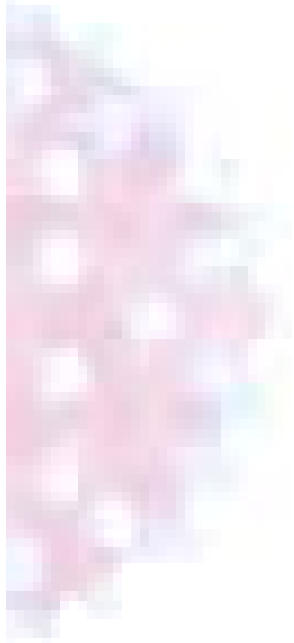


Papel del tratamiento antiviral en la regresión de la fibrosis hepática por VHB. Implicaciones clínicas.



Dr. Antonio Olveira

Hospital La Paz

Impacto global de la hepatitis B

**2.000 millones con evidencia de
contacto con virus B**

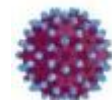


**Población mundial
≈6.000 millones de personas**

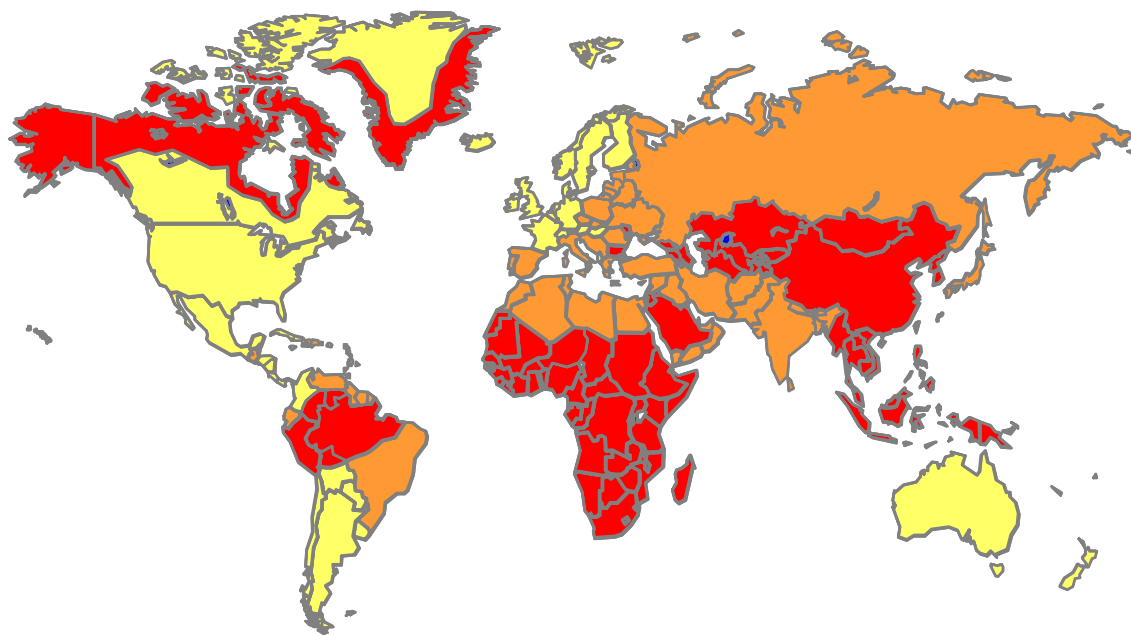
- Segundo agente carcinogénico tras tabaco
Hepatocarcinoma es la 3ª causa mundial de muerte por cáncer
50% hepatocarcinomas son por VHB
2006: 330.000 muertes por hepatocarcinoma/VHB (150.000 por VHC)
- 100 veces más infeccioso que el VIH y 10 veces más que el VHC

**25 - 40%
Cirrosis / CHC**

**300 – 400 millones con
Hepatitis Crónica B**

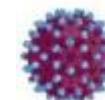


Distribución mundial del VHB

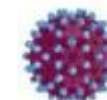
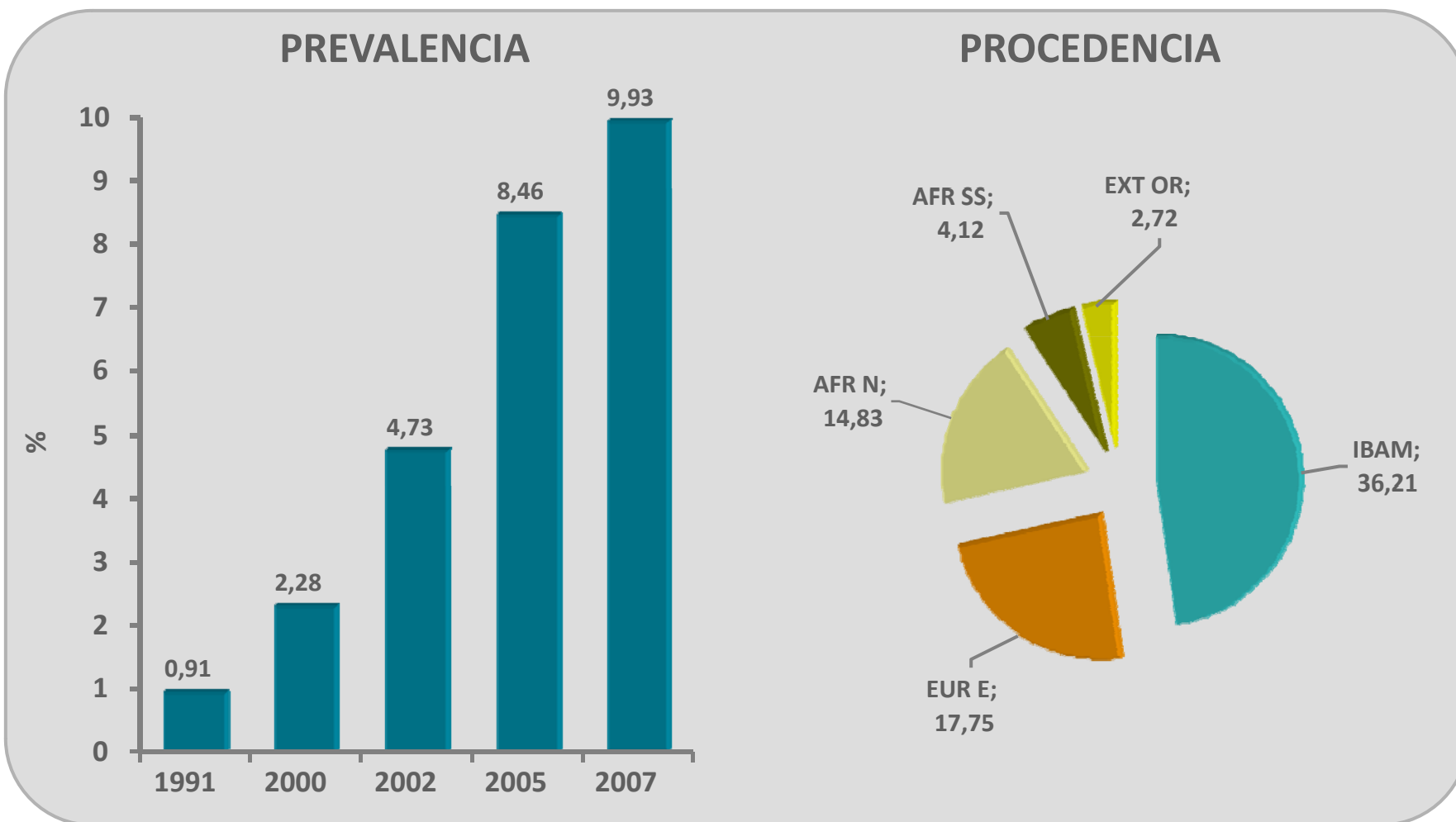


**SUDESTE ASIÁTICO
ÁFRICA SUBSAHARIANA
AMÉRICA AMAZÓNICA
ALASKA
EUROPA DEL ESTE
ORIENTE MEDIO
MAGREB
BRASIL**

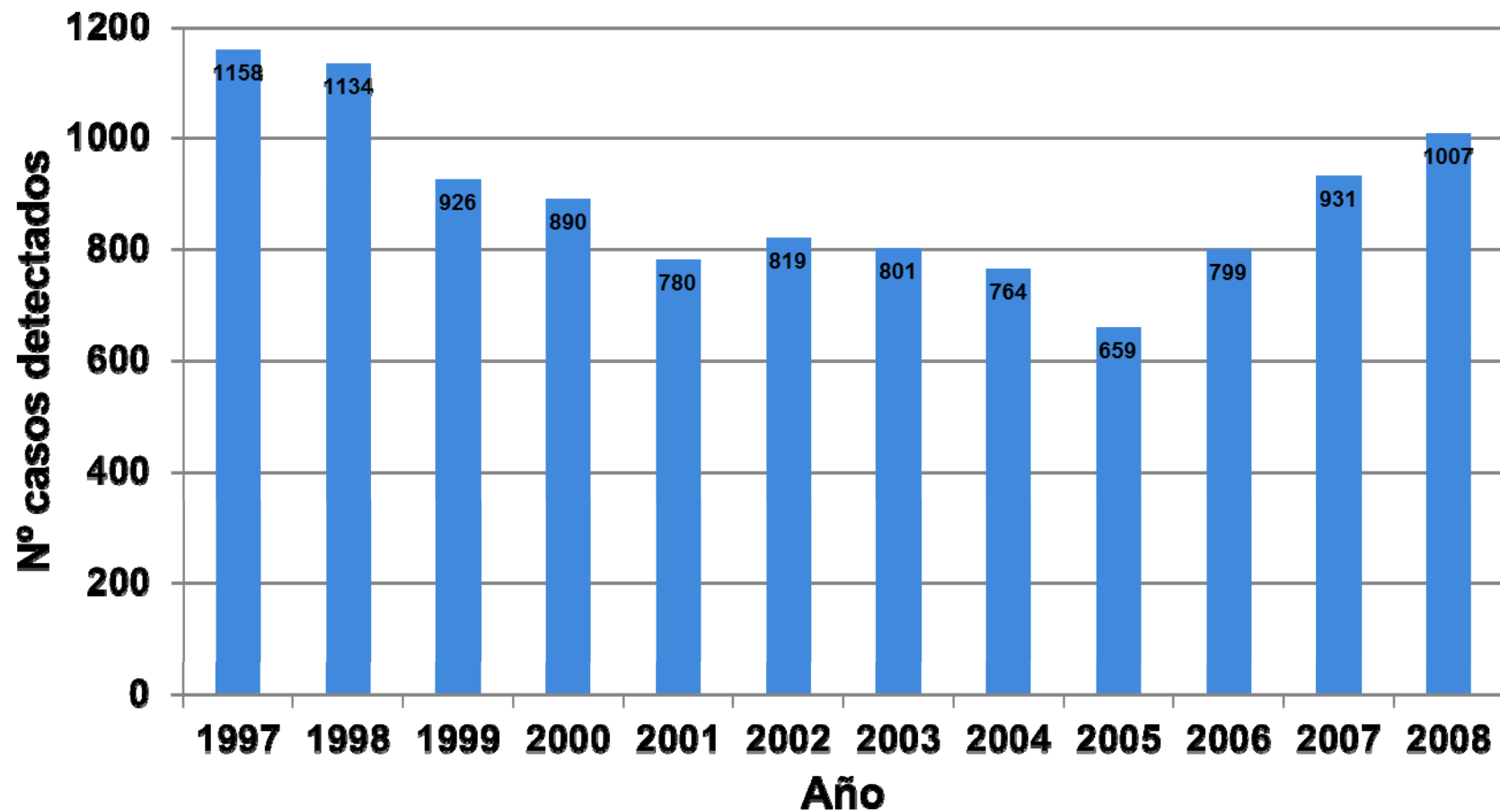
	Prevalencia de la infección crónica	Prevalencia pasada de la infección	Edad predominante en la infección
	≥ 8 % – Alta	40 – 90 %	RN/Infancia precoz
	2–7 % – Media	16 – 55 %	Infancia precoz/Adolescencia-Adultos
	< 2 % – Baja	4 – 15 %	Adolescencia-Adultos



