

## ¿La biopsia hepática es necesaria para indicar el tratamiento antiviral en los pacientes con infección crónica por el VHB?

Se calcula que en la población mundial hay unos 400 millones de personas infectadas por el VHB en el mundo, aproximadamente un 20% pueden morir prematuramente por las graves complicaciones, como son el cáncer hepatocelular o la cirrosis hepática descompensada. En España, es posible que la prevalencia haya aumentado en esta última década por la población inmigrante de países con alta prevalencia. Para cambiar la historia natural de la enfermedad y evitar sus complicaciones, es necesario detectar a los pacientes subsidiarios de tratamiento y mantenerlos con cargas virales negativas con los nuevos fármacos antivirales.

En la historia natural destacan dos mecanismos de transmisión: a) la transmisión vertical de la madre a los recién nacidos, estos se infectan con mucha facilidad dependiendo de la carga viral de la madre. La infección se hace crónica en más del 90% con una fase muy prolongada de inmunotolerancia, que se caracteriza por ALT normal, alta carga viral, AgHBe positivo y pocas o nulas lesiones hepáticas; y b) la transmisión de persona a persona aparece en los adolescentes y adultos con una fase de inmunotolerancia muy corta o inexistente. Menos de un 5% se cronifican y se caracteriza por una fase de inmunorreacción: ALT aumentada y menor carga viral, es la hepatitis crónica AgHBe positivo. También los niños, después de una fase prolongada de inmunotolerancia, entre la segunda y cuarta década de la vida, desarrollan la fase de inmunorreactividad. Durante esta fase se origina el proceso de seroconversión a anti-HBe, que implica una resolución de la actividad viral. No obstante, algunos pacientes mantienen niveles altos de ADN-VHB y aumento de ALT (hepatitis crónica anti-HBe positivo o AgHBe negativo, fase de reactivación). En el mejor de los casos, la enfermedad evoluciona hacia la resolución de la actividad viral, son los portadores inactivos: ALT persistentemente normal, ADN-VHB menor de 2.000 UI/ml y mínimas lesiones hepáticas o hígado normal, excepto si presentaban una cirrosis hepática en fases previas. El estado de portador inactivo puede ser reversible y volver a una situación de inmunorreactividad AgHBe positivo o anti-HBe positivo (1). La verdadera curación de la enfermedad se produce cuando desaparece el AgHBs, aunque no siempre se acompaña de seroconversión a anti-HBs, que es la situación ideal. Además, de manera espontánea o con el tratamiento no se consigue la erradicación completa del VHB, ya que no se elimina el ADNccc de los hepatocitos. La negatización del AgHBs sucede espontáneamente solo en el 0,5 a 1% por año. Recientemente, en un seguimiento de 3.087 individuos AgHBs positivo (estudio REVEAL) realizado en Taiwán durante un seguimiento de 8 años, se ha comunicado una tasa de aclaramiento anual de 2,26% (2). Con el tratamiento antiviral la pérdida del AgHBs a los 2 años es del 3 al 5%.

Uno de los problemas más importantes es distinguir los pacientes con hepatitis crónica anti-HBe positivo con baja carga viral, incluso inferior a 2.000 UI/ml con

## Editorial

ALT normal o casi normal, de los portadores inactivos. Es sabido que en los primeros la ALT fluctúa con periodos que pueden ser prolongados de ALT normal (45-65%), mientras que en los segundos la ALT permanece normal y la carga viral se mantiene inferior a 2.000 UI/ml. En general, en el estudio del VHB se necesitan varios controles anuales para conocer exactamente la situación del paciente. Al contrario del virus de la hepatitis C, que con un solo control es suficiente para analizar el estado clínico, el VHB necesita un estudio más detenido con varios controles de ALT y de carga viral para poder conocer en qué fase se encuentra. También, la cuantificación plasmática de AgHBs puede ayudar a diferenciar estas dos situaciones, en los portadores inactivos unos niveles de AgHBs menores de 1.000 UI/ml junto con un ADN-VHB inferior a 2.000 UI/ml tiene una sensibilidad diagnóstica del 91 y una especificidad del 95% (3).

