

Tratamiento de la hepatitis crónica B HBeAg negativo

M. Buti

Servicio de Hepatología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis crónica B HBeAg negativa es una forma frecuente de hepatitis crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) en nuestro medio¹. Los pacientes con esta forma de enfermedad presentan a menudo elevaciones intermitentes de los valores de transaminasas y de las concentraciones de ADN-VHB. Estas alteraciones de las pruebas hepáticas pueden intercalarse con períodos más o menos largos de transaminasas (ALT) normales o casi normales e incluso pueden presentar picos en los valores de transaminasas^{2,3}. En los pacientes HBeAg negativo, la decisión de iniciar tratamiento es en ocasiones difícil y requiere la presencia de valores de ALT elevados y concentraciones de ADN-VHB elevadas durante un mínimo de 6 meses o al menos durante 2-3 determinaciones consecutivas. Tres conferencias de consenso organizadas por NIH, EASL y ASPLD recomiendan el tratamiento para aquellos pacientes con concentraciones de ADN-VHB superiores a 100.000 copias/ml y valores de ALT elevados, al menos dos veces los valores normales⁴⁻⁷. En aquellos pacientes con valores de ALT elevados pero menos de dos veces los valores normales y concentraciones de ADN-VHB de < 100.000 copias/ml, la biopsia hepática es importante y puede ser de gran ayuda para decidir o valorar la necesidad de tratamiento.

Otro aspecto importante es la valoración y la definición de respuesta al tratamiento. Debe diferenciarse la respuesta durante el tratamiento de la respuesta una vez se ha discontinuado el tratamiento, que se conoce como respuesta persistente⁵. Cada vez más se tiende a ser más restrictivo y a definir la respuesta por la ausencia de detección de ADN-VHB mediante una técnica sensible de PCR. Sin embargo, los distintos estudios con interferón y antivirales orales han utilizado técnicas con diferente sensibilidad para evaluar la respuesta. Los primeros estudios determinaban el ADN-VHB mediante técnicas poco sen-

sibles de hibridación molecular que poseían una sensibilidad de alrededor 10^5 copias/ml, los estudios posteriores utilizan técnicas más sensibles de PCR capaces de detectar 10^2 - 10^3 copias/ml. Finalmente, el mejor objetivo, la eliminación del HBsAg que supone la erradicación de la infección, es un hecho extremadamente inusual.

En la actualidad existen aprobados en nuestro país tres tratamientos para la hepatitis B, los interferones o interferón pegilado, lamivudina y adefovir dipivoxil. En la Unión Europea está pendiente de aprobación entecavir, un análogo de los nucleósidos que ya ha sido aprobado en EE.UU.

INTERFERONES E INTERFERÓN PEGILADO

Durante años, los interferones han sido el único tratamiento en los pacientes con viremia (ADN-VHB y HBeAg negativo) y transaminasas elevadas. El interferón se ha administrado a dosis variables entre 5 y 10 MU diarios o a días alternos durante 6 a 24 meses. La eficacia del tratamiento valorada por la negativización del HBeAg mediante técnicas poco sensibles de hibridación y normalización de las transaminasas al final del tratamiento fue de alrededor del 38-90%, sin embargo a los 6 meses de discontinuar el tratamiento fue del 25%⁸⁻¹¹ (tabla 1). Existía una clara relación entre el porcentaje de respuesta persistente y el tiempo de seguimiento, observándose en seguimiento más prolongado, de más allá de un año, una disminución en la respuesta persistente. La pérdida del HBsAg es infrecuente observándose en el 2% de los casos tratados. En los pacientes HBeAg negativo no se han identificado factores predictivos de respuesta al tratamiento. Además, el tratamiento con interferón posee los mismos efectos adversos y limitaciones que en los pacientes HBeAg negativo.

