

Tratamiento de hepatitis virales. Cirrosis descompensada por virus B

J. Ignacio Herrero

Unidad de Hepatología. Clínica Universitaria. Pamplona. España.

INTRODUCCIÓN

La infección crónica por el virus de la hepatitis B puede llevar al desarrollo de cirrosis. La progresión a la cirrosis es distinta en los pacientes HBeAg positivos que en los HBeAg negativos. En los primeros, el desarrollo de cirrosis es de 2-5,5 por cada 100 pacientes/año (8-20% en 5 años). En los pacientes HBeAg negativos, el desarrollo de cirrosis se produce en un 8-10 por cada 100 personas/año. Algunos de los principales factores relacionados con la progresión de la fibrosis son el consumo de alcohol, la coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana, virus delta o virus C y la detección de replicación viral por un método de hibridación. El desarrollo de reactivaciones de la hepatitis (que son más frecuentes en los pacientes con HBeAg negativo) también tiene relación con la progresión hacia la cirrosis.

Una vez establecida la cirrosis, su descompensación se produce a un ritmo de 3-4 por cada 100 personas/año (16% en 5 años). En la mitad de los casos, la primera descompensación consiste en el desarrollo de ascitis, en el 10% se trata de ictericia, en el 10% se trata de una hemorragia digestiva varicosa y en el 30% se trata de más de una descompensación. El riesgo de descompensación es cuatro veces mayor en los pacientes con replicación viral importante (HBeAg o ADN de virus B positivos).

El pronóstico de la cirrosis por virus B empeora tras su descompensación. La mortalidad a los 5 años en los pacientes con hepatitis B sin cirrosis es de 0-2%, la de los pacientes con cirrosis compensada de 14-20% y la de los pacientes con cirrosis descompensada de 65-85%. Nuevamente, la actividad de la infección por virus B tiene importancia pronóstica: en los pacientes con cirrosis por virus B descompensada, la negativización del HBeAg se asocia a una mejoría de la función hepática y a una mayor

supervivencia, de igual forma; entre los pacientes con cirrosis por virus B compensada, aquellos con transaminasas normales y sin replicación del virus B tienen una supervivencia mayor que la de los pacientes con hepatitis activa.

Por tanto, podemos concluir que la replicación del virus B tiene un importante valor pronóstico: se asocia a una progresión más rápida de la fibrosis, a un mayor riesgo de descompensación en los pacientes con cirrosis establecida y tiene relación con la evolución de la función hepática y de la supervivencia. A priori, la negativización del ADN del virus B mejoraría el pronóstico de la enfermedad hepática por el virus B.

TRATAMIENTO DE LA CIRROSIS POR VIRUS B DESCOMPENSADA

El tratamiento de los pacientes con cirrosis por virus B tiene una triple vertiente: por un lado, las medidas generales, aplicables a la mayoría de los pacientes cirróticos, independientemente de la etiología de la cirrosis; en segundo lugar está la valoración del paciente como potencial candidato a trasplante hepático; por último, está la valoración del tratamiento antiviral.

Medidas generales en el tratamiento de los pacientes con cirrosis

Todo paciente con cirrosis, independientemente de su etiología, debe realizar periódicamente una evaluación de su función hepática, a fin de valorar la posible existencia de indicación de trasplante hepático. Además, debe evitar fármacos hepatotóxicos, el consumo de alcohol y los antiinflamatorios no esteroideos; la vacunación frente al virus de la hepatitis A también es aconsejable, aunque no se ha evaluado su uso en pacientes con cirrosis descompensada. Debe realizarse un estudio endoscópico cada dos años para estudiar la posible existencia de varices esofago-gástricas, e iniciar profilaxis farmacológica de la he-

Correspondencia: Dr. J. Ignacio Herrero.
Unidad de Hepatología. Clínica Universitaria.
Av. Pío XII, 36. 31008 Pamplona. Navarra. España.
Correo electrónico: jherrero@unav.es

morragia varicosa en caso de que se detecte la presencia de varices. Además, como en otros pacientes con cirrosis, debe realizarse una vigilancia semestral por medio de ecografía como método de detección precoz de hepatocarcinoma.

Evaluación como candidato a trasplante hepático

A la vista del mal pronóstico que tienen los pacientes con cirrosis descompensada por virus B, podemos considerar que la cirrosis descompensada supone una indicación para trasplante hepático. Para valorar las indicaciones y contraindicaciones del trasplante hepático, pueden seguirse las recomendaciones del Documento de consenso para el trasplante hepático de la Asociación Española para el Estudio del Hígado¹.