Según las guías clínicas (4,5), los pacientes que están en fase de inmunotolerancia y los portadores inactivos no son subsidiarios de tratamiento, sólo durante la fase inmunorreactiva está indicado el tratamiento. Se piensa que con la carga viral, sin tener en cuenta otros factores como la ALT y la biopsia hepática, se puede iniciar el tratamiento. Esto se basa en la estrecha relación que hay entre los niveles de ADN-VHB y la cirrosis hepática o el carcinoma hepatocelular. No obstante, la decisión de tratar a un paciente, excepto en las indicaciones de tratamiento urgente, se deben tomar teniendo en cuenta los tres factores. Inicialmente debemos valorar la ALT y el ADN-VHB en más de una ocasión durante un periodo mínimo de unos 6 meses y posteriormente, si es necesario, la biopsia hepática. Es importante no tratar a los pacientes precipitadamente, en los AgHBe positivo menores de 40 años la evolución de la enfermedad puede ser favorable, incluso algunos presentan la seroconversión espontánea a anti-HBe. Esto indica que dependiendo del caso un paciente AgHBe positivo menor de 30 ó 40 años no necesita un tratamiento inmediato y se podría vigilar. Sin embargo, después de esa edad y si continúa el aumento de la ALT y persiste la actividad necroinflamatoria hepática se debería tratar. En un estudio reciente analizan la evolución de los pacientes AgHBe positivo según la edad de seroconversión a anti-HBe. Los pacientes que seroconvierten antes de los 30 años, tienen menos posibilidades de presentar una hepatitis crónica anti-HBe positiva y sobre todo una cirrosis hepática, que los que lo hacen entre 30 y 40 años y, sobre todo, si es después de los 40 años. Por lo tanto, en los AgHBe positivo hay una edad límite que está alrededor de los 30 años en donde es difícil que aparezcan problemas serios derivados de la infección crónica y se puede esperar a la seroconversión espontánea (6). En cambio, los pacientes anti-HBe positivo habitualmente tienen una edad superior y muy rara vez mejoran espontáneamente, lo que significa que no tiene sentido diferir el tratamiento si está indicado.

En general, se acepta que los niveles de ALT son marcadores de lesión hepática avanzada y se indica el tratamiento antiviral en los pacientes con ALT superior a dos veces el límite superior de la normalidad (LN) con una carga viral mayor de 20.000 UI/ml en los AgHBe positivo (en la guía europea 2.000 UI/ml) y 2.000 UI/ml en los anti-HBe positivo. Si el aumento de ALT es entre 1-2xLN se deberían tratar los casos en que la biopsia hepática muestre una actividad necroinflamatoria y fibrosis significativa, al menos A2 y F2 según METAVIR. Aunque la ALT puede diferenciar a los pacientes con lesiones histológicas significativas, se han descrito lesiones hepáticas importantes en pacientes con ALT normal. No obstante, el número de pacientes incluidos en la mayoría de los estudios es pequeño o la ALT no era permanentemente normal o la carga viral era superior al límite aceptable (> 2.000 UI/ml). En un estudio en 116 pacientes anti-HBe positivo con ALT permanentemente nor-

## Editorial

mal, se observó que el 21% presentaban una fibrosis  $> 2$ , sin embargo, el nivel de la carga viral (ADN-VHB  $< 5\log$  copias/ml) sobrepasa los límites descritos para el portador inactivo (7). También en 35 portadores inactivos anti-HBe positivo y ALT normal, se observó una fibrosis  $> 2$  en el 17%, pero la carga viral oscilaba entre 2.000 y 20.000 UI/ml (8). En cualquier caso, se está valorando disminuir el corte de la normalidad para la ALT y se sugiere que el límite superior debería ser 30 U/l para hombres y 19 U/l para mujeres.