En relación al interferón pegilado, existe un estudio multicéntrico aleatorizado con interferón pegilado y lamivudina en 537 pacientes HBeAg negativo de Asia y Europa¹². El estudio analizó la eficacia de 100 mg al día de lamivudina, 180 µg/semana de interferón pegilado alfa 2a y la combinación de ambos durante 48 semanas. Durante el estudio, los pacientes tratados con ambos fár-

Correspondencia: Dra. H. Buti.
Servicio de Hepatología. Hospital General Universitario Vall d'Hebron.
P.º Vall d'Hebron, 119. Barcelona. España.
Correo electrónico: mbuti@vhebron.net

TABLA 1. Resultados con interferón alfa en pacientes HBeAg negativo

Autor y año	Tipo de estudio	Dosis y duración	N.º de casos	Respuesta persistente*	
Bruneto MR, 1989 ⁸	Aleatorizado	9 MU/TIW/16 sem.	12	80%	8%
Oliveri F, 1999 ⁹	Aleatorizado	Sin Tratamiento	12		-
		9 MU/TIW/24 sem.	27	44%	10%
		9-18 MU/TIW/24 sem.	21	38%	5%
Lampertico P, 1997 ¹⁰	Aleatorizado	9 MU/cursos/12 sem.	24	54%	5%
		3 MU/TIW/24 meses	21	38%	
		Sin tratamiento	21		10%
Lampertico P, 2003 ¹¹	Casos consecutivos	3 MU/TIW/24 meses	101		30%

*ADN-VHB negativo por una técnica de no PCR; sem.: semanas.

macos alcanzaron una supresión más intensa de la replicación con viral con caídas en el ADN-VHB de -5,0 log copias/ml, mientras que en los tratados con monoterapia la caída en los niveles de ADN-VHB fue de 4,1 log copias/ml para el interferón pegilado y 4,2 para lamivudina. La respuesta al final del tratamiento determinada por la ausencia de ADN-VHB (< 400 copias/ml) fue del 63% para el interferón pegilado, 73% para lamivudina y 87% para la combinación de ambos fármacos. Sin embargo, al final del seguimiento, la proporción de pacientes con ADN-VHB indetectable fue del 20% para los regímenes que contenían interferón pegilado y del 7% para los tratados con lamivudina (fig. 1). Probablemente, un seguimiento más prolongado disminuiría la respuesta persistente, ya que es característico en los pacientes HBeAg negativos que las recaídas ocurran tras un seguimiento prolongado.

El porcentaje de resistencias a lamivudina al año en los pacientes que recibieron la combinación de ambos fármacos fue inferior, de alrededor del 1% en comparación al 18% observado con la monoterapia con lamivudina. Un mayor número de pacientes tratados con interferón pegilado discontinuaron el tratamiento, entre un 6-8% frente al 2% cuando constatado con lamivudina. El papel del tratamiento combinado con interferón pegilado en los pacientes HBeAg negativo está todavía por definir y debería estudiarse en posteriores estudios probablemente modificando las pautas de interferón y valorando la prolongación del tratamiento con lamivudina.

LAMIVUDINA

La eficacia de los análogos de los nucleósidos ha sido probada en estudios *in vitro* e *in vivo*, donde se ha demostrado que son capaces de inhibir algunos virus ADN y ARN. Actúan inhibiendo el proceso de transcripción *in reverso* del virus de la hepatitis B. Los estudios con lamivudina durante 1 año demuestran su elevada capacidad para inhibir la replicación viral y la ausencia de efectos adversos^{13,14} (fig. 1). Los pacientes con hepatitis crónica HBeAg negativo responden inicialmente bien al tratamiento con lamivudina. Un primer estudio mostró normalización de las transaminasas en un 63% de pacientes tratados en comparación con 6% del grupo control cuando el tratamiento fue por un año. Igualmente la respuesta