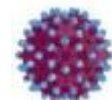
Inmigración en España



Casos nuevos de hepatitis B en España

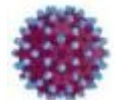


Fuente: INE 2011

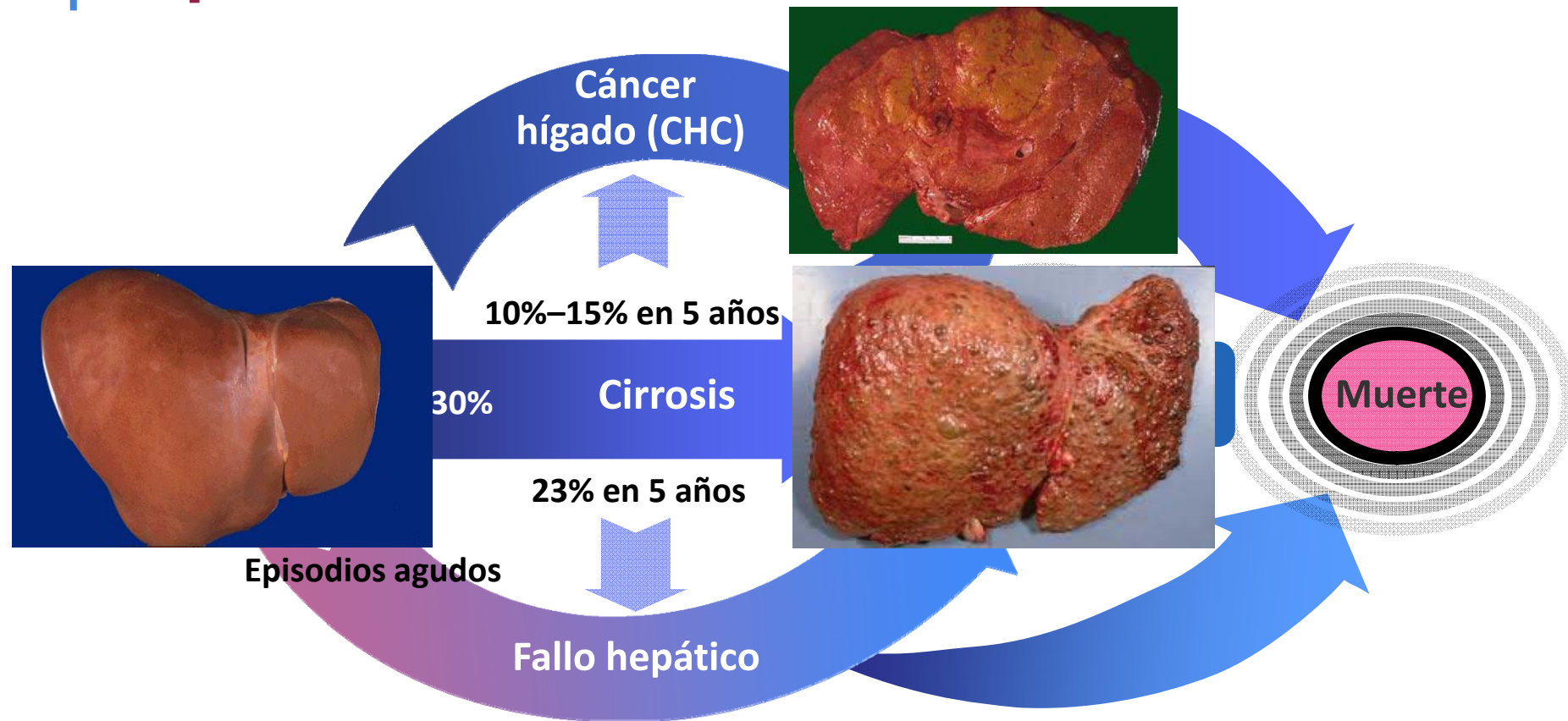


Impacto futuro de hepatitis B en España

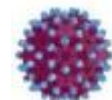
- En una hipotética cohorte de pacientes con hepatitis B crónica activa en España (n=111.000), si los pacientes no fueran tratados, la progresión estimada a los 20 años sería:
 - MORBILIDAD: 54% con descompensación hepática, carcinoma hepatocelular y/o trasplante hepático.
 - MORTALIDAD: 36% (40.000 muertes de causa hepática).
 - COSTES: 1840 millones de euros (2008).



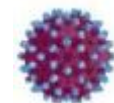
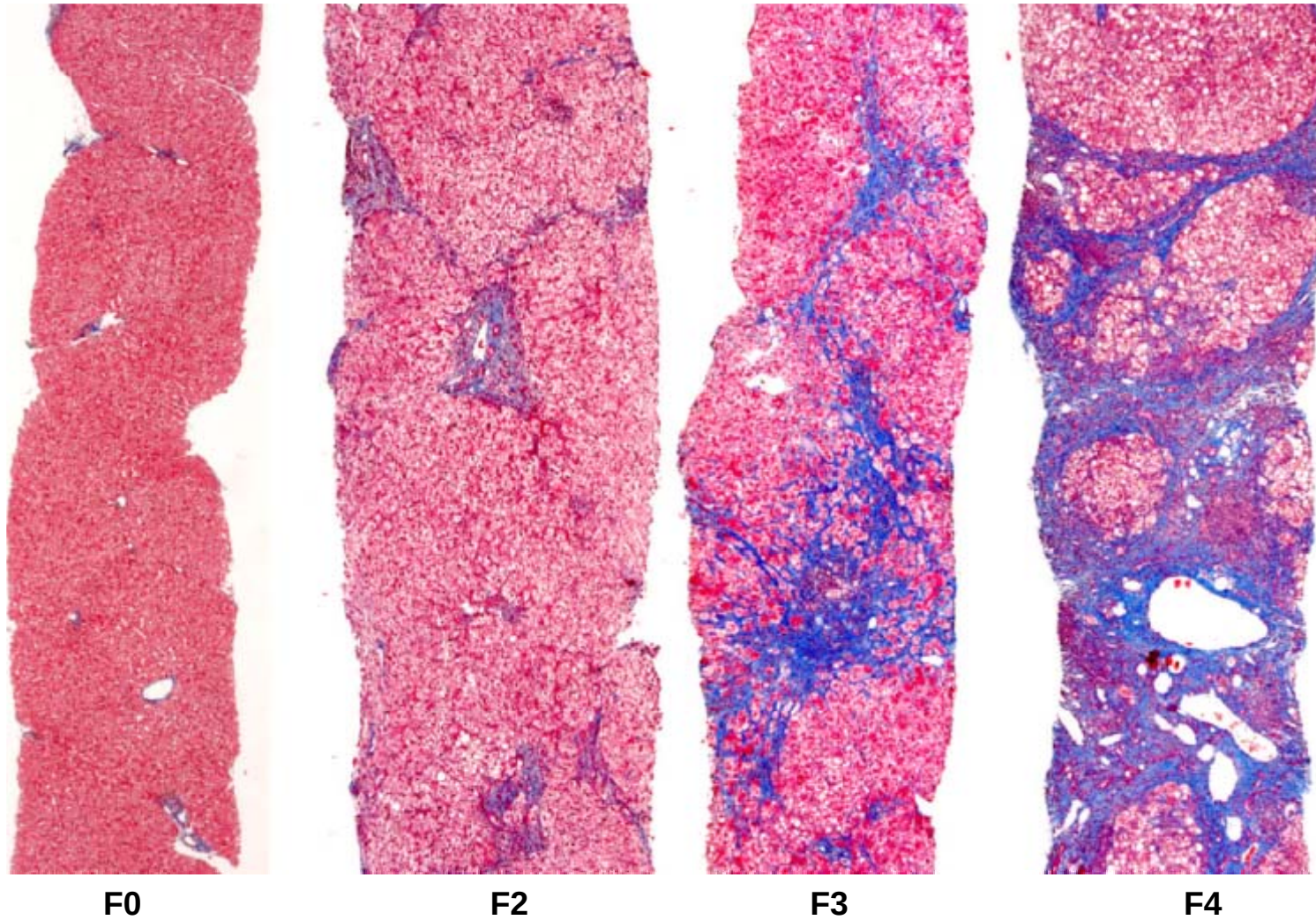
Hepatitis B crónica: historia natural



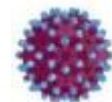
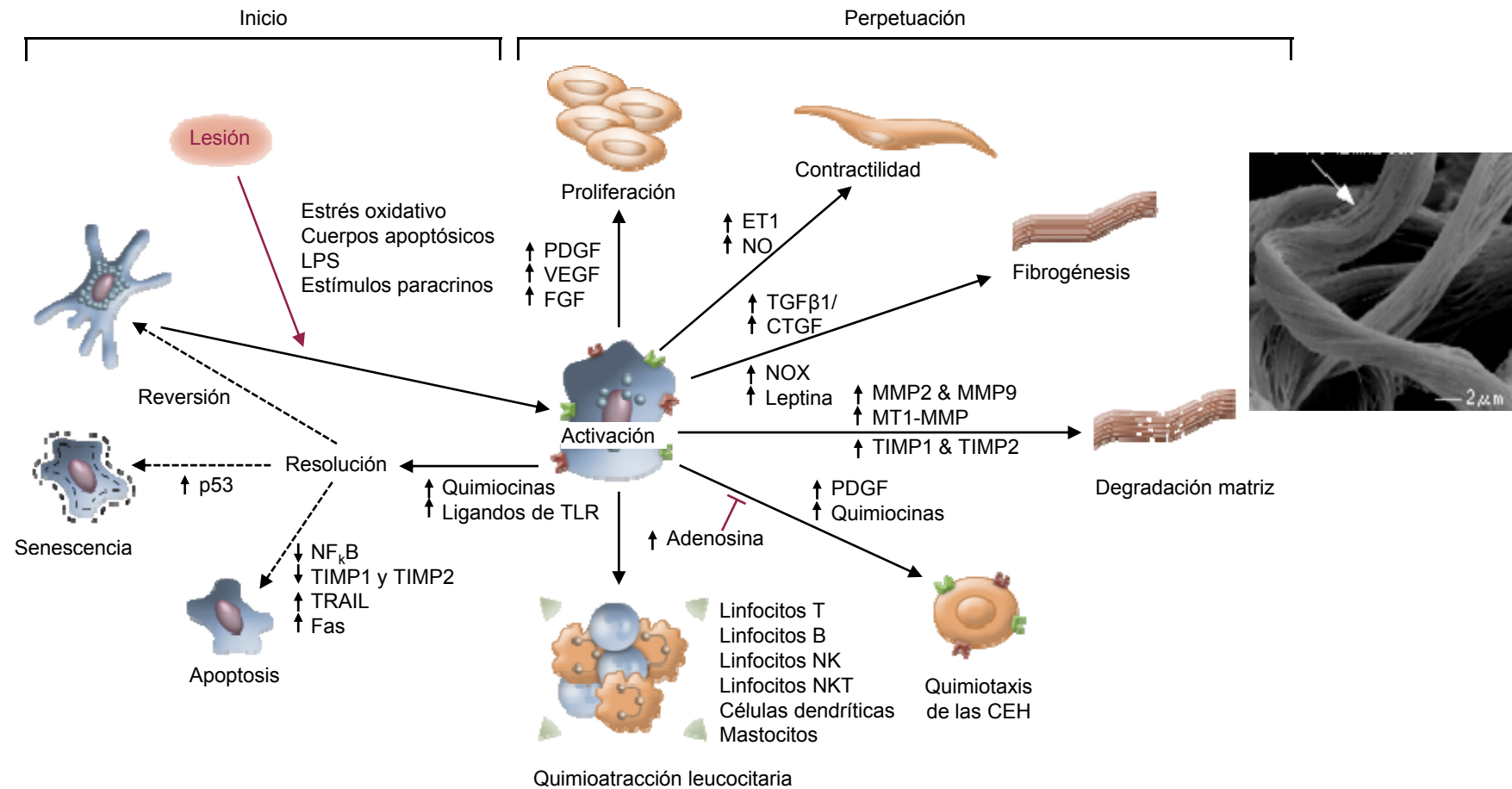
ii ≈ 15%–40% de los pacientes con hepatitis B crónica progresarán a cirrosis y enfermedad hepática terminal!!



