos). En el análisis de sobrevida de Kaplan-Meier se encontró una incidencia mayor de cirrosis entre los que recibieron interferón ($p = 0.01$, riesgo relativo = 1.54, IC95% = 1.10-2.15). Por lo tanto, el riesgo de desarrollar cirrosis en estos pacientes es mayor en aquellos tratados con IFN que en los tratados con análogos.

Se ha discutido acerca de la necesidad de aplicar un refuerzo de la vacuna en sujetos que la reciben en la edad adulta. La aplicación universal de la vacuna ha disminuido la frecuencia de infección por virus B. En este estudio de Gara et al.⁹ se estudia la durabilidad del AcSbHB en los trabajadores de la salud que se vacunaron en la edad adulta y valoraron la respuesta al refuerzo en aquellos que el AcSb era negativo. Los trabajadores de la salud tenían entre 18 y 60 años cuando recibieron la primera vacunación y se dividieron en grupo 1 de 10 a 14 años, grupo 2 de 15 a 19 años y grupo 3 ≥ 20 años. Ellos llenaron un cuestionario y se les determinó AgsHB, AcCHB y se hicieron títulos del AcSbHB. Ninguno tuvo AgsHB, cuatro tuvieron Acc y el AcSb fue negativo en el 16%, 26% y 25%, entre los grupos 1, 2 y 3, respectivamente. Ninguno fue positivo para el Ags pero 4 tuvieron el Acc+. Los que presentaron el Ac indetectable fueron mayores (51 vs. 47 años; $p = 0.04$) y se vacunaron a mayor edad (35 vs. 32 años; $p = 0.02$). Los títulos fueron mayores en los del grupo 1 y menores en el grupo 3. Por análisis de regresión logística los que se vacunaron en edades más tardías son los que tuvieron títulos negativos. Se concluye que la vacuna es eficaz, pero los que se vacunaron a mayor edad posiblemente requieran un refuerzo, ya que los títulos disminuyen con el tiempo.

Del análisis de estos trabajos podemos concluir lo siguiente:

- No hay diferencia de la respuesta al tratamiento entre la población asiática y la caucásica.
- La combinación de tenofovir y emtricitabina es mejor que tenofovir solo.
- La administración de tenofovir y en base a la supresión de la replicación viral, reduce significativamente el desarrollo de carcinoma hepatocelular.

- Debe considerarse tratamiento con análogos dinucleótidos dinucleósidos en pacientes que tienen carga viral alta a pesar de tener ALTs normales, aunque son necesarios más estudios para poder sacar conclusiones definitivas.
- La respuesta es muy semejante si se utiliza interferón sólo que si se combina con entecavir, aunque los que tuvieron títulos más bajos de AgsHB tuvieron mejor respuesta con la combinación y al parecer responden mejor los genotipos A.
- El uso de entecavir a largo plazo disminuye la aparición de carcinoma hepatocelular, al igual que el desarrollo de recurrencia en pacientes a quienes se le ha resecado un carcinoma hepatocelular.
- Los pacientes que tienen HCB inactiva y van a recibir terapia inmunosupresora deben recibir tratamiento para impedir la reactivación y de los 3 análogos utilizados fue mejor entecavir y en segundo lugar telbivudina.
- Los pacientes con hepatitis B oculta que recibirán terapia con inmunosupresores y anticuerpos monoclonales deben ser sometidos a una investigación exhaustiva para descartar hepatitis B oculta, ya que ésta se puede reactivar, lo que sucedió en el 5.37% de los pacientes que recibieron anticuerpos monoclonales.
- El desarrollo de cirrosis es mayor en pacientes tratados con IFN que en los que recibieron análogos.
- En aquellos sujetos que recibieron la vacuna en la edad adulta es posible que los títulos de anticuerpos disminuyan, por lo que estaría justificado aplicar un refuerzo sobre todo en trabajadores de la salud.

Financiamiento

No hubo financiamiento para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflicto de interés, en relación con el artículo que se remite para publicación.

Bibliografía

1. Marcellin P, Xie Q, Piratvisuth T, et al. S-Collate cohort real-life study efficacy and safety of peginterferon alfa-2^a (40kd) in 1223 patients with chronic hepatitis B according to Asian and Caucasian race. *J Hepatol* 2013;58:S1:A41:S18.
2. Chan HL, Hui AJ, Chan S, et al. Tenofovir DF (TDF) compared to emtricitabine (FTC)/TDF in HBeAg positive chronic hepatitis B (CHB) virus infected patients in immunotolerant (IT) phase. *J Hepatol* 2013;58:S1:A101:S45.
3. Kim WR, Berg T, Loomba R, et al. Long term tenofovir disoproxil fumarate (TDF) therapy and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013;58:S1:A43:S19.
4. Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisulth T, et al. Response-guided peginterferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis B use in serum hepatitis surface antigen level: a pooled analysis of 803 patients. *Hepatology* 2012;56:S1:A23.
5. Hosaka T, Susuki F, Kobayashi M, et al. Long term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2012;56:S1:A357.
6. Yoo J, Lee J, Yu S, et al. Comparison of lamivudine, telbivudine, and entecavir as antiviral prophylaxis for patients with hepatitis B undergoing cytotoxic chemotherapy. *Hepatology* 2012;56:S1:A906.
7. Masarone M, Persico M. Prevalence of occult HBV infection reactivation in a large cohort on non-Hodgkin lymphoma (NHL) patients: a retrospective study. *Hepatology* 2012;56:S1:A908.
8. Huang Y, Hu J, Yang S. Long-term outcomes of interferon versus nucleos(t)ide analogues therapy in chronic hepatitis B patients. A nationwide cohort study. *Hepatology* 2012;56:S1:CRW-2.
9. Gara N, Abdalla A, Rivera EM, et al. Durability of antibody response following hepatitis B vaccination in healthcare workers vaccinated as adults. *Hepatology* 2012;56:S1:A905.