

Historia natural

M.A. Simón Marco

Servicio Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza. España.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB), a pesar de los avances en el tratamiento y prevención, representa un problema de salud pública mundial. Se estima que 2 billones de personas han sido infectadas y hay más de 450 millones de portadores del VHB. Un 15-40% de los portadores pueden desarrollar cirrosis, insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular (CHC). La implantación de los programas de vacunación ha producido una disminución importante de la infección crónica, pero todavía hoy es responsable de morbilidad elevada, que puede llegar a ser de hasta 5 veces la de la población general en países europeos¹.

La distribución de la infección VHB es universal, pero la prevalencia y mecanismos de transmisión son variables geográficamente. Las áreas de mayor endemicidad son Asia y África donde la prevalencia en población general es superior al 8% y las vías de transmisión son la perinatal u horizontal en infancia. En Europa del norte, Norteamérica y Australia la prevalencia es inferior al 1% siendo la transmisión sexual y el uso de drogas IV las vías más frecuentes. Finalmente, los países mediterráneos y del medio Este son áreas de endemicidad intermedia, con una prevalencia entre el 1 y 8% y las fuentes de contagio más frecuentes son la perinatal, contacto doméstico y sexual. El conocimiento de la historia natural y de los factores pronósticos de la infección VHB es clave para el manejo y desarrollo de estrategias de tratamiento más eficaces.

FASES DE LA INFECCIÓN VHB

El curso clínico de la infección VHB es dinámico y está condicionado por la interacción entre la replicación del VHB y la respuesta inmune. Podemos dividirlo en 4 fases: inmunotolerancia, inmunoeliminación, no replicativa y de reactivación² (tabla 1).

La *fase inicial de inmunotolerancia* se caracteriza por niveles elevados de ADN-VHB en suero ($\geq 10^5$ copias/ml), HBeAg positivo, valores normales o casi normales de ALT y mínima actividad histológica hepática. Esta fase es de muy corta duración en personas infectadas durante la adolescencia o en adultos jóvenes. Por el contrario, suele durar 2-3 décadas en las personas que han adquirido la infección por transmisión vertical o en épocas muy tempranas.

Los intentos del sistema inmune por eliminar los hepatocitos infectados dan paso a la *fase de inactividad o inmunoeliminación*, produciéndose un descenso de la concentración de ADN-VHB junto con un aumento de ALT y de la actividad histológica. La seroconversión a antiHBe, que ocurre en esta fase, representa el punto crucial en la historia natural del VHB.

Tras la seroconversión, los niveles de ADN-VHB son bajos, $< 10^5$ copias/ml, se normaliza la ALT y remite la inflamación hepática, entrando en la *fase no replicativa*, el llamado *portador inactivo*. Una parte de estos pacientes HBeAg negativos pueden desarrollar niveles elevados de ADN-VHB y progresar a HC HBeAg negativo, debido a selección de cepas de virus con mutaciones en la región del core o en la promotor del core del VHB.

La *fase de reactivación* (HC HBeAg negativo) se caracteriza por HBeAg negativo, antiHBe positivo, ADN-VHB positivo ($> 10^5$ copias/ml) y afectación necroinflamatoria. Se trata de pacientes de más edad, con mayor lesión histológica y representan una fase avanzada de la infección crónica VHB.

INFECCIÓN AGUDA

La infección primaria se puede adquirir por cualquiera de las vías de transmisión: sexual, perinatal o parenteral. El diagnóstico se realiza por la historia clínica junto con la presencia de valores elevados de ALT y la positividad de HBsAg y antiHBcIgM. En pacientes adultos cursa con ictericia en el 30-50% de los casos y raramente produce hepatitis fulminante (0,1-0,5%). Por el contrario en niños y jóvenes es frecuentemente asintomática.