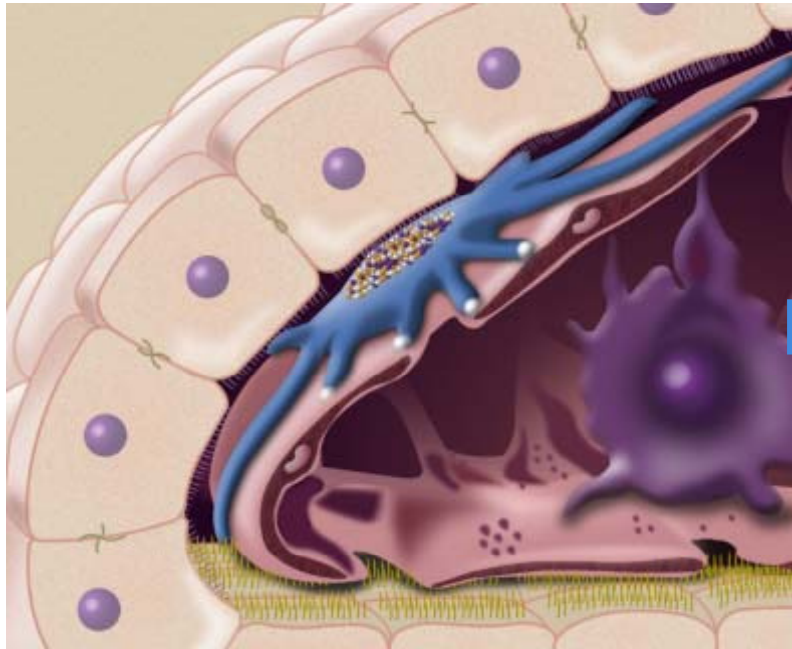
Evolución de la fibrosis hepática



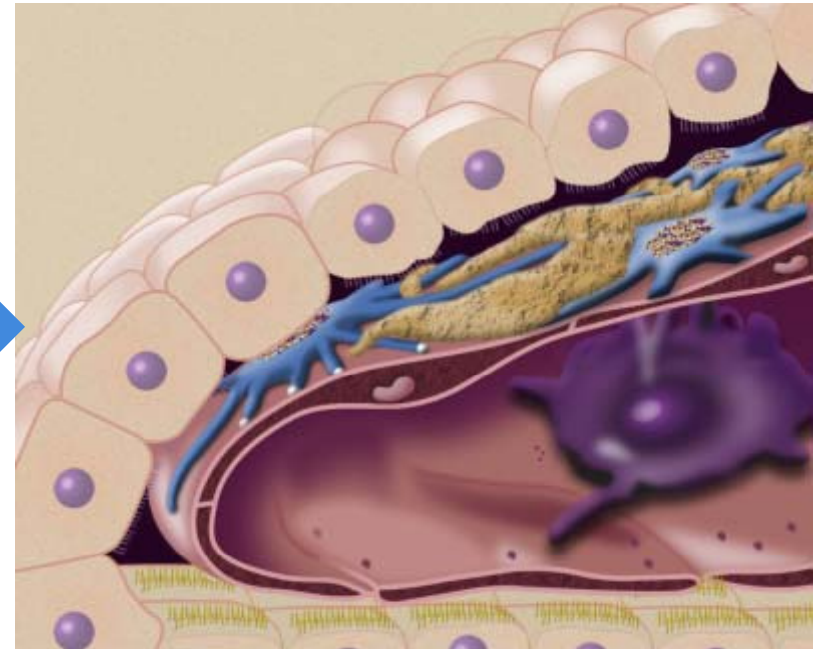
Fisiopatología de la fibrogénesis



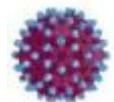
Fisiopatología de la fibrogénesis



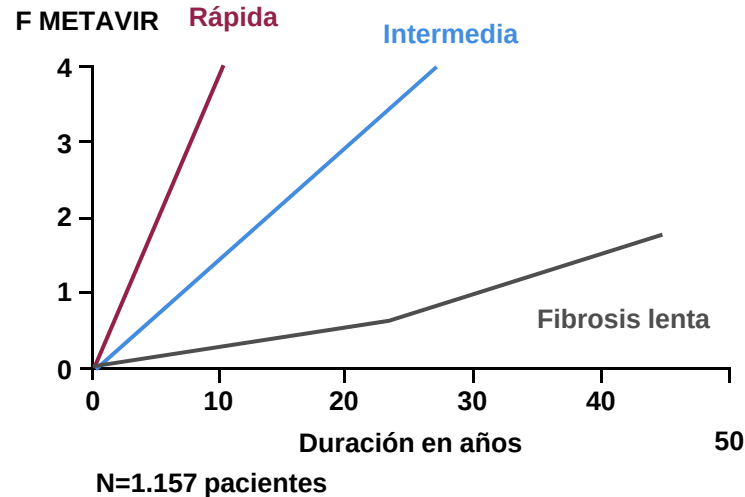
Hígado normal: célula estrellada hepática en estado quiescente.



Lesión: células estrelladas hepáticas activadas (miofibroblasto)



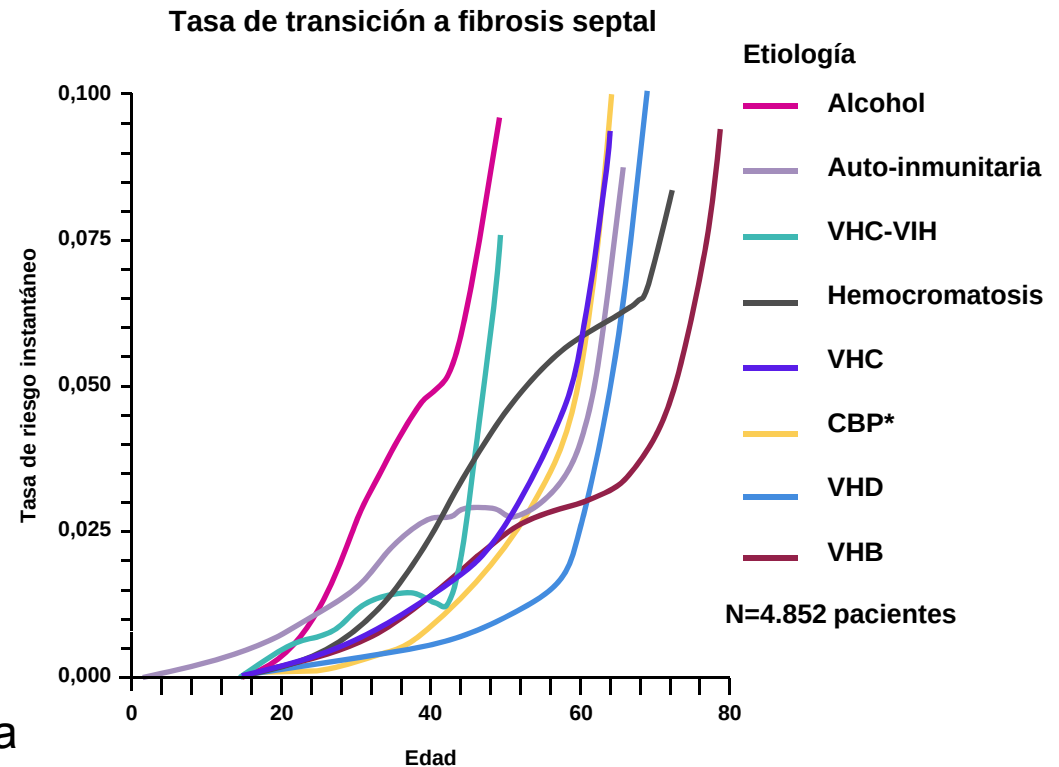
Evolución de la fibrosis hepática



Adaptado de Poynard T et al. Lancet 1997; 349:825-32.

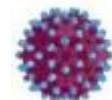
- Cofactores de la progresión de la fibrosis hepática:

- Edad
- Género masculino
- Alcohol
- Resistencia a la insulina
- Coinfección por VIH

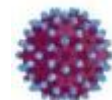


Adaptado de Poynard T et al. J Hepatol 2003; 38:257-65

*CBP = cirrosis biliar primaria



Hepatitis B crónica: historia natural

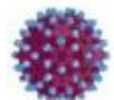


Objetivos tratamiento Hepatitis B

**ERRADICACIÓN DEL VIRUS B:
pérdida de HBsAg
seroconversión antiHBs**

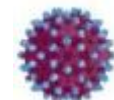
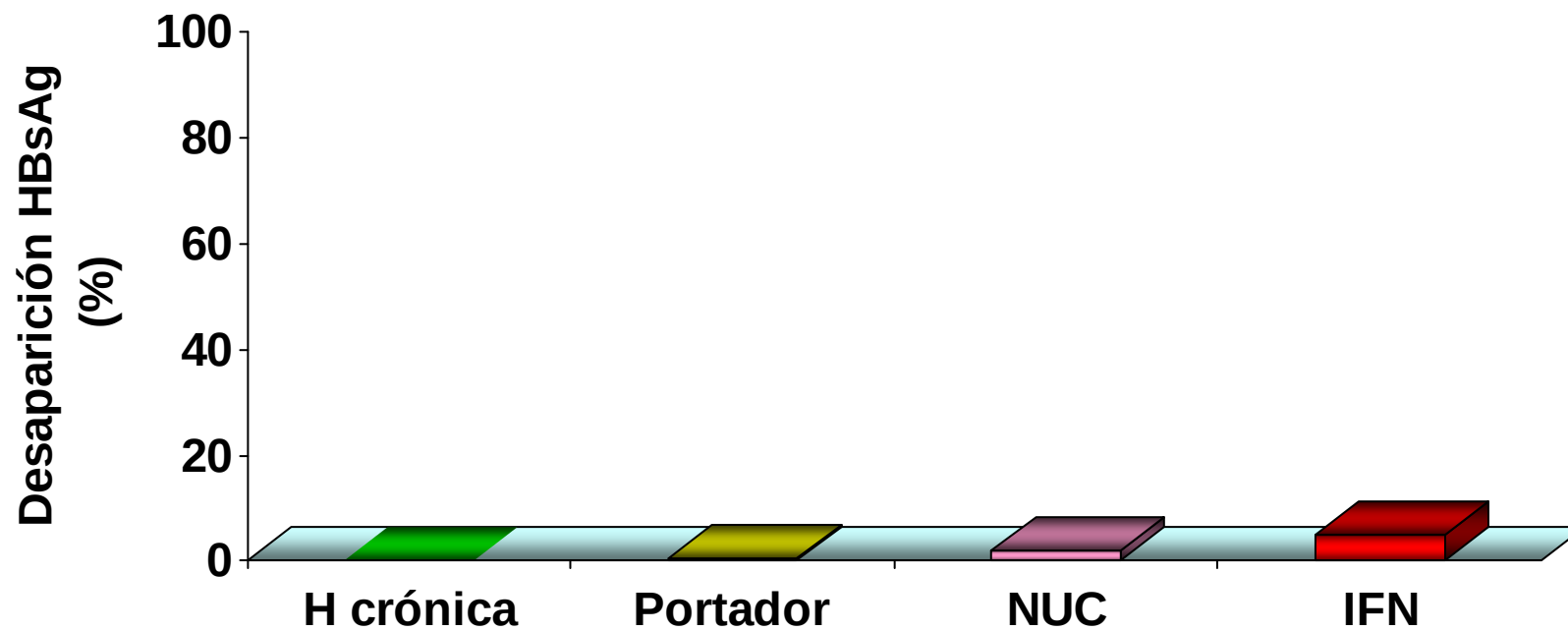


