



## RESUMEN CLASE MAGISTRAL: Diagnóstico y tratamiento de la infección por Hepatitis

B.

**Autor: Sabela Lens**

### 1. Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima en más de 200 millones el número de personas infectadas por el virus de la hepatitis B (VHB) en el mundo, lo que supone una prevalencia de alrededor del 3,5% de la población mundial. En la actualidad, España se sitúa entre los países de baja endemicidad, con prevalencia del antígeno de superficie VHB (HBsAg) en torno al 0,5-0,8% de la población general.

### 2. Diagnóstico y fases de la enfermedad

La hepatitis aguda B puede cursar con síntomas, aunque tan solo el 1% de las formas ictericas evoluciona a hepatitis fulminante. La edad de adquisición de la infección es un factor que predice la evolución a la cronicidad: el 90% después de la infección perinatal, el 30% si se adquiere entre 1-5 años de edad, e inferior al 10% en adultos inmunocompetentes. La positividad del HBsAg durante más de 6 meses es el marcador característico de la infección crónica por el VHB.

En su historia natural se pueden diferenciar 4 fases de infección activa, no necesariamente secuenciales. Fase de *infección crónica HBeAg positivo* (antes, de inmunotolerancia). Se caracteriza por la presencia de HBeAg, niveles muy elevados de ADN-VHB, valores normales de ALT, no actividad necroinflamatoria en hígado o leve y progresión lenta o nula de la fibrosis. Esta fase es típica de gente joven (<40 años) que ha adquirido el virus por transmisión vertical. La fase de *hepatitis crónica HBeAg positivo* se caracteriza por la presencia de HBeAg, un descenso del nivel de ADN-VHB con respecto a los observados en la fase previa, unos valores de ALT elevados o fluctuantes y un aumento de la actividad histológica con progresión de la fibrosis. En la fase de



*hepatitis crónica HBeAg negativo*, la más frecuente en nuestro medio, en ocasiones se observan episodios de exacerbación, con aumento de los valores de ALT, precedidos por una elevación del nivel de ADN-VHB, que se siguen de periodos de remisión de duración variable. Estos episodios se asocian con progresión de la fibrosis. En los periodos de remisión, los niveles de ADN-VHB pueden ser bajos (inferiores a 2.000 UI/ml) y los valores de ALT normales, lo que simula una fase de portador inactivo o infección crónica con HBeAg negativo. Son necesarias, por tanto, las determinaciones frecuentes (cada 3-4 meses) de ALT y ADN-VHB durante el primer año para categorizar bien a los pacientes con VHB. Por último, la fase de *infección crónica HBeAg negativo* (portador inactivo). Se caracteriza por valores de ALT persistentemente normales con niveles bajos de ADN-VHB (en general, inferiores a 2.000 UI/ml, aunque algunos pacientes presentan valores entre 2.000 y 20.000 UI/ml).

### **3. Marcadores virológicos en suero e hígado**

Existen diversos marcadores virológicos de la infección crónica por VHB detectables en suero. Estos marcadores presentan utilidad clínica en diversas fases de la infección VHB y son frecuentemente usados para evaluar la respuesta de los nuevos fármacos dirigidos contra el VHB. A continuación, se definen los principales:

- HBsAg cuantificado (qHBsAg): Su nivel refleja la cantidad y la actividad transcripcional del cccDNA. En pacientes con HBeAg negativo no tratados, con ADN-VHB <2.000 UI/ml, valores de qHBsAg <1.000 UI/ml son indicativos de infección crónica (portador inactivo) con riesgo bajo de CHC, mientras que cifras de qHBsAg < 100 UI/ml se asocian con la pérdida espontánea del HBsAg. En pacientes tratados con interferón pegilado, los niveles de qHBsAg a las 12 y 24 semanas de tratamiento tienen un elevado valor predictor negativo de respuesta, por lo que son útiles como reglas de parada.

Por otra parte, la monitorización del nivel de qHBsAg en pacientes tratados con análogos de nucleós(t)idos puede servir para estimar la duración necesaria del tratamiento para



conseguir la pérdida del HBsAg y, sobre todo, para predecir la respuesta sostenida tras la suspensión del tratamiento.

- El antígeno relacionado con el core del VHB (HBcrAg) puede ser útil para identificar pacientes con infección crónica HBeAg negativo (portador inactivo) con independencia del genotipo y para predecir la recidiva viral tras la suspensión del tratamiento con análogos.

- El ARN-VHB circulante es el mejor indicador de la actividad transcripcional del cccDNA. No existen todavía ensayos estandarizados para su determinación. Puede predecir la recidiva viral tras la suspensión del tratamiento con análogos. Todos ellos se usan como marcadores indirectos del efecto de los nuevos fármacos en desarrollo contra el VHB. Además, a nivel intrahepático se puede medir el cccDNA y el DNA-VHB intrahepático total, pero para ello se requiere de una biopsia hepática y un laboratorio especializado.

#### **4. Valoración del paciente con infección crónica por VHB**

Para un correcto diagnóstico del status VHB de un paciente se debe realizar una historia clínica, exploración física, parámetros bioquímicos, marcadores serológicos del VHB, determinación del ADN-VHB, ecografía abdominal, métodos no invasivos de evaluación de la fibrosis y biopsia hepática. Además, a los familiares de primer grado, las parejas sexuales y los convivientes de los pacientes con infección crónica por el VHB se les debe aconsejar la determinación de marcadores serológicos del VHB (HBsAg, anti-HBc y anti-HBs) y la vacunación si son negativos para todos los marcadores.