Tras el episodio agudo la mayoría de los pacientes adultos curan la infección eliminando HBsAg y desarrollan

Correspondencia: Dr. M.A. Simón Marco.
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario.
Avda. San Juan Bosco, 15. 50009 Zaragoza. España.
Correo electrónico: masimon@unizar.es

TABLA 1. Fases de la infección crónica por VHB

	HBsAg	HBeAg	ADN-VHB (copias/ml)	ALT	Histología
Inmunotolerancia	Positivo	Positivo	$\geq 10^5$	Normal	Normal o cambios mínimos
Inmunoactividad	Positivo	Positivo	$\geq 10^5$	Elevada	Hepatitis crónica
Portador inactivo	Positivo	Negativo	$< 10^5$	Normal	Normal o lesiones residuales
Reactivación HC HBeAg negativo	Positivo	Negativo	$\geq 10^5$ o $< 10^5$	Elevada o normal	Hepatitis crónica

do antiHBs. Sin embargo, algunos desarrollan infección crónica caracterizada por la persistencia de HBsAg y HBeAg y niveles elevados de ADN-VHB en suero más de 6 meses desde el inicio de la infección¹. El desarrollo de infección crónica varía en función de la edad: es superior al 90% en infección perinatal, del 30% en la infancia (1-5 años) y de menos del 5% en adultos. Utilizando pruebas de elevada sensibilidad se han podido demostrar niveles bajos de ADN-VHB hasta 10 años después de recuperarse de una hepatitis aguda VHB y explicaría los casos de reaparición del VHB tras tratamiento inmunosupresor.

INFECCIÓN CRÓNICA

En la infección crónica VHB podemos definir tres cursos evolutivos:

- Hepatitis crónica (HC) HBeAg positivo producida por la cepa salvaje del VHB, representa la fase precoz o inicial de la infección crónica VHB.
- HC HBeAg negativo debido a virus mutantes de la región del *precore* o de la región promotor del core, representa una fase tardía de la infección VHB.
- Portador inactivo VHB.

Hepatitis crónica VHB HBeAg positivo

La evolución clínica varía según la edad de adquisición. Así, los pacientes con infección VHB adquirida perinatalmente están en fase inmunotolerante: HBeAg positivo, niveles elevados de ADN-VHB (10^7 - 10^9 copias/ml) y ausencia de lesión histológica o leve. Muchos pacientes tras un período de 10-30 años pasan a la fase de inmunoactividad.

Por el contrario, los que adquieren la infección en la adolescencia o en la época adulta están en fase inmunoactiva con valores de ALT elevados, ADN-VHB entre 10^5 y 10^{10} copias/ml y la biopsia hepática muestra datos de hepatitis crónica. Es más frecuente en varones en la tercera o cuarta décadas de la vida. La lesión histológica es variable: en un 20-40% es leve, moderado-grave en un 40-60% y un 10-25% tienen cirrosis. Los niños suelen presentar lesiones más leves.

La seroconversión de HBeAg a antiHBeAg es un hecho clave en la evolución de estos pacientes³. Está precedida por aumento de los niveles de ALT, descenso de la replicación viral y aumento de los fenómenos inflamatorios intrahepáticos. Posteriormente se produce la disminución

de la replicación del ADN-VHB, remisión bioquímica y disminución de la actividad necroinflamatoria en la biopsia, pero sólo un tercio de estas exacerbaciones se sigue de seroconversión⁴. Clínicamente puede cursar sin síntomas con cifras de ALT elevadas de forma mantenida o con brotes de necrosis con cifras elevadas de ALT, superiores a 5 veces el valor normal, y síntomas de hepatitis aguda y ocasionalmente insuficiencia hepatocelular.

En pacientes adultos con HC HBeAg positivo hasta un 70% pueden eliminar el HBeAg en 10 años. La media anual oscila entre el 5-16% y depende del momento de adquirir la infección, sexo y edad. La edad adulta, mujeres y pacientes con ALT elevada (> 5 valor normal) son los factores predictivos de seroconversión. La seroconversión HBeAg es poco frecuente en niños en fase inferior entre el 2-5%/año.

Tras la seroconversión la mayoría de los pacientes (70-85%) mantiene un nivel de replicación viral bajo (10^3 - 10^5 copias/ml), con normalidad bioquímica y ausencia de lesiones necroinflamatorias hepáticas, es el portador inactivo. La ausencia de progresión es la característica en la mayoría de los pacientes³ (65-85%). Por el contrario algunos pacientes tienen episodios repetidos de exacerbaciones hepáticas sin pérdida de HBeAg, se denomina seroconversión frustrada y se asocia a un riesgo mayor de cirrosis.