MENOS DE 10%



Tasas de erradicación VHB

1-5 años



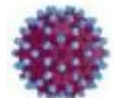
Objetivos tratamiento Hepatitis B

**ERRADICACIÓN DEL VIRUS B:
pérdida de HBsAg
seroconversión antiHBs**

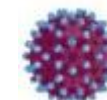
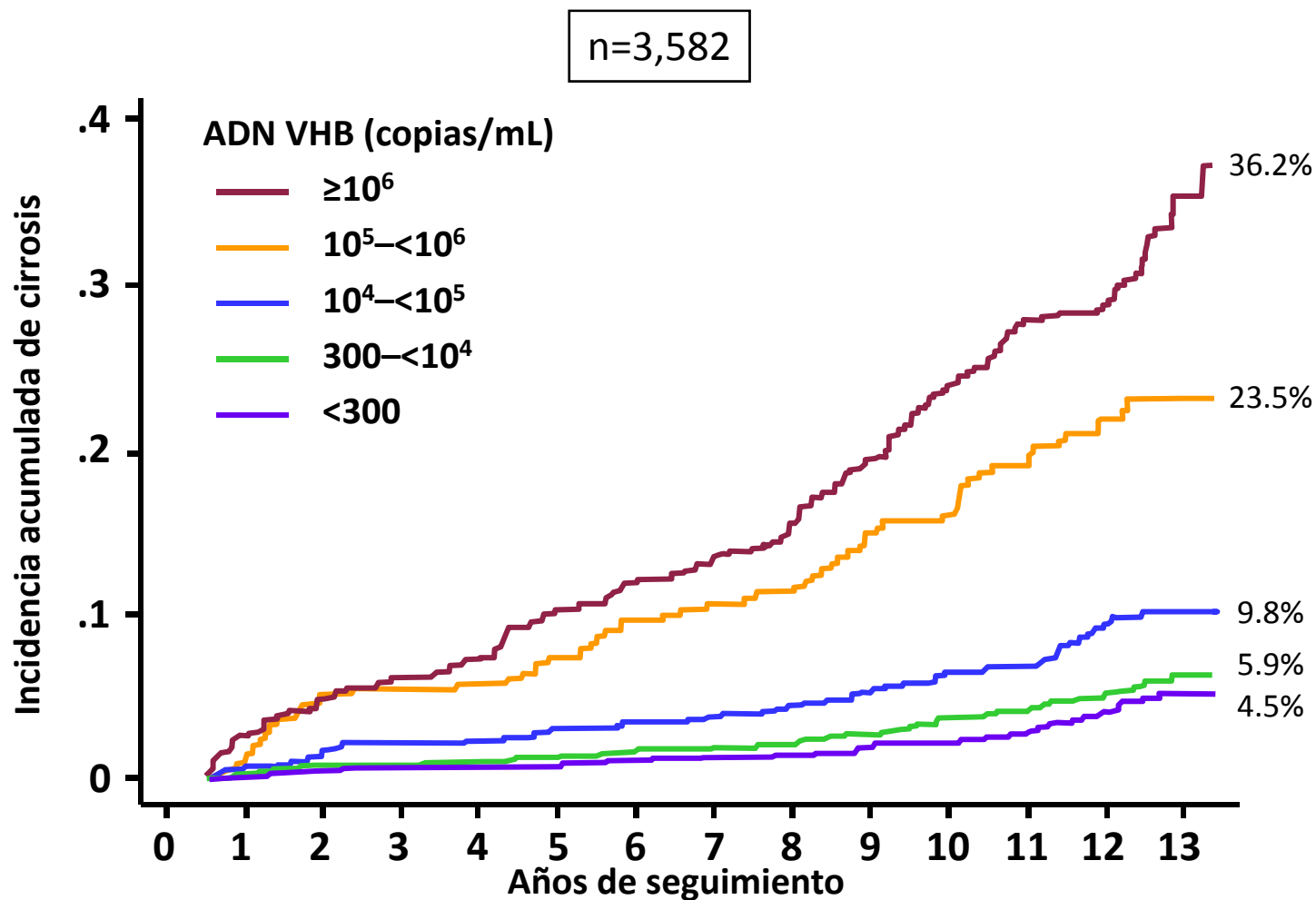


MENOS DE 10%

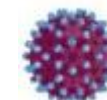
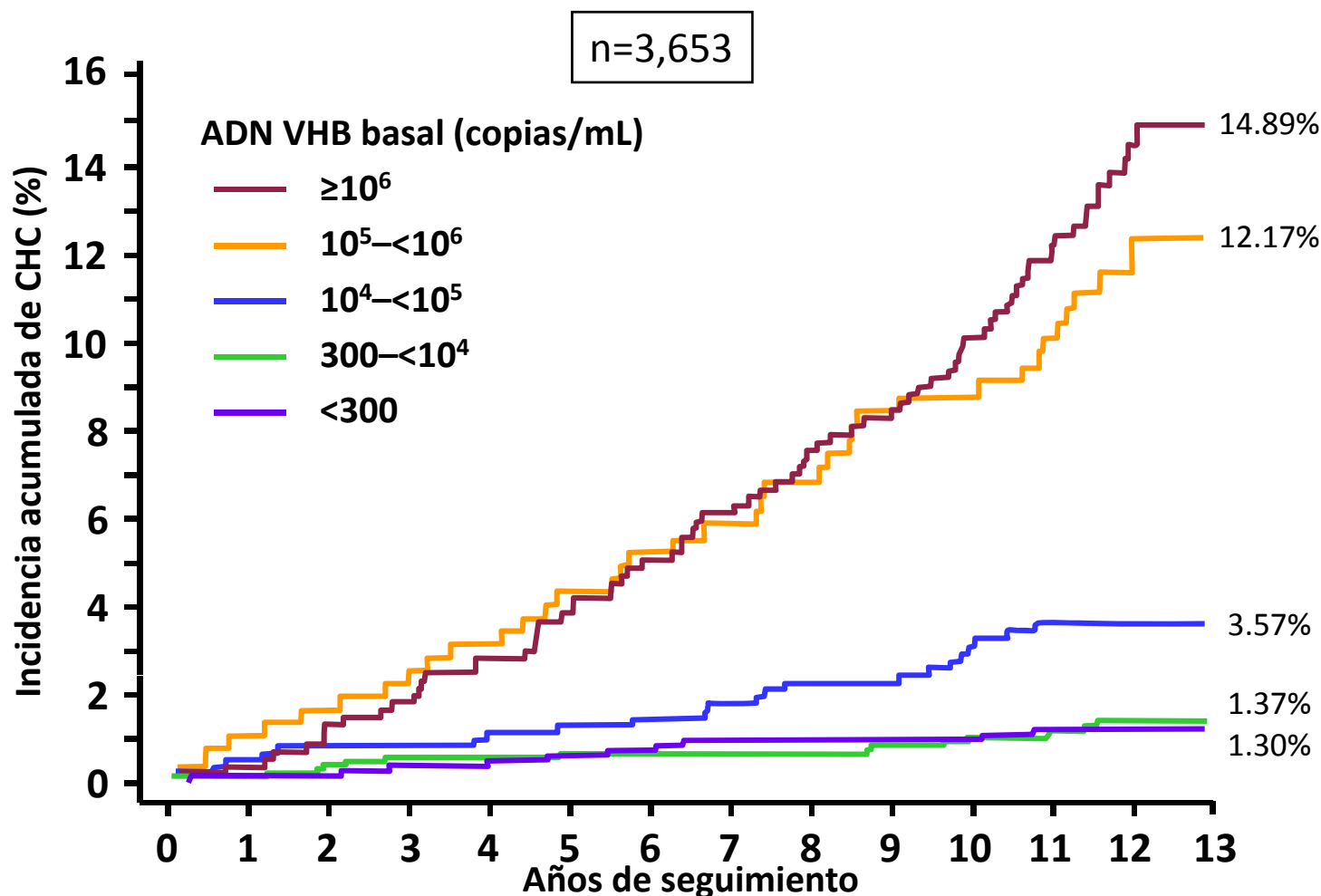
SUPRESIÓN REPLICACIÓN VHB
⇒ LO MÁS INTENSA POSIBLE
(POTENCIA ANTIVIRAL)
⇒ LO MÁS SOSTENIDA POSIBLE (SIN
RESISTENCIAS)



Incidencia de cirrosis según viremia VHB

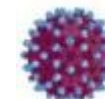
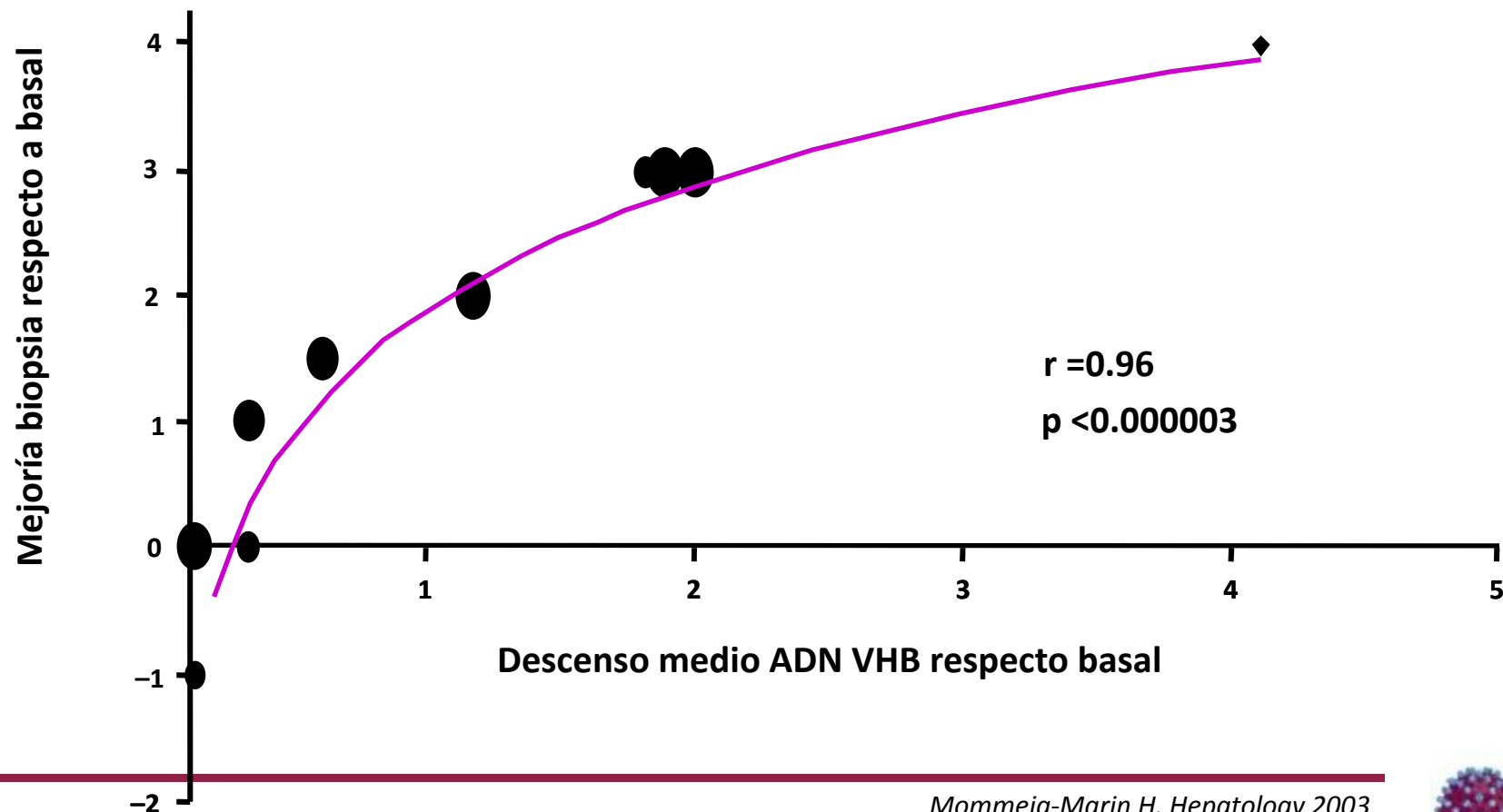


Relación entre viremia VHB y riesgo de hepatocarcinoma



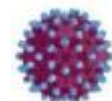
Relación entre descenso en viremia VHB y mejoría histológica

Metaanálisis de 26 estudios prospectivos
3,428 pacientes VHB

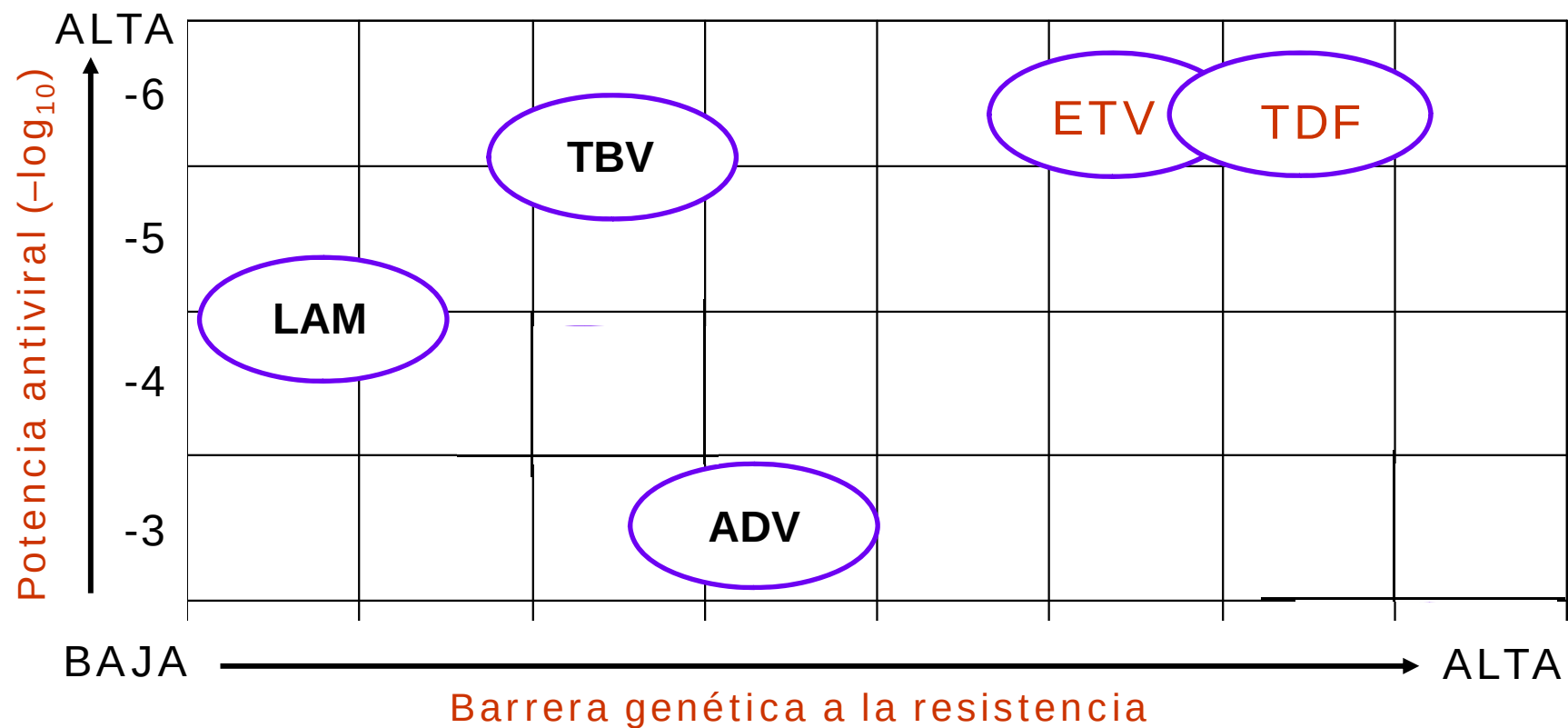


¡¡LA SUPRESIÓN DEL ADN VHB ES EL OBJETIVO ACTUAL DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL!!