Por lo tanto, la biopsia hepática tiene un papel fundamental a la hora de decidir el tratamiento en estos pacientes. En este número Esther Molina Pérez y cols. analizan la importancia de la biopsia hepática en pacientes con hepatitis crónica con elevación moderada o intermitente de ALT, que son los más conflictivos a la hora de decidir el tratamiento. Incluyen a 89 pacientes, 33 AgHB positivo y 56 anti-HBe positivo. Los niveles de ALT y carga viral fueron determinados cada tres meses durante un año, indicándose la biopsia hepática en aquellos pacientes que presentaron elevación intermitente o persistente de ALT por encima del LN y/o ADN-VHB  $> 2.000$  UI/ml en pacientes anti-HBe positivo. Los pacientes inmunotolerantes o portadores inactivos fueron excluidos del estudio. La conclusión más importante es que un número elevado de pacientes, el 60,7%, tenían una lesión hepática lo suficientemente importante para indicar el tratamiento. La indicación de la biopsia hepática fue independiente de la carga viral o los marcadores serológicos. Por último, si en el momento de realizar la biopsia hepática la ALT era normal, el 47,1% tenían indicación de tratamiento frente al 69,1% si la ALT estaba aumentada ( $P = 0,04$ ). Probablemente, el primer grupo tenía más tendencia a pasar periodos con ALT normal que el segundo y esto puede influir en el grado de lesiones hepáticas. En el estudio de Kumar y cols. (7), con un número muy elevado de pacientes, aproximadamente el 65% tenían una fibrosis  $\geq 2$ . Por último, según Papatheodoridis y cols. (8) en pacientes anti-HBe positivo, el 91% con ADN-VHB  $> 200.000$  UI/ml tienen indicación de tratamiento según las lesiones histológicas, y el 75% si la carga viral oscila entre 2.000 y 20.000 UI/ml. Así mismo, en los casos de ALT persistentemente elevada el 86% tienen indicación de tratamiento frente al 74% si el aumento ALT es transitorio.

Todavía no se ha conseguido sustituir a la biopsia hepática, en el VHB la indicación más importante es la valoración del tratamiento antiviral, especialmente en los pacientes con ALT inferior a dos veces el LN. Los métodos alternativos, incluida la elastografía, no han sido validados. Por lo tanto, primero hay que hacer un diagnóstico lo más exacto posible y, sobre todo, diferenciar los verdaderos portadores inactivos de los pacientes inmunorreactivos anti-HBe positivo. Posteriormente, en el grupo de pacientes con ALT entre 1-2 x LN, el estudio de la carga viral junto con la ALT en más de una determinación es importante, pero no suficiente, y habría que completar el estudio con la biopsia hepática para hacer una indicación exacta del tratamiento.

J. Salmerón

*Hospital Universitario San Cecilio. Unidad de Aparato Digestivo. Granada*

### Bibliografía

1. Mc Mahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009; 49: S45-55.
2. Liu J, Yang HI, Lee MH, Lu SN, Jen CL, Wang LY, You SL, et al. REVEAL-HBV Study Group. Incidence and determinants of spontaneous Hepatitis B surface antigen seroclearance: a community-based follow-up study. *Gastroenterology* 2010; 139: 474-82.

## *Editorial*

3. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, Romagnoli V, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology* 2010; 139: 483-90.
4. European Association for the study of the liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50: 227-42.
5. Lok ASF, Mahon BJMc. AASLD Practice Guidelines. Chronic Hepatitis B: Update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 1-36.
6. Chen Y, Chu C, Liaw Y. Age-specific prognosis following spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010; 51: 435-44.
7. Kumar MJ, Sarin SK, Hissar S, Pande Ch, Sakhuja P, Sharma BC, Chauhan R, Bose S. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology* 2008; 134: 1376-84.
8. Papatheodoridis GV, Manesis EK, Manolakopoulos S, Elefsiniotis IS, Goulis J, Giannousis J, Bilalis A, et al. Is There a meaningful serum Hepatitis B virus DNA cutoff level for therapeutic decisions in Hepatitis B e antigen-negative chronic Hepatitis B virus infection? *Hepatology* 2008; 48: 1451-9.