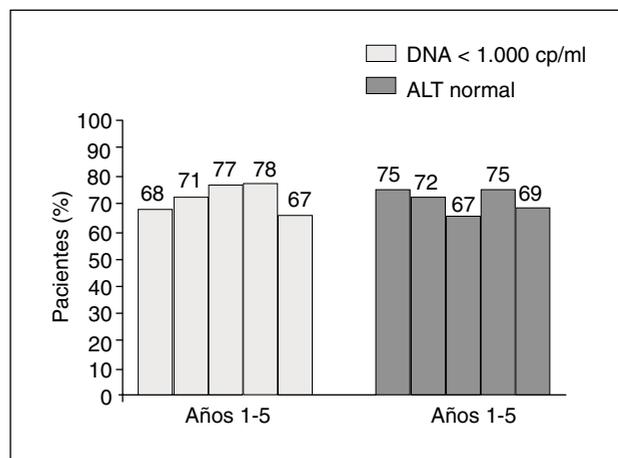


Fig. 1. Resultados bioquímicos y virológicos del tratamiento con adefovir durante 5 años. Tomada de Hadziyannis et al, AASLD 2005.

TABLA 2. Eficacia y resistencia de análogos de nucleósidos y nucleótidos durante más de un año

Fármaco	Duración del tratamiento	Eficacia* (%)	Resistencia (%)
Lamivudina (15-18)	4 años	34-39	65
Adefovir (25-26)	5 años	67	29
Entecavir (830)	2 años	91	0

Eficacia determinada mediante técnicas PCR con distinta sensibilidad.

virológica (ADN-VHB no detectable mediante técnicas de hibridación o con concentraciones inferiores a 10⁵ copias/ml) fue observada en 65% y mejoría histológica en 60% de los pacientes tratados¹³. Sin embargo, en este estudio y en estudios posteriores se observó que la gran mayoría (~ 90%) de los pacientes presentaba una recaída al discontinuar el tratamiento después de un año^{14,15}. Estudios posteriores evaluaron tratamiento más prolongados corroborándose una buena respuesta inicial, pero un descenso en la respuesta al prolongar el tratamiento siendo la respuesta a los 4 años del 34 al 39% mientras que en los mismos estudios la respuesta a los 2 años es de alrededor del 60%¹⁵⁻¹⁸ (tabla 2). Desgraciadamente, la prolongación del tratamiento está limitada por la aparición de mutantes del VHB que son resistentes a la lamivudina y que conllevan a una respuesta terapéutica inferior o una pérdida de

la respuesta. Se calcula una tasa de resistencias anual a lamivudina de alrededor del 20%¹⁶⁻¹⁸.

La importancia a largo plazo de la emergencia de estas mutaciones es todavía desconocida. La emergencia de mutaciones se asocia a elevación de los valores de las transaminasas y a la reaparición del ADN viral y se suele acompañar de una reversión en la mejoría de la histología hepática¹⁹. La aparición de estas mutaciones plantea la necesidad de identificarlas precozmente para cambiar el tratamiento a adefovir o añadir adefovir al tratamiento con lamivudina^{20,21}. Los estudios *in vitro* demuestran que la resistencia a la lamivudina es distinta dependiendo del aminoácido mutado y la posición. Las mutaciones en el aminoácido 204 (el cambio a valina y/o isoleucina) y la doble mutación en las posiciones 180 y 204 son las que ofrecen una mayor resistencia al fármaco. Sin embargo, ambas mutaciones son sensibles al tratamiento con adefovir. Existen pocos estudios de la utilización del adefovir en pacientes HBeAg negativo con resistencia a lamivudina; Vassiliadis en un estudio en pacientes HBeAg negativo con resistencia a lamivudina observa que el rescate con adefovir consigue una respuesta virológica en el 57% de los casos²². En otro estudio de Lampertico, el adefovir consigue la rápida supresión de la replicación viral en pacientes con resistencia genotípica a la lamivudina y esta respuesta es más rápida que cuando se espera para iniciar el tratamiento la presencia de resistencias fenotípica a lamivudina. En este estudio, a los 2 años de iniciar el tratamiento, la respuesta virológica es del 100% si éste se inicia en la fase de resistencia genotípica y del 78% en la fase de resistencias genotípicas²³. Además, la seguridad y tolerancia del tratamiento con lamivudina es excelente.

