

Nivel de virus B persistentemente bajo promueve la progresión de la fibrosis durante el tratamiento.

Referencia original: Sun Y, Wu X, Zhou J, Meng T, Wang B, Chen S, Liu H, Wang T, Zhao X, Wu S, Kong Y, Ou X, Wee A, Theise ND, Qiu C, Zhang W, Lu F, Jia J, You H. Persistent Low Level of Hepatitis B Virus Promotes Fibrosis Progression During Drug Therapy. Clin Gastroenterol Hepatol 2020; 18: 2582-2591.

Resumen:

La supresión de la replicación viral del virus de hepatitis B (VHB) puede conseguir la regresión histológica de la fibrosis asociada a la infección crónica. Sin embargo, en un 10-20% de los casos, la fibrosis progresa a pesar del tratamiento antiviral. El objetivo de este trabajo fue identificar los factores de riesgo asociados con la progresión de la fibrosis.

Es un estudio longitudinal, sobre una cohorte inicial de 379 pacientes con infección crónica por VHB tratados con entecavir, en los que evaluaron secuencialmente, entre otros parámetros, rigidez hepática, marcadores serológicos-VHB y niveles séricos de DNA y RNA-pregenómico viral, así como los hallazgos de la biopsia hepática, obtenida antes y 78 semanas después de iniciar el tratamiento. El examen histológico fue realizado por dos patólogos independientes, y los casos discordantes fueron examinados por un tercero, todos “ciegos” respecto a la situación de los pacientes. La progresión de la

fibrosis fue definida como un incremento en el score de fibrosis Ishak ≥ 1 después del tratamiento, o como un patrón predominantemente progresivo, según el sistema P-I-R (Clasificación de Beijing), en aquellas muestras sin cambios en el score-Ishak.

De los 379 pacientes, 239 con biopsias pareadas evaluables y seguimiento completo fueron incluidos en el análisis final. La mediana de edad fue de 37 años, el 74.9% fueron varones y el 68% (n=163) presentó una fibrosis basal significativa (Ishak ≥ 3).

La evaluación de la fibrosis en este subgrupo de 163 pacientes mostró progresión de la fibrosis en 22 (13%), cambios indeterminados en 24 (15%) y regresión de la fibrosis en 117 (72%). Aunque todos mantuvieron un bajo nivel de viremia (20-200 UI/ml), el porcentaje de pacientes con DNA-VHB detectable en semana 78 fue significativamente mayor en los pacientes con progresión, respecto de aquellos con cambios indeterminados o regresión (50%, 26% y 19% respectivamente, $p=0.015$). Además, hubo un porcentaje significativamente mayor de progresores entre aquellos con DNA viral detectable en la semana 78 que entre los que lo mantuvieron indetectable. (27% vs 6.3%, $p=0.004$).

El análisis multivariante, reveló que solo la mayor tasa de DNA detectable en semana 78 (OR 4.84; IC 95%: 1.3-17,98; $p= 0.019$) y la ingesta de alcohol (OR 23,84; IC 95%: 2,68-212,5; $p=0.004$) resultaron factores de riesgo independientes de progresión de la fibrosis.

Los autores concluyeron que la progresión de la fibrosis se asoció con mayores tasas de detección de DNA viral y por tanto que un bajo nivel de replicación viral

residual puede promover la progresión de la fibrosis, por lo que los niveles de DNA viral deben ser estrechamente monitorizados.

Comentario

A mi juicio, las aportaciones más interesantes de este estudio son: 1) que en pacientes con infección crónica por virus B y fibrosis moderada pre-tratamiento, la supresión incompleta, incluso con viremia de bajo nivel (VBN) de $< 200\text{UI/ml}$, se asocia con progresión significativa de la fibrosis y 2) que la actividad viral intrahepática y sérica no siempre concuerdan. Aunque el estudio adolece de algunas limitaciones, como el corto tiempo de seguimiento, y consecuentemente, el escaso número de progresores analizados, que limita la potencia del análisis; la ausencia de datos sobre adherencia; o el estudio de mutaciones; sus datos concuerdan con los publicados por Hung Hee Kim y col. (HEPATOLOGY 2017; 66:335-343), quienes estudiaron retrospectivamente 875 pacientes tratados con entecavir, seguidos 4,5 años, observando una proporción de hepatocarcinomas significativamente mayor en los cirróticos con VBN durante el tratamiento que en aquellos con viremias persistentemente indetectables (23,4% vs 10,3%, $p < 0.05$), hecho no observado en los pacientes no cirróticos, probablemente porque en este grupo se necesita un tiempo más largo de seguimiento para objetivar el efecto nocivo de la supresión incompleta.

La gran cuestión es si la detección de VBN obliga a cambiar sistemáticamente el tratamiento. En este sentido, resulta clarificador el estudio de Lee SB y col. (Clin Mol Hepatol 2020; 26:364-375) sobre 894 pacientes con entecavir en los que estudiaron también la adherencia, encontrando asociación entre VBN y mal

pronóstico, solo entre pacientes no adherentes. Por tanto, la importancia de la VBN parece depender del escenario analizado.

En mi opinión, las evidencias crecientes sobre el impacto de la VBN en el pronóstico de los pacientes en tratamiento son inquietantes y requieren estudios prospectivos específicamente diseñados para clarificar su verdadera importancia, probablemente distinta según el escenario estudiado. Mientras, con los datos disponibles, excluida la falta de adherencia y comprobada la posología adecuada, siguiendo el principio de precaución, parece aceptable evitar mantener a un paciente con cirrosis, especialmente si es avanzada, con VBN persistente, debiendo evaluarse cada caso individualmente.

Dr. Rafael Granados

Servicio de Medicina Interna, Unidad de Enfermedades Infecciosas.

Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín,

Las Palmas