- Guía clínica APASL 2012
 - “El objetivo primario del tratamiento en la hepatitis B crónica es **eliminar o suprimir permanentemente la replicación del virus B**, para prevenir la progresión de la enfermedad, prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida”
- Guía clínica AASLD 2009
 - “Los objetivos del tratamiento en la hepatitis crónica VHB son **conseguir la supresión mantenida de la replicación viral** y la remisión de la enfermedad hepática”
- Guía clínica EASL 2012
 - “El objetivo del tratamiento en la hepatitis B es mejorar la calidad de vida y la supervivencia previniendo la progresión de la enfermedad a cirrosis, cirrosis descompensada, hepatopatía terminal, CHC y la muerte. **Este objetivo se puede conseguir si la replicación viral se suprime de forma mantenida**”

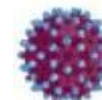


Potencia antiviral y barrera genética

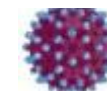
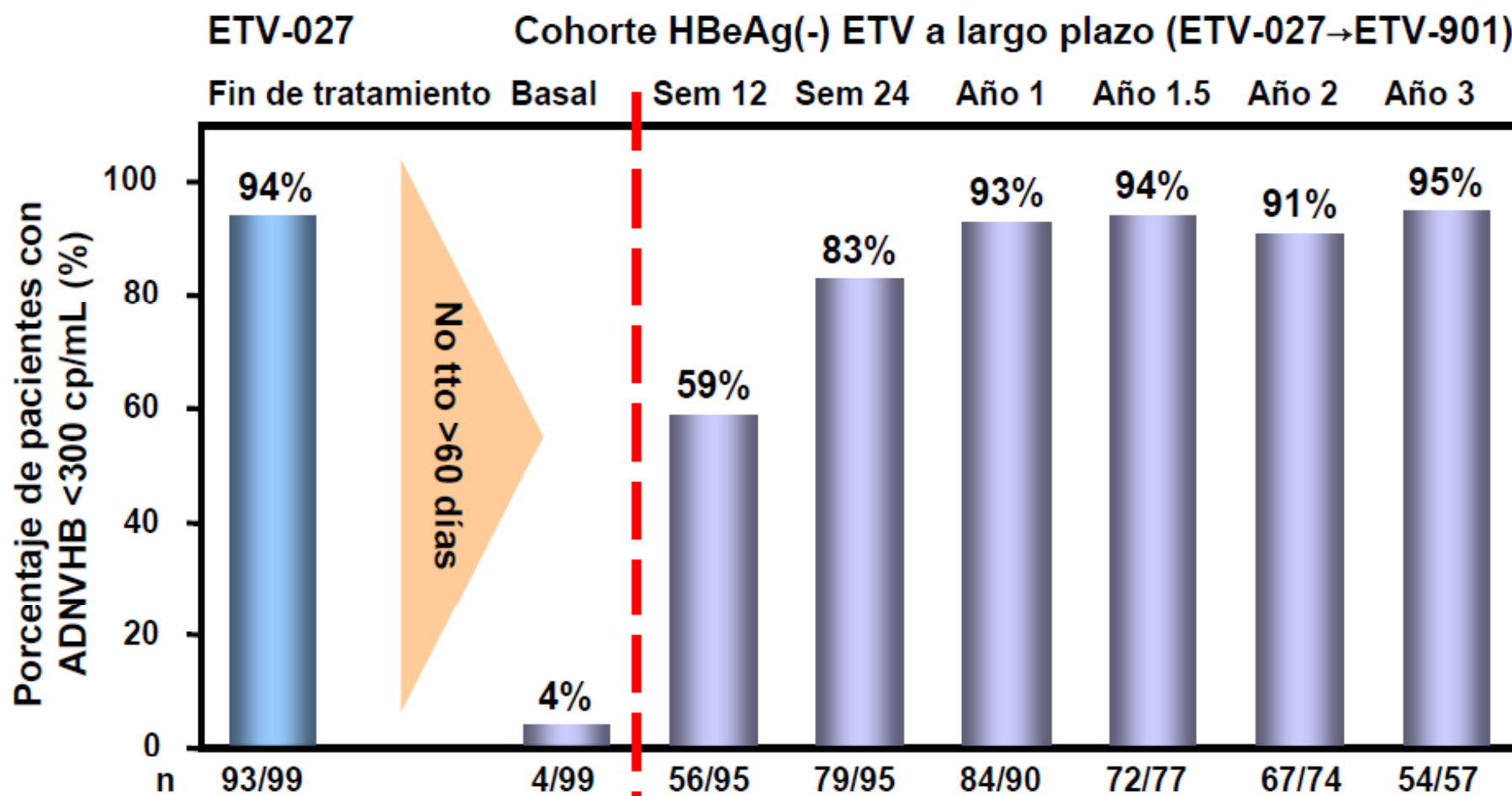


Resistencia	70%	22%	29%	1.2%	0%
Años	5 años	2 años	5 años	7 años	5 años

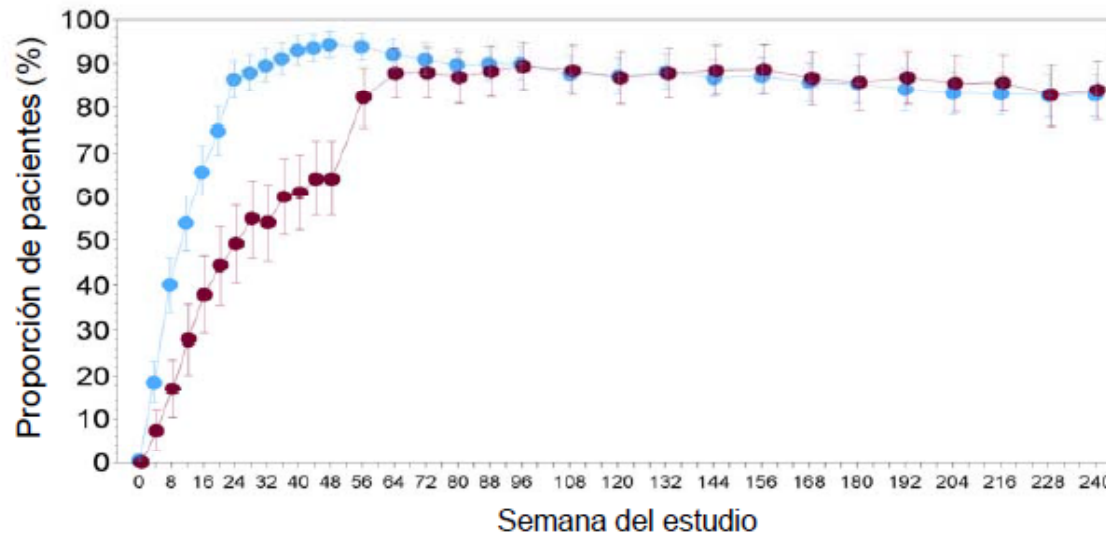
Chang et al, NEJM 2006; Tenney et al, J Hepatol 2009; 50 (Suppl 1): S10 (EASL 2009, #20)
Heathcote et al, Hepatology 2007 (AASLD, # LB6); Snow-Lampart et al, AASLD 2009 (#480)
García - Gasco et al. Journal of HIV Therapy 2007



Entecavir en VHB (Ag e-)



Tenofovir en VHB (HBeAg+/-)



HBeAg -: Semana 240:

TDF-TDF 83%

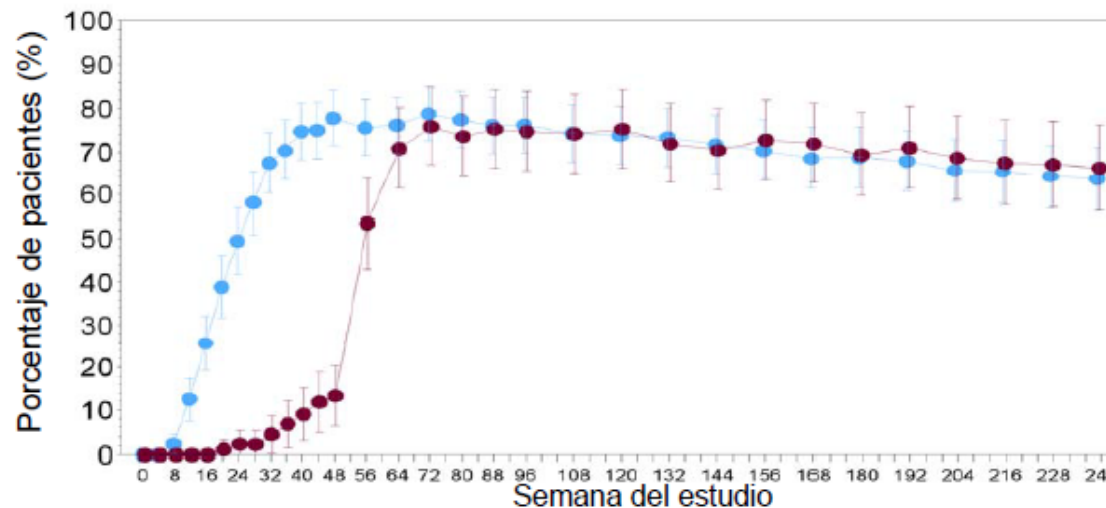
ADV-TDF 84%

Global: 83%

**Análisis durante el
tratamiento (ausente =
excluido):**

TDF-TDF = 99%

ADV-TDF = 99%



HBeAg +: Semana 240:

TDF-TDF 64%

ADV-TDF 67%

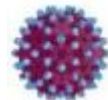
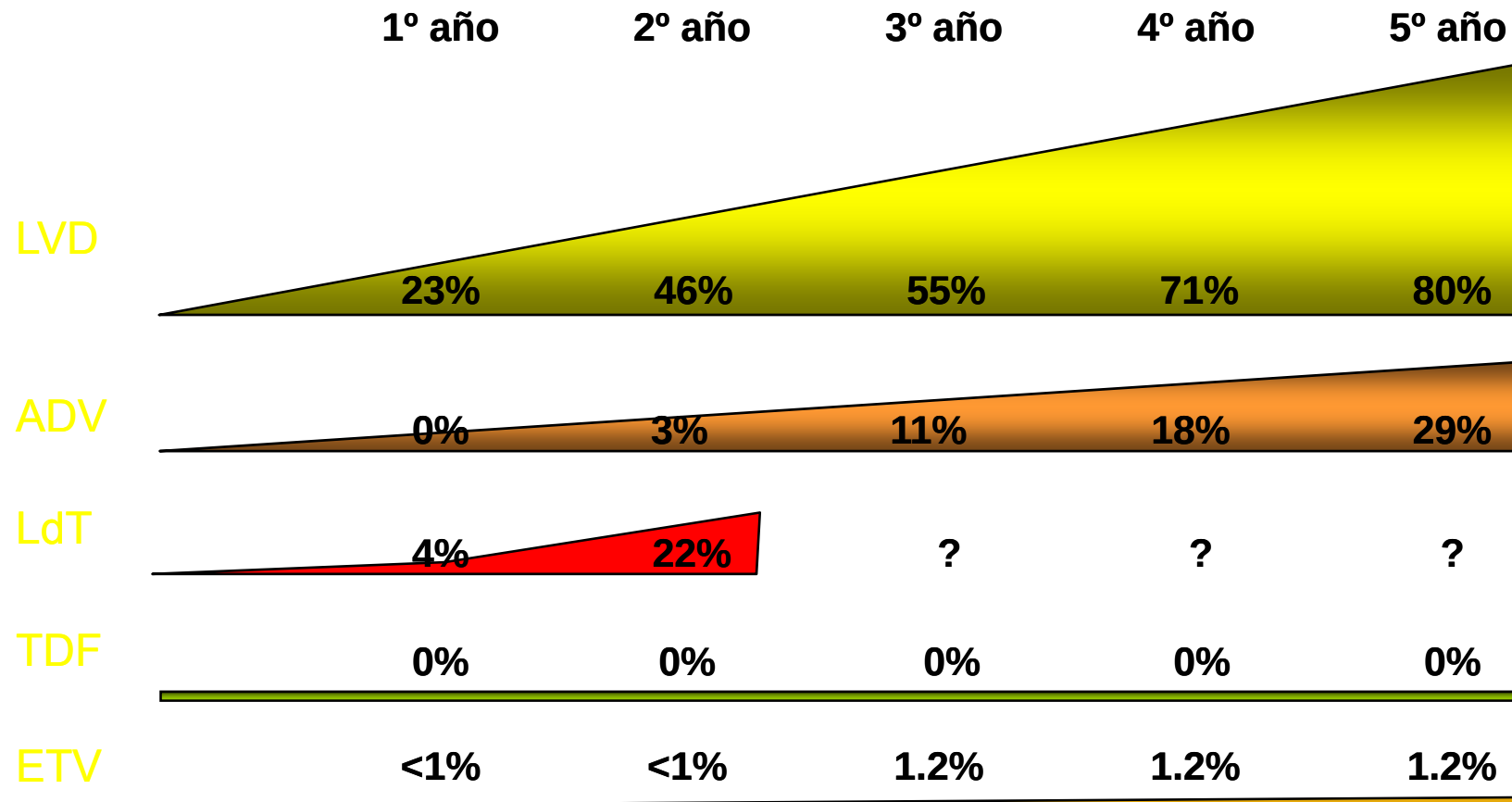
Global: 65%

**Análisis durante el
tratamiento (ausente =
excluido):**

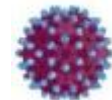
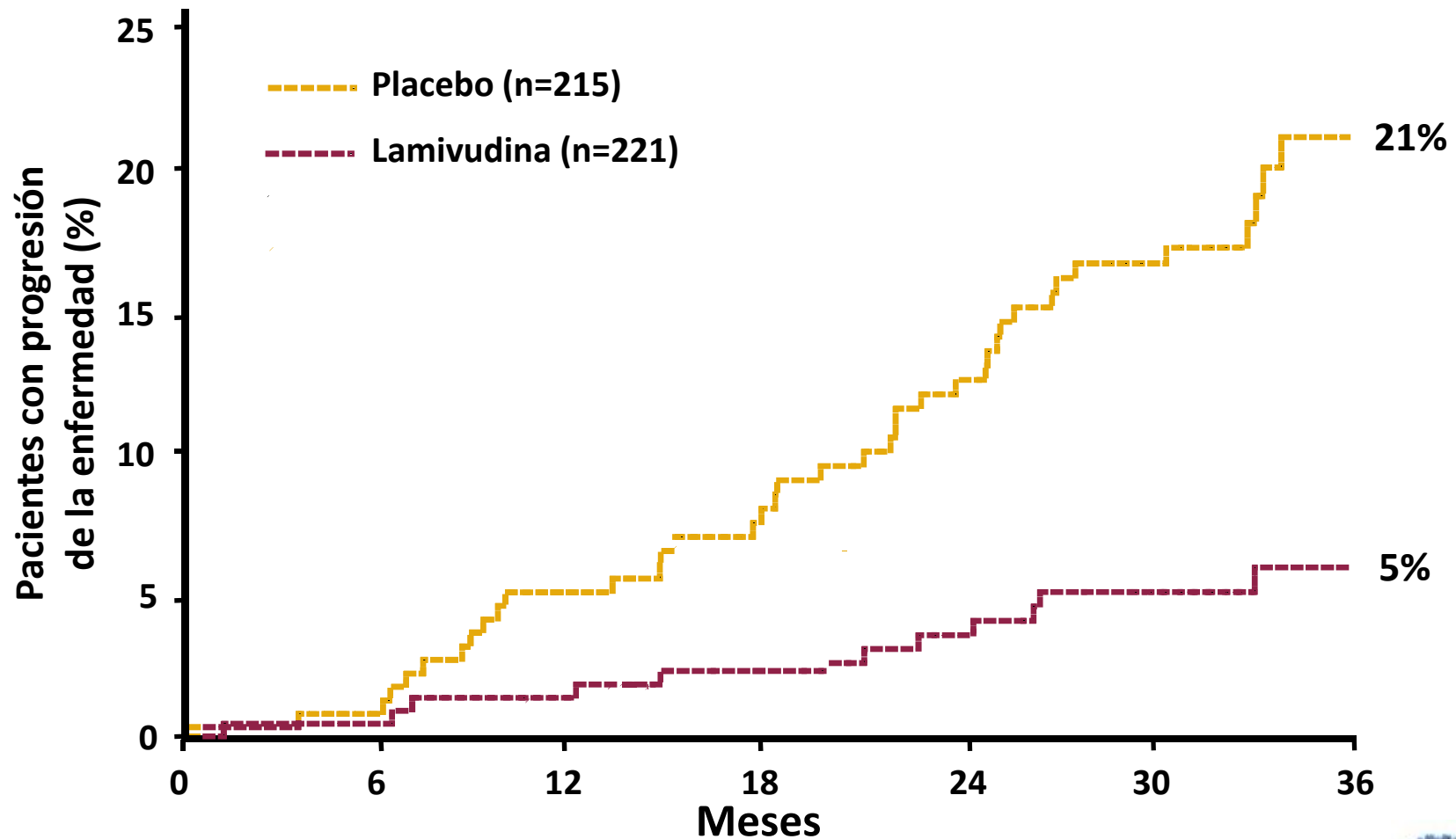
TDF-TDF = 96%

ADV-TDF = 100%

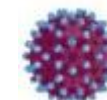
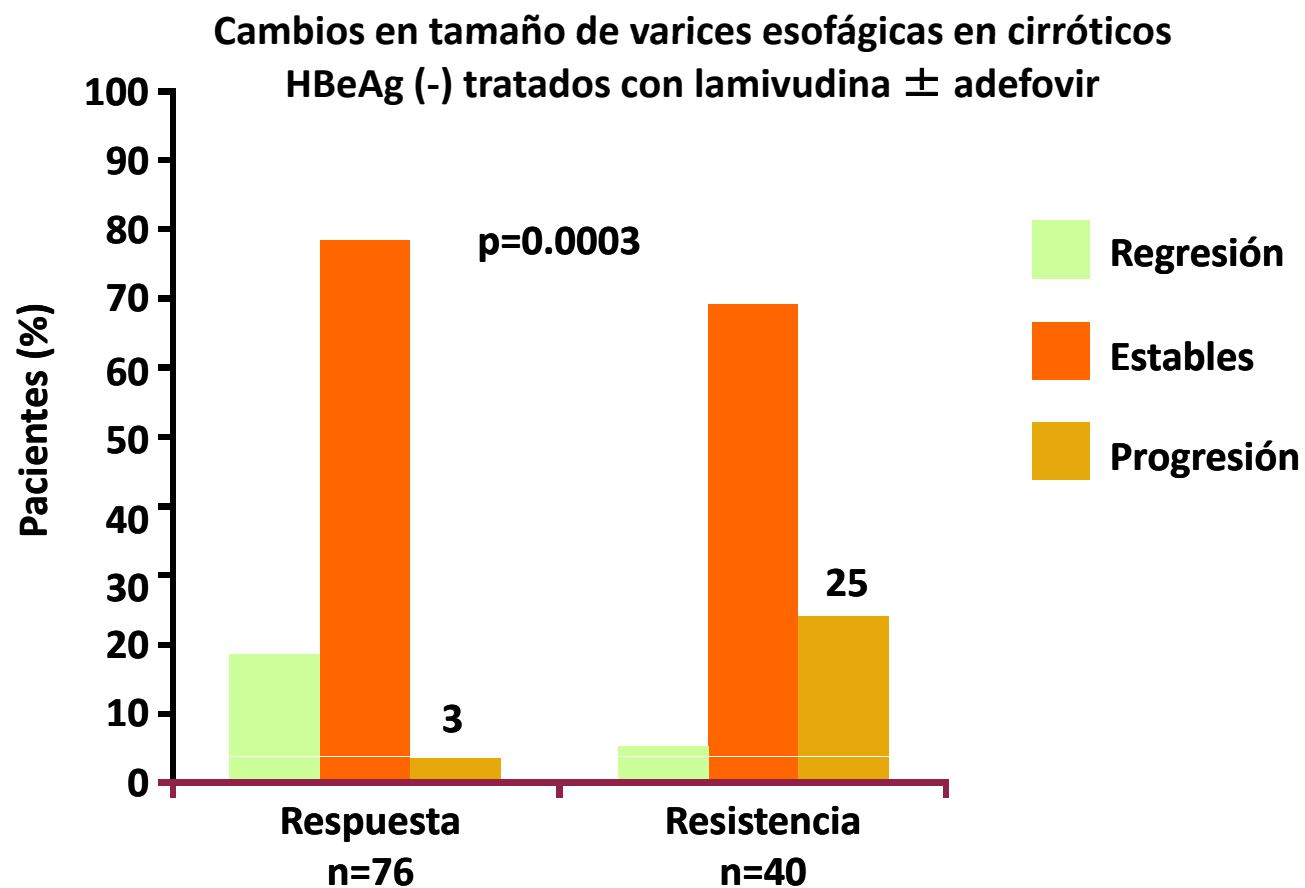
Resistencias a 5 años en pacientes nunca tratados



Viremia VHB en la evolución de la cirrosis



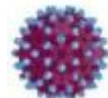
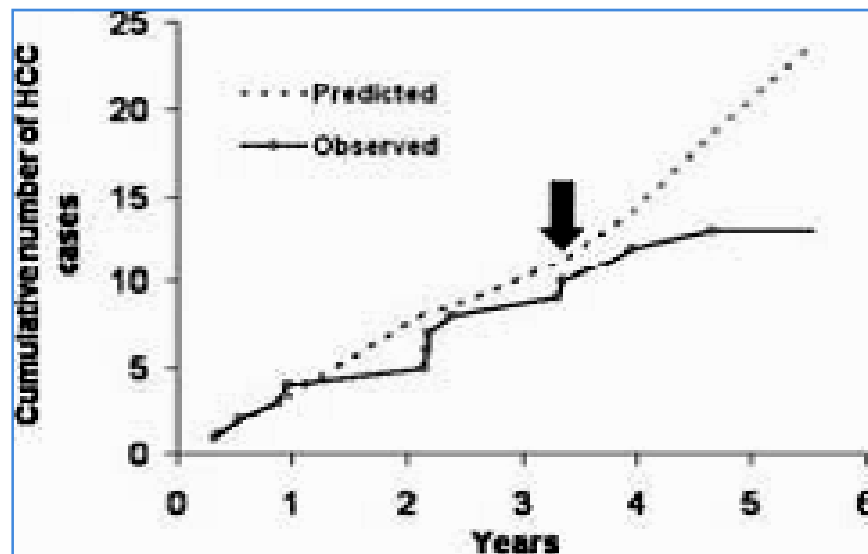
Viremia VHB y varices esofágicas