En la valoración inicial de un paciente con infección crónica por VHB es recomendable evaluar el estatus serológico y virológico (HBsAg, o preferiblemente qHBsAg, HBeAg/anti-HBe y niveles de ADN-VHB), así como el grado de lesión hepática (ALT y métodos no invasivos de fibrosis). En pacientes con infección crónica por VHB la medida de la rigidez hepática es útil para valorar la presencia de fibrosis significativa o de



hepatopatía crónica avanzada o de cirrosis, aunque el nivel de transaminasas (>5 UNL) puede sobreestimar el grado de fibrosis.

#### **5. Criterio de tratamiento antiviral y fármacos actuales**

El tratamiento está indicado si se cumplen al menos 2 de los 3 criterios siguientes: valor de ALT elevado, nivel de ADN-VHB superior a 2.000 UI/ml y presencia de al menos actividad necroinflamatoria o fibrosis moderada (grado A  $\geq$  2 o estadio F  $\geq$  2 en la escala Metavir).

Existen algunas situaciones especiales en relación a la indicación de tratamiento antiviral. Todos los pacientes con cirrosis descompensada y aquellos con cirrosis hepática compensada y ADN-VHB detectable deben ser tratados con análogos de nucleós(t)idos de alta potencia y barrera genética. Los pacientes con alto riesgo de carcinoma hepatocelular (ej. antecedentes familiares), inicio de tratamiento inmunosupresor o manifestaciones extrahepáticas pueden recibir tratamiento, aunque no cumplan todos los criterios.

--- *Nota especial en relación a la gestación:* En todos los recién nacidos de madre con HBsAg positivo está indicada la inmunoprofilaxis combinada con vacuna y gammaglobulina específica. Esta estrategia reduce muy significativamente el riesgo de transmisión vertical. Sin embargo, en pacientes con cifras de viremia elevadas (>200.000 UI/ml), se debe indicar el uso de tenofovir a partir de la semana 24-28 de gestación. Aunque la duración óptima del tratamiento antiviral como profilaxis de la transmisión vertical no se ha establecido se recomienda mantenerlo hasta 3 meses después del parto y únicamente continuarlo en caso de indicación de tratamiento antiviral pre-gestación. La lactancia materna no está contraindicada en mujeres con hepatitis B ni tampoco en las que reciben tratamiento con tenofovir. ---



**Fármacos actuales:**

a) Interferón Pegilado

El interferón tiene la ventaja de su doble actividad, antiviral e inmunomoduladora, así como una duración limitada (48 sem). Las tasas de negativización del HBeAg y del HBsAg que se obtienen con IFN-PEG son ligeramente superiores a las obtenidas con análogos. Sin embargo, sus inconvenientes son numerosos: administración subcutánea semanal, actividad antiviral modesta, efectos adversos muy frecuentes y un número elevado de contraindicaciones que restringen notablemente su uso.

b) Análogos de nucleós(t)idos

Entre los análogos, el uso de lamivudina, adefovir y telbivudina no está recomendado actualmente debido a su baja barrera genética y por tanto posibilidad de desarrollo de resistencias. Los fármacos recomendados son entecavir (ETV), tenofovir (TDF) y tenofovir alafenamida (TAF). Se administran una vez al día en forma de comprimidos vía oral. ETV y TDF deben ajustarse según función renal. Su tolerancia es generalmente buena pero debido a la baja tasa de curación funcional -o pérdida del HBsAg- el principal inconveniente de su uso es la necesidad de un tratamiento prolongado, cuya duración es inicialmente indefinida. En caso de pacientes HBeAg-positivo, las guías clínicas amparan la suspensión del tratamiento al año de la seroconversión a HBeAg-negativo. Actualmente las guías clínicas contemplan también la suspensión del tratamiento antiviral en pacientes HBeAg-negativo, sin cirrosis, que hayan estado virológicamente suprimidos durante al menos tres años. En ambos casos es preciso monitorizar de cerca la carga viral y los niveles de transaminasas ya que puede haber reactivaciones del virus y flares de ALT que requieran reintroducción del tratamiento antiviral.

La elección de una u otra estrategia dependerá del estadio de fibrosis hepática, de factores virológicos, del perfil de comorbilidades del paciente, así como de sus preferencias.



## **6. Fármacos en desarrollo**

En los últimos años, han aumentado el número de nuevas terapias para el VHB que están en estudio, con más de 50 agentes de diversas clases de fármacos en desarrollo. Se clasifican en dos grupos principales, fármacos antivirales directos o fármacos inmunomoduladores. Entre las dianas terapéuticas evaluadas por los fármacos antivirales directos se encuentran los inhibidores de la entrada (que también poseen actividad antiviral durante la infección VHD), silenciadores del RNA, inhibidores del ensamblaje o de la cápside e inhibidores de la secreción de HBsAg entre otros. Entre las diferentes terapias de fármacos inmunomoduladores se encuentran vacunas terapéuticas, anti-PD1, anti-TLR (toll like receptor), etc. Es importante considerar que estos fármacos se están evaluando en combinación con análogos de nucleós(t)idos, interferón pegilado u entre sí por lo que es necesario disponer de más datos para definir la mejor estrategia terapéutica.