Tratamiento antiviral

El objetivo del tratamiento antiviral en la cirrosis compensada por virus B es evitar la progresión de la enfermedad hacia una cirrosis descompensada y el desarrollo de hepatocarcinoma. En cambio, en la cirrosis descompensada es doble: en primer lugar, mejorar la función hepática, de forma que se evite o se retrase el trasplante hepático; en segundo lugar, disminuir la replicación del virus B antes del trasplante (por debajo de 10^2 - 10^3 copias/ml), ya que esto puede reducir el riesgo de recidiva de la hepatitis B tras el trasplante, en caso de que éste se lleve a cabo.

Interferón

El interferón alfa ha sido el único fármaco eficaz frente al virus B hasta hace pocos años. La respuesta sostenida de los pacientes con hepatitis B al interferón se asocia a un menor riesgo de descompensación de la hepatopatía. Sin embargo, el tratamiento con interferón puede producir reactivaciones (*flares*), que pueden descompensar una hepatopatía que se encontraba compensada hasta el momento. En los pacientes con cirrosis descompensada, estas reactivaciones se han asociado a un deterioro de la función hepática y a complicaciones infecciosas, incluso cuando las dosis de interferón utilizadas han sido inferiores a las habituales^{2,3}. Por ello, a pesar de que en algunos casos se ha producido una mejoría clínica, el interferón alfa se encuentra contraindicado en la cirrosis hepática descompensada por virus B. Esta recomendación es más fuerte en los últimos años, ya que se dispone de antivirales eficaces, que carecen de los efectos secundarios del interferón.

Interferón pegilado

A priori el interferón pegilado tiene el mismo riesgo potencial de producir reactivaciones de la hepatitis B que el interferón convencional. En los ensayos publicados hasta el momento, el interferón pegilado no ha producido des-

compensaciones cuando se ha utilizado en el tratamiento de pacientes con hepatitis crónica o cirrosis por virus B. Sin embargo, no se han incluido pacientes con cirrosis descompensada en estos estudios, por lo que se recomienda evitar su uso en este tipo de pacientes.

Lamivudina

La lamivudina es un fármaco antiviral muy bien tolerado y eficaz frente al virus B, que consigue negativizar el ADN del virus B por técnicas de hibridación en un 60-100% de los pacientes. Esta eficacia es igual en pacientes con una hepatopatía compensada que en los pacientes con cirrosis descompensada. Su principal inconveniente es la elevada tasa de mutantes resistentes al virus B en los tratamientos a largo plazo.

En algunos pacientes con hepatitis crónica, la lamivudina produce una mejoría de la fibrosis y en los pacientes con estadios de fibrosis avanzados o con cirrosis compensada, disminuye el riesgo de descompensación de la cirrosis o de desarrollo de hepatocarcinoma⁴. Este efecto es más evidente en aquellos pacientes con una respuesta virológica mantenida.

En los pacientes con cirrosis descompensada, la lamivudina se asocia a una mejoría de la función hepática, de forma que puede hacerse innecesario el trasplante hepático⁵⁻⁷. Al comparar la supervivencia de los pacientes con cirrosis descompensada por virus B tratados con lamivudina con la de controles de características similares no tratados, se comprueba que la lamivudina mejora la supervivencia de estos pacientes, de forma que los pacientes tratados tienen una supervivencia similar a la de los pacientes sin descompensaciones⁸. Esta mejoría en el pronóstico depende de la respuesta al tratamiento antiviral, de forma que, en un estudio retrospectivo de más de 150 pacientes candidatos a trasplante hepático por cirrosis por virus B tratados con lamivudina, los principales factores pronósticos fueron la función hepática y la negativización del ADN del virus B⁵. Por otro lado, el desarrollo de mutantes resistentes a la lamivudina y la consiguiente positividad del ADN del virus B se asocia a un nuevo empeoramiento de la función hepática. En estos pacientes, estaría recomendado asociar un nuevo fármaco antiviral. La mejoría clínica en los pacientes tratados con lamivudina requiere un tiempo de hasta 6 meses de tratamiento (con negativización del ADN de virus B). En el estudio antes mencionado, que incluía a 154 candidatos a trasplante hepático tratados con lamivudina, el 78% de los pacientes que fallecieron lo hicieron durante los primeros 6 meses de tratamiento y el 88% de los pacientes que vivieron más de 6 meses alcanzaron los 3 años de seguimiento⁵.