ADEFOVIR DIPIVOXIL

El adefovir es un análogo acíclico de los nucleótidos que se administra por vía oral. Existe un estudio en fase 3 aleatorizado, doble ciego, multicéntrico en pacientes HBeAg negativo²⁴. Un total de 185 pacientes fueron aleatorizados a recibir 10 mg de adefovir diario (n = 123) o placebo (n = 61). El objetivo primario fue la mejoría de la histología hepática en la semana 48 de tratamiento, definida por una reducción de más puntos en el índice necroinflamatorio de Knodell y no empeoramiento de la fibrosis. Este objetivo fue observado en el 64% de los pacientes tratados con adefovir y en el 33% de los pacientes que recibieron placebo (p < 0,0001), los valores de ALT se normalizaron en el 72% y 29%, respectivamente, (p < 0,0001), y el ADN-VHB se negativizó por PCR en el 51% y el 0% de los casos, respectivamente (p < 0,0001). Los niveles séricos medios de ADN-VHB a las 48 semanas fueron de -3,9 log con adefovir vs. 1,35 log con placebo²⁴ (p < 0,001) (fig. 1).

La dosis de 10 mg fue bien tolerada y no se asoció a resistencia al adefovir durante las 48 semanas de tratamiento. En este estudio la prolongación del tratamiento a 2, 3, 4 y 5 años se asoció a una persistencia de la respuesta virológica (ADN-VHB negativo) en el 71%, 77%, 78% y

67% de los casos, respectivamente, y a una respuesta bioquímica similar en el transcurso de los cinco años^{25,26} (tabla 2).

A pesar de la eficacia del adefovir en el tratamiento de los pacientes HBeAg negativo, aproximadamente un 25% de los pacientes no alcanzan una respuesta virológica ni bioquímica. El estudio de las resistencias al adefovir durante estos cinco años ha demostrado la presencia de mutaciones asociadas a resistencia al adefovir del 0% al año, 3% a los 2 años, 11% a los 3 años, 18% a los 4 años y de 29% a los 5 años²⁶. Se han identificado dos nuevas mutaciones en el gen de la polimerasa del VHB (rtN236T y rtA181V/T), que confirieron resistencia clínica a adefovir dipivoxil.

Los escasos datos disponibles sobre la duración de la respuesta virológica tras la interrupción del tratamiento muestran una baja respuesta persistente inferior al 10%, lo que sugiere que al igual que lamivudina es necesario el tratamiento continuado para mantener la respuesta. En los pacientes HBeAg negativo, el objetivo final del tratamiento sería la eliminación del HBsAg, y éste es un objetivo muy difícil de conseguir²⁵⁻²⁷.

Los datos disponibles actualmente tanto *in vitro* como *in vivo* sugieren que estas resistencias, especialmente la N236T, son sensibles al tratamiento con lamivudina, mientras que la A181T es más resistente^{28,29}. Existe todavía escasa experiencia clínica sobre el mejor tratamiento para los pacientes con resistencia a adefovir.

El adefovir se tolera bien, no tiene efectos adversos importantes y debe vigilarse la función renal, ya que excepcionalmente se han descrito aumentos en los niveles de creatinina sérica.