En la actualidad se han definido 8 genotipos VHB (A-G), con una distribución variable según el área geográfica⁴. En Asia predominan los genotipos B y C, en Europa los genotipos C y D y en Norteamérica los genotipos A y C³. En estudios asiáticos el genotipo B con respecto al C tiene una tasa mayor de seroconversión. En un estudio realizado en nuestro país no se observaron diferencias entre los genotipos A y D, aunque la remisión postseroconversión fue mayor en genotipo A⁴.

A pesar de la pérdida de HBeAg hasta un 33% de los pacientes mantienen niveles elevados de ADN-VHB y ALT con actividad inflamatoria en la biopsia. Estos pacientes tienen una HC HBeAg negativo, quedan en fase inmunoactiva y su pronóstico es peor comparado con los portadores inactivos^{3,5}.

Hepatitis crónica VHB HBeAg negativo (antiHBe positivo)

El diagnóstico se basa en la presencia de infección crónica VHB con HBeAg negativo, antiHBe positivo, ADN-VHB $\geq 10^5$ copias/ml, ALT elevada y actividad necroinflamatoria en la biopsia. La característica molecular de este tipo de infección es la presencia de una mutación en

la región *precore* o promotor del *core* del VHB que evita la producción de HBeAg. La selección de los mutantes está influenciada por el genotipo viral y es más frecuente en los genotipos B, C y D⁴.

Tiene distribución mundial y es más frecuente en Asia y el área mediterránea donde es la forma más prevalente de infección crónica VHB⁵. Afecta con más frecuencia a varones, entre 40-50 años, ya que estas formas virales predominan en los estadios tardíos de la infección VHB. La lesión histológica es más grave y hasta un tercio de ellos tienen cirrosis en el momento del diagnóstico.

La evolución es muy variable y podemos reconocer varios patrones clínicos: reactivación con períodos de normalización de transaminasas o sin ellos y elevación persistente de las transaminasas. La mayoría de los pacientes tienen reactivaciones a lo largo de los años y en los períodos de remisión los niveles de ADN-VHB son $< 10^4$ copias/ml y la ALT es normal o casi normal. Estos episodios producen un empeoramiento del daño hepático conduciendo a la fibrosis progresiva y a la cirrosis. Clínicamente produce síntomas inespecíficos, aunque a veces desarrollan cuadros como hepatitis aguda y raramente fallo hepático fulminante. En algunos casos, estos episodios son cada vez menos frecuentes y conducen la desaparición de la actividad de la enfermedad, pero antes de alcanzar esta situación los pacientes se pueden descompensar, desarrollar CHC o fallecer por causas no relacionadas con la infección VHB. Finalmente, en adultos jóvenes, la HC puede quedar quiescente con replicación muy baja y muy leve actividad bioquímica. Dado que estos casos tienen episodios de reactivación moderados y de corta duración el deterioro histológico puede incluso no ocurrir.

La remisión de la infección VHB en este tipo de hepatitis es muy poco frecuente, sólo el 0,5% anual de pérdida HBsAg y se asocia a la presencia de genotipo A⁴.

Portador inactivo VHB

El diagnóstico de portador inactivo VHB se caracteriza por: HBeAg negativo y antiHBe positivo, ADN-VHB $< 10^5$ copias/ml, ALT repetidamente normal y biopsia hepática normal, o con fibrosis o inflamación mínimas. Si el paciente ha desarrollado una cirrosis durante la fase de replicación, el cuadro clínico será el de una cirrosis inactiva.

Identificar esta fase requiere más de una determinación virológica o analítica ya que hasta un 20-30% de HC HBeAg negativo tienen fluctuaciones de ALT y por ello en el diagnóstico diferencial de un portador inactivo frente a HC HBeAg negativo se deben incluir análisis periódicos a lo largo de 1 año.

Se trata de una situación de larga duración y pronóstico favorable. En un estudio italiano con un seguimiento de 30 años no hubo diferencias con el grupo control en lo que a enfermedad hepática significativa o desarrollo de HCC⁶.

Un 20-30% de los portadores inactivos HBsAg positivo experimentan reactivación espontánea del VHB con ele-

vación de ALT, ADN-VHB $\geq 10^5$ copias/ml con o sin reversión a HBeAg. Estos episodios son habitualmente asintomáticos, aunque algunos casos presentan ictericia y en pacientes cirróticos puede conducir a descompensación hepática⁷. Otros pacientes experimentan la exacerbación tras tratamientos con quimioterapia o inmunosupresión. En estos casos el tratamiento antiviral previo evita la posible reactivación.