Adefovir dipivoxil

El adefovir es un fármaco antiviral cuya principal ventaja es la baja tasa de resistencias del virus B frente a él. Es eficaz en los pacientes infectados por cepas de virus B resistentes a la lamivudina. En los pacientes con hepatitis

B, adefovir normaliza las transaminasas, disminuye los niveles séricos de ADN de virus B y mejora la fibrosis, de forma significativa, cuando se compara con placebo.

Su uso en pacientes con infección por virus B resistente a lamivudina, con cirrosis descompensada, ha sido recogida en un artículo que reúne los datos de 128 pacientes⁹. En ellos, se produjo una disminución de los niveles de ADN de virus B de 10.000 veces, con respecto a los niveles basales, los niveles séricos transaminasas se normalizaron en el 75% de los casos y la función hepática (expresada por el estadio Child-Pugh) se estabilizó o mejoró en el 90% de los pacientes; su supervivencia al año de iniciado el tratamiento con adefovir fue del 84%. La mejoría de la función hepática, al igual que como se ha comentado en los pacientes tratados con lamivudina, se produjo lentamente, a lo largo de 6 meses. El principal efecto secundario de adefovir es la nefrotoxicidad. Este efecto secundario puede ser problemático en pacientes con cirrosis descompensada, con alteraciones de la función renal asociadas a su cirrosis. En la serie mencionada, un 8% de los pacientes tuvieron nefrotoxicidad (expresada como elevación de los niveles séricos de creatinina de al menos 0,5 mg/dl).

Otros antivirales

En este momento, se está investigando el uso de otros antivirales en el tratamiento de la hepatitis B. Los fármacos cuyo desarrollo se encuentra más avanzado son tenofovir y entecavir. En un estudio de este último fármaco publicado recientemente, se mostró que la eficacia antiviral de entecavir es mayor que la de lamivudina¹⁰. Sin embargo, estos fármacos no han sido estudiados en pacientes con cirrosis descompensada.

CONCLUSIONES

1. La evolución de la hepatitis B a la cirrosis y su ulterior descompensación tienen relación con la replicación del virus B (grado A).
2. En la historia natural de la hepatitis B, el desarrollo de descompensaciones de la cirrosis supone una disminución de la supervivencia (grado A). Por tanto, los pacientes con cirrosis descompensada deben ser valorados como posibles candidatos a trasplante hepático (grado C).
3. El tratamiento con interferón puede causar complicaciones letales en los pacientes con cirrosis descompensa-

da por virus B (grado III A). Se desconoce la eficacia y potencial toxicidad del interferón alfa pegilado.

4. La lamivudina puede mejorar notablemente la función hepática en los pacientes con cirrosis por virus B descompensada (grado II A). Esta mejoría se produce lentamente a lo largo de 6 meses (grado II B). El desarrollo de resistencia a la lamivudina puede causar un nuevo empeoramiento de la función hepática (grado III B).
5. El adefovir es eficaz en el tratamiento de los pacientes con cirrosis descompensada por virus B resistente al tratamiento con lamivudina. El tratamiento de estos pacientes se asocia a una estabilización o mejoría de la función hepática (grado II B), pero tiene un pequeño riesgo de nefrotoxicidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Prieto M, Clemente G, Casafont F, Cuende N, Cuervas-Mons V, Figueras J, et al. Documento de consenso de indicaciones de trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26:355-75.
2. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM, Waggoner JC, Park Y. Interferon alfa for patients with clinically apparent cirrhosis due to chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 1993;104:1116-21.
3. Perrillo R, Tamburro C, Regenstein F, Balart L, Bodenheimer H, Silva L, et al. Low-dose, titratable interferon alfa in decompensated liver disease caused by chronic infection with hepatitis B virus. *Hepatology*. 1995;109:908-16.
4. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 2004;351:1521-31.
5. Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP, Vierling JM, Wright T, Rakela J, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology*. 2002;123:719-27.
6. Perrillo RP, Wright T, Rakela J, Levy G, Schiff E, Gish R, et al. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2001;33:424-32.
7. Yao FY, Terrault NA, Freise C, Maslow L, Bass NM. Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation: a comparative study using a matched, untreated cohort. *Hepatology*. 2001;34:411-6.
8. Fontana RJ. Management of patients with decompensated HBV cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2003;23:89-100.
9. Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology*. 2003;38:1419-27.
10. Chang T-T, Gish RG, De Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006;354:1001-10.