El tratamiento del VHB reduce el riesgo de CHC

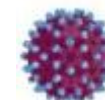
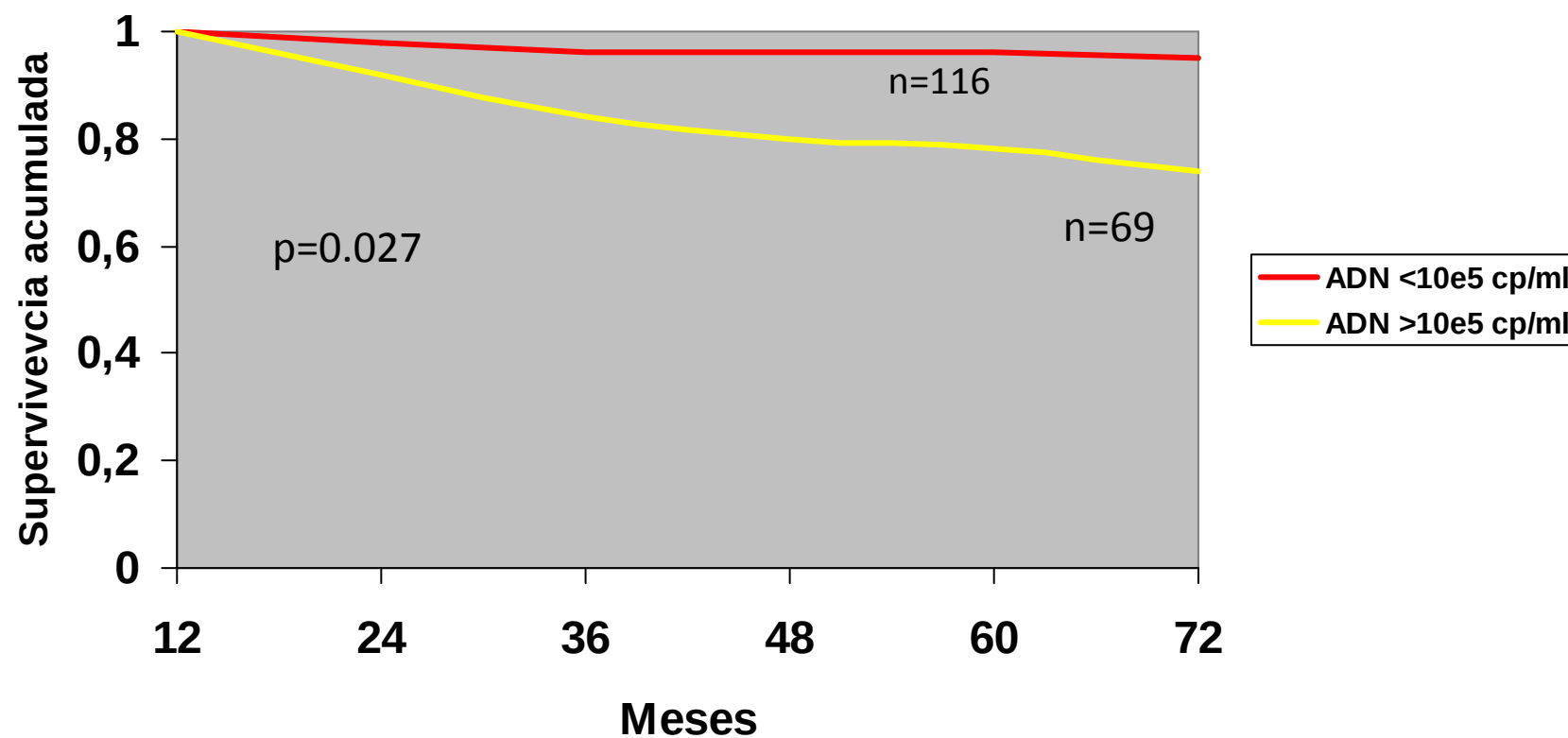
n=634 pacientes (24% cirróticos) con VHB crónica

Tratamiento: tenofovir 8 años

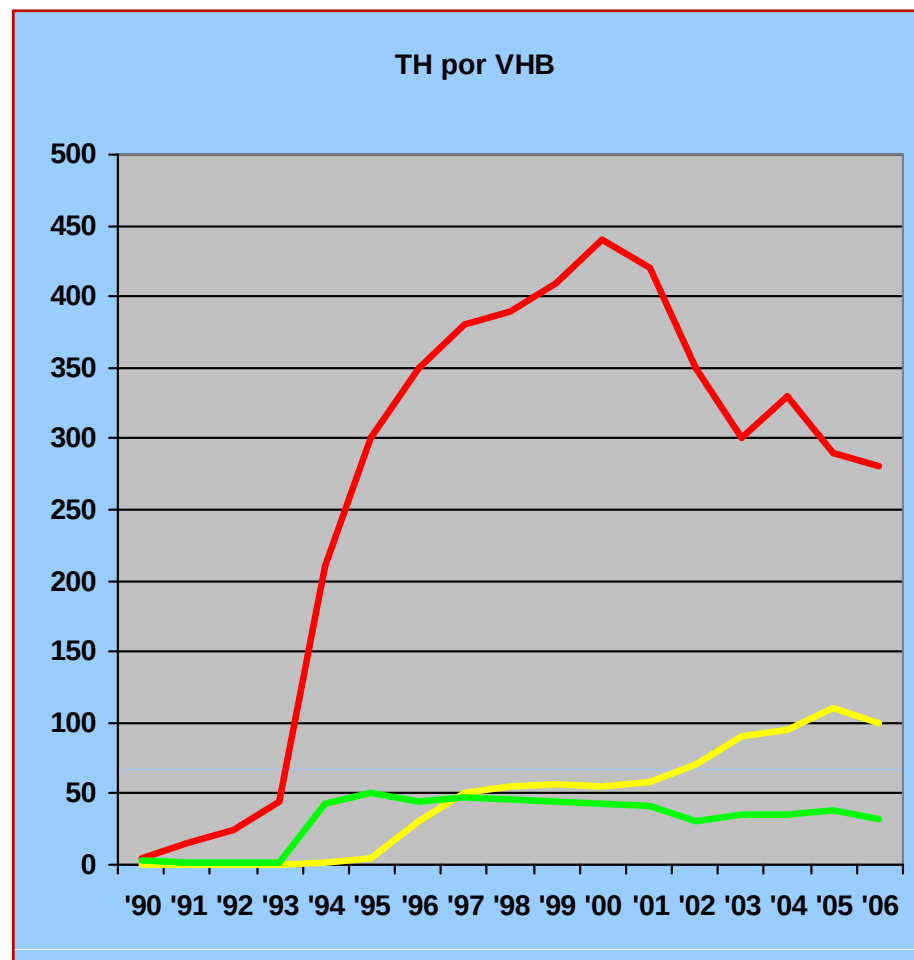


Viremia VHB y supervivencia

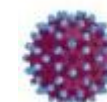
Lamivudina 100 mg/d en pacientes con cirrosis compensada



Incidencia de la introducción del tratamiento oral en el trasplante hepático por virus B en España

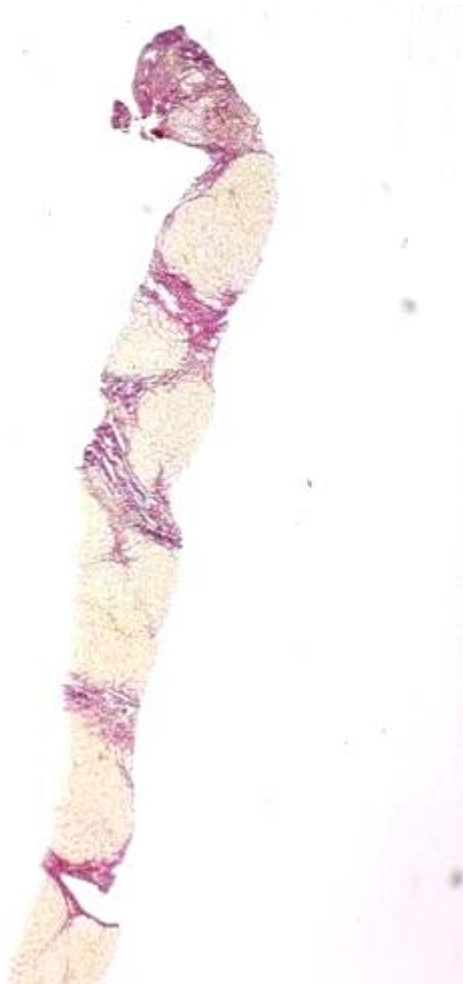


Cirrosis
Hepatocarcinoma
Hepatitis fulminante

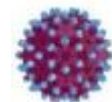


Biopsias hepáticas

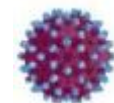
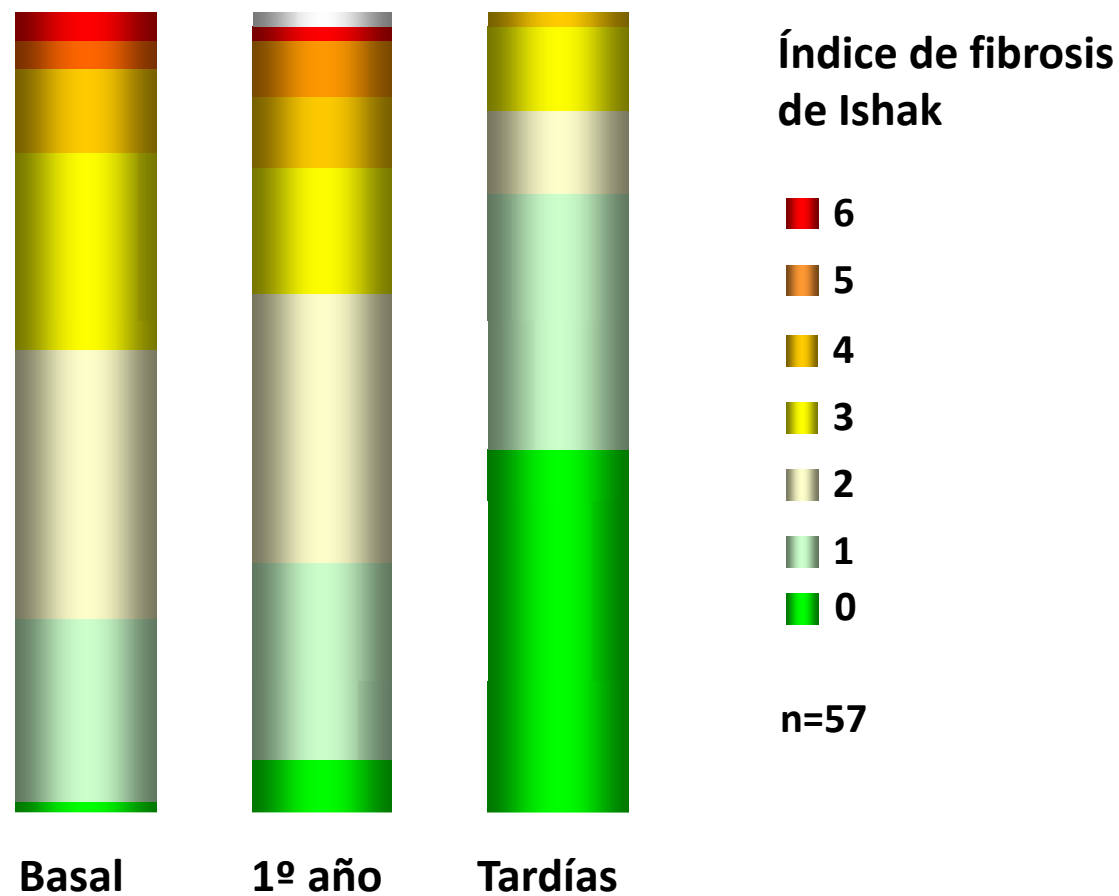
Biopsia basal: F4



Biopsia post-tratamiento: F2

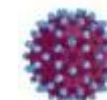
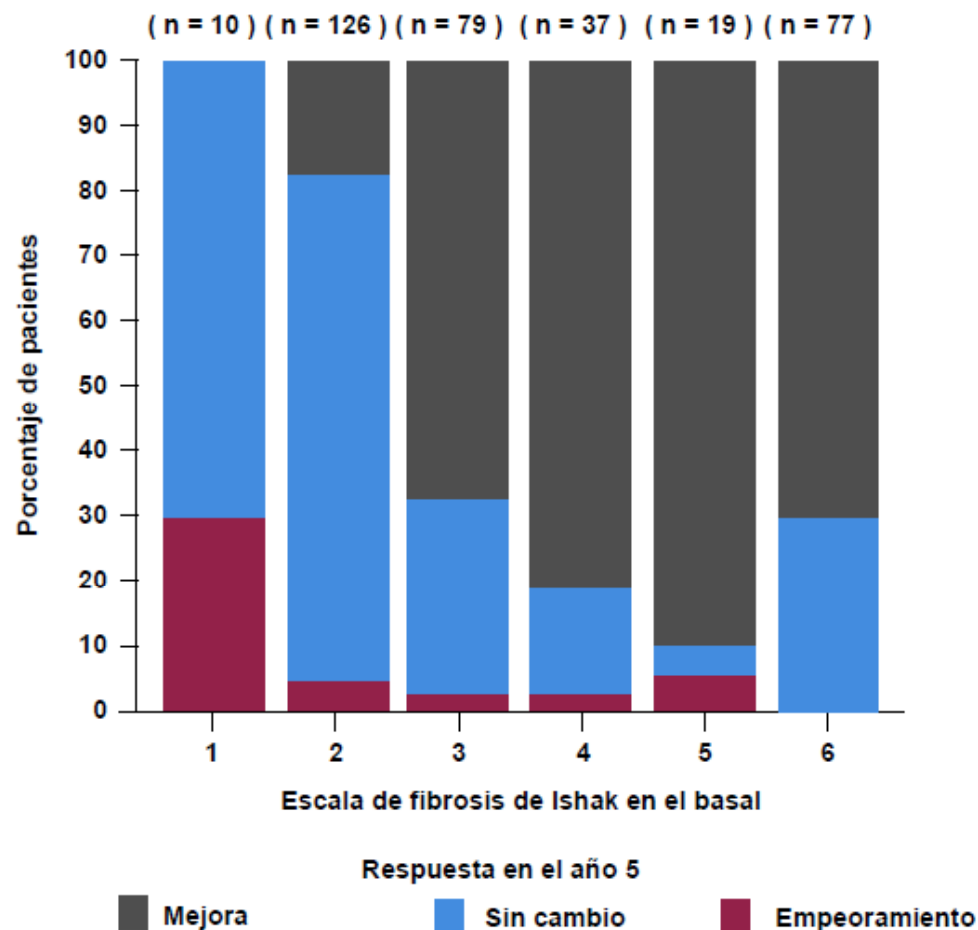