Finalmente, un 1-2% anual de los portadores inactivos presentan resolución de la infección VHB desarrollando antiHBs. En ausencia de cirrosis hepática o sobreinfección VHC o delta tienen un pronóstico excelente en lo que se refiere a la progresión de la enfermedad hepática. Los pacientes con genotipo A y de mayor edad tienen una probabilidad mayor de resolución de la infección VHB.

CIRROSIS HEPÁTICA

En portadores VHB HBeAg positivo no tratados, la incidencia de cirrosis es del 2-6%/año, siendo del 8 al 20% en 5 años. Por el contrario, los pacientes con HC HBeAg negativo desarrollan con más frecuencia cirrosis 8-10%/año.

La cirrosis compensada tiene un pronóstico relativamente bueno, la supervivencia acumulada en una serie amplia de pacientes europeos fue del 84% a 5 años y del 68% a 10 años de seguimiento. Tras la descompensación el pronóstico es sombrío: un 55-70% sobreviven 1 año y sólo un 14-28% lo hacen a los 5 años⁸. La inhibición de la replicación viral con análogos de nucleótidos se asocia a una mejoría de la función hepática.

CARCINOMA HEPATOCELULAR

La infección VHB es el factor etiológico más frecuente asociado a CHC, el riesgo es de 5-15 veces mayor en portadores crónicos de VHB que entre los controles y varía de acuerdo a factores geográficos, duración de la infección y gravedad de la lesión hepática. Es mayor en aquellos que han adquirido la infección perinatalmente y en los que han desarrollado cirrosis. La incidencia anual de CHC es de menos del 0,4-0,6% en pacientes no cirróticos y del 2-3% en pacientes con cirrosis⁸.

Existen otros factores asociados al desarrollo de CHC como son la coinfección con VHC y VHD, consumo de alcohol, replicación viral, genotipo C y la presencia de mutación en la región promotor del *core*.

FACTORES PRONÓSTICOS DE PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

Factores relacionados con el virus

La replicación viral significativa (definida por $> 10^5$ copias/ml o $> 10^6$ copias/ml) o HBeAg positivo tienen más riesgo de desarrollar cirrosis (15-20%) y menor supervi-

vencia por fallecimiento de causa hepática que aquellos que se suprime la replicación y se normaliza la ALT^{8,9}. El riesgo de CHC también está asociado a la replicación viral¹⁰.

Los pacientes con cirrosis que presentan replicación VHB elevada y mantenida son los que tienen más riesgo de descompensación hepática, mortalidad y desarrollo de CHC.

El papel del genotipo en el pronóstico clínico está por definir. En Asia la presencia de fibrosis avanzada, enfermedad hepática avanzada y CHC se asoció a genotipo C.

Factores relacionados con el huésped

La edad y sexo pueden influir en la evolución. Los pacientes diagnosticados de cirrosis compensada con edad superior a 50 años en el momento del diagnóstico tienen un riesgo de CHC 4 veces superior⁸. El hecho de que en los hombres la fibrosis progresa más rápidamente que en las mujeres ha hecho postular el efector protector de estrógenos en la fibrogénesis.

Factores externos

El consumo de alcohol es un factor que puede aumentar la tasa de progresión de la cirrosis y del CHC. De hecho el riesgo de cirrosis es 9 veces mayor, incluso aumenta el riesgo de CHC en los paciente que consumen más de 60 g/día.

Otros factores como el tabaco y la exposición a aflatoxina aumentan el riesgo de CHC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fattovich G. Natural history of hepatitis B. *J Hepatol.* 2003; 39(Suppl 1):S50-8.
2. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology.* 2006;43(2 Suppl 1):S173-81.
3. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2002; 35(6):1522-7.
4. Sánchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodes J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology.* 2002;123(6):1848-56.
5. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2001;34(4 Pt 1):617-24.
6. Manno MC. Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy: Morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology.* 2004;127(3):756-63.
7. Perrillo RP. Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease. *Gastroenterology.* 2001;120(4):1009-22.
8. Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW, Christensen E. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(11):2886-95.
9. 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(3):678-86.
10. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2002;347(3):168-74.