ENTECAVIR

Es un análogo de la 2'-deoxiguanosina que inhibe la replicación del VHB en distintas etapas de la replicación viral que involucran la polimerasa del VHB. El entecavir tanto *in vitro* como *in vivo* posee un efecto inicial antiviral más potente que la lamivudina o el adefovir. Existe un estudio en fase III en 638 pacientes HBeAg negativos con hepatitis crónica B³⁰ que compara la eficacia y la seguridad de entecavir 0,5 mg/día vs. lamivudina 100 mg/día durante al menos 96 semanas. Los pacientes tratados con entecavir obtuvieron una respuesta histológica superior a los pacientes tratados con lamivudina (70% vs. 60%; p = 0,0143), un mayor descenso de la carga viral (5,01 log₁₀ vs. 4,5 log₁₀; p < 0,0001) y un mayor porcentaje de pacientes con ADN-VHB < 400 copias/ml (91% vs. 73%; p < 0,0001). Asimismo, un mayor porcentaje de pacientes tratados con entecavir alcanzó el objetivo compuesto ADN-VHB < 0,7 Meq/ml y normalización de las transaminasas (84% vs. 78%; p = 0,04) (fig. 1). No se observaron diferencias en la mejoría de la fibrosis hepática entre ambos grupos de tratamiento (36% vs. 38%; p = 0,65) (tabla 2).

Durante estos dos años de tratamiento, el porcentaje de resistencia al entecavir reportado ha sido de cero en pa-

cientes *naïves*. Sin embargo, en un estudio de tratamiento de pacientes con resistencia a lamivudina, el entecavir a una dosis más elevada de 1 mg al día produce una buena respuesta con negativización del ADN del VHB en un elevado porcentaje de casos, pero ya se comprueba la presencia de mutantes resistentes al entecavir. Durante el período de dos años, el entecavir es un fármaco bien tolerado y con un buen perfil de seguridad.

CONCLUSIÓN

En resumen, los pacientes afectos de hepatitis crónica B HBeAg negativo deben ser valorados para tratamiento antiviral. Es importante realizar una valoración minuciosa y repetida de la replicación viral. En caso de necesitar tratamiento, interferón o interferón pegilado, lamivudina, adefovir y entecavir, cuando estén disponibles, pueden utilizarse como primer tratamiento. La respuesta persistente es rara en estos pacientes y habitualmente precisan tratamiento a largo plazo para mantener la supresión de la replicación viral. El seguimiento mediante técnicas sensibles de PCR y probablemente determinación de cepas resistentes del VHB es importante para adecuar el tratamiento y lograr un mayor control de la replicación viral.

BIBLIOGRAFÍA

- Funk ML, Rosenberg DM, Lok ASF. World-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants. *J Viral Hepatitis*. 2002;9:52-61.
- Hadziyannis SJ. Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: from clinical recognition to pathogenesis and treatment. *Viral Hep Rev*. 1995;1:7-36.
- Brunetto MR, Olivieri F, Rocca G, et al. Natural course and response to interferon of chronic hepatitis B accompanied by antibodies to hepatitis B e antigen. *Hepatology*. 1989;10:198-202.
- Keeffe EB, Dieterich DT, Han SHB, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2004;2:87-106.
- Lok ASF, McMahon BJ; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology*. 2004;39:857-61.
- EASL Jury. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B: consensus statement. *J Hepatol*. 2003;38:533-40.
- Liaw FY, Leung N, Guan R, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver International*. 2005;25:472-89.
- Brunetto MR, Oliveri F, Rocca G, et al. Natural course and response to interferon of chronic hepatitis B accompanied by antibody to hepatitis B e antigen. *J of Hepatol*. 1989;10:192-202.
- Oliveri F, Santantonio T, Bellati G, et al. Long-term response to therapy in chronic antiHBe-positive hepatitis B is poor independent of type and schedule of interferon. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:1366-72.
- Lampertico P, Del Ninno E, Manzin A, et al. A randomized, controlled trial of 24 month course of interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis B who had hepatitis B virus DNA without hepatitis B e antigen in serum. *Hepatology*. 1997;26:1621-5.
- Lampertico P, Del Ninno E, Vigano M, et al. Long-term suppression of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B by 24-month interferon therapy. *Hepatology*. 2003;37:756-63.
- Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, et al. Peginterferon -2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2004;351:1206-17.
- Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, et al. Efficacy of Lamivudine in patients with hepatitis B e antigen negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. Lamivudine Precore Mutant Study Group