Evolución fibrosis tras 1º año y 3º-7º año de tratamiento con entecavir

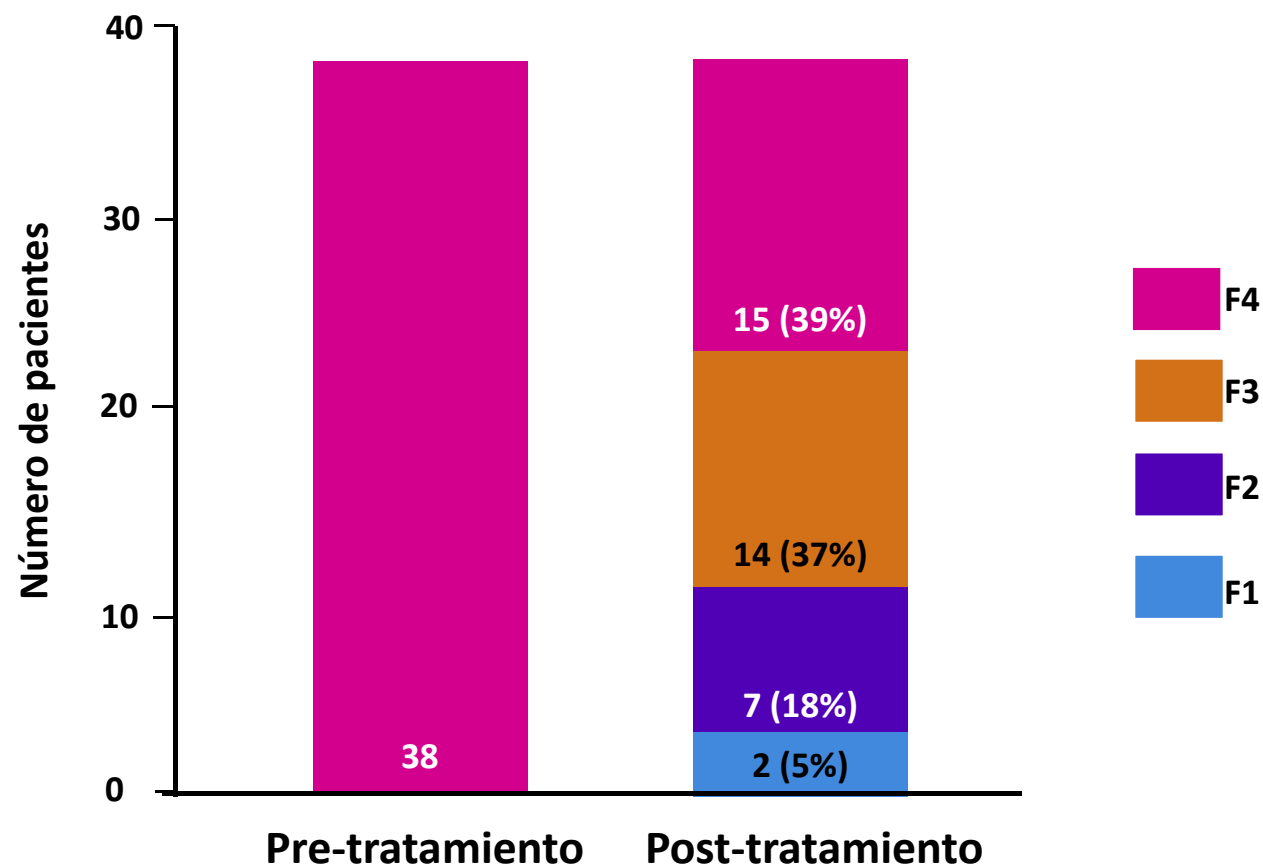


Beneficio histológico tras tenofovir

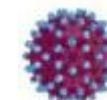
- Tratamiento de 5 años con tenofovir DF en pacientes HBeAg- y HBeAg+
- 348 pacientes con biopsias equivalentes antes del tratamiento, en el año 1 y en el año 5
- El 96% de los pacientes con biopsias equivalentes habían mejorado (descenso ≥ 1 unidad en la escala de fibrosis) o no habían cambiado en el año 5
- La regresión de la cirrosis (escala de Ishak ≥ 5) se produjo en el 74% de los pacientes con cirrosis en el basal



Regresión de la cirrosis con tratamiento

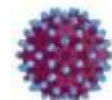


El 61% de los pacientes con F4 en el basal presentaron regresión de la cirrosis a estadios inferiores tras 3-5 años.



Métodos no invasivos para determinación de la fibrosis

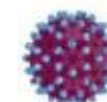
- APRI, SPRI, ASPRI, AST/ALT
 - ASPRI: Edad, esplenomegalia y plaquetas:
 - $ASPRI > 12 \Rightarrow$ CIRROSIS (SD:96.3%)
 - $ASPRI < 5 \Rightarrow$ NO CIRROSIS (SD: 100%).
 - Kim et al. Liver Int 2007;27:969.
- FIBROTEST-ACTITEST
 - $AUC = 0,76 \pm 0,02 (\geq F2)$
 - Poynard et al. J Viral Hep 2009;16:203-213.
- FIBROSCAN®.
- FIBROTAC®.



Elastografía transitoria

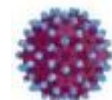
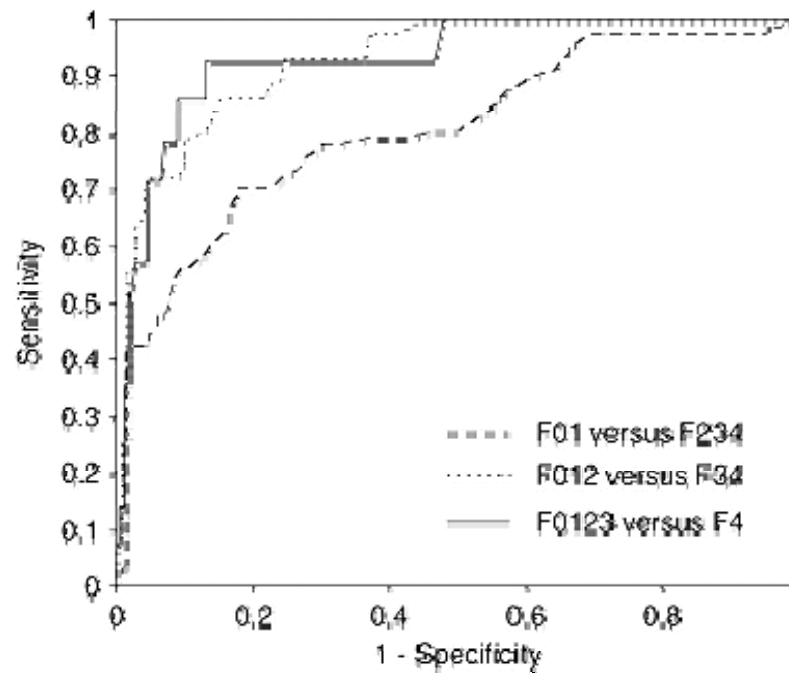


Stiffness (KPa)	
17.3	
IQR (KPa)	CS (KPa)
1.1	20.4
Success rate	
100%	



Elastometría (Fibroscan)

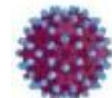
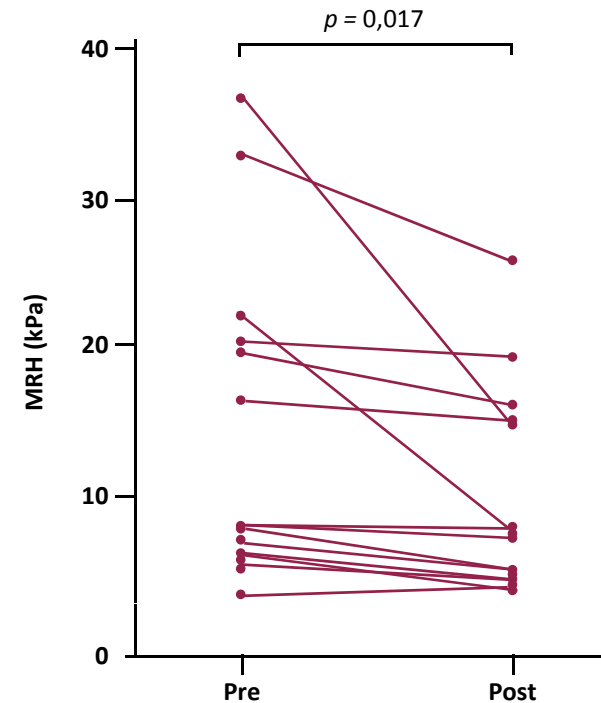
- $n=173$; $r=0,65$; $p=0,0001$
- F0-F1 vs. **F2-F4** --- AUC:0,81 (0.73-0.86)
- F0-F3 VS. **F4**--- AUC:0.93 (0.82-0.98)



Evaluación de la regresión de la fibrosis / cirrosis con Fibroscan

Evaluación no invasiva de los cambios en la fibrosis hepática mediante la medición de la rigidez hepática en pacientes con hepatitis B crónica: impacto del tratamiento antiviral en la regresión de la fibrosis

- 41 pacientes con HBC y fibrosis hepática significativa antes del tratamiento antiviral
- Seguimiento mediante mediciones de la rigidez hepática (MRH) después del tratamiento antiviral durante 1 y 2 años
- Después del tratamiento antiviral, los valores de la MRH disminuyeron significativamente en comparación con el basal ($p=0,018$)
- La MRH se puede utilizar para evaluar la regresión de la fibrosis hepática después de un tratamiento antiviral en el que se usen NUCs en pacientes con HBC

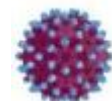


Evaluación de la regresión de la fibrosis / cirrosis con Fibroscan

Evaluación longitudinal de la rigidez hepática mediante elastografía transitoria en pacientes con hepatitis B crónica tratados con NUCs

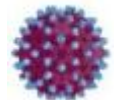
- Tratamiento a largo plazo con NUC en pacientes con hepatitis B crónica
 - Grupo A: FibroScan de entrada y anualmente durante 3 años (n=22)
 - Grupo B: FibroScan entre 3 y 5 años después de comenzar el tratamiento con NUC
- Resultados durante 3 años, después de comenzar el tratamiento con NUC
 - Grupo A: los valores de FibroScan disminuyeron anualmente
 - Grupo B: los valores de FibroScan no mejoraron significativamente
- Rápido descenso de la rigidez hepática en pacientes con HBC tratados con NUC en los 3 primeros años, seguido de una transición más paulatina entre 3 y 5 años

	FibroScan (kPa)
Grupo A (n=22)	
Basal	8,2 (4,2–28,5)
FibroScan-1	6,4 (4,0–24,0)
FibroScan-2	5,8 (3,8–21,2)
FibroScan-3	5,3 (2,5–18,0)
Grupo B (n=23)	
Basal	Sin prueba
FibroScan-1	6,1 (3,2–20,5)
FibroScan-2	6,7 (3,5–23,3)
FibroScan-3	5,9 (3,0–21,8)



Conclusión

- La hepatitis B crónica es un problema de primer orden de salud mundial y aún no resuelto en nuestro país.
- Sin tratamiento, la historia natural de la enfermedad conduce a la muerte o al trasplante hepático a un porcentaje significativo de pacientes.
- Actualmente, no es posible lograr la curación definitiva de la enfermedad, al menos de forma significativa.
- Por lo tanto, el objetivo del tratamiento es la inhibición de la replicación viral.



Conclusión

- La inhibición permanente de la replicación viral supone la regresión del daño hepático, tanto desde el punto de vista histológico como clínico.
- Este objetivo es hoy perfectamente posible con los medicamentos de que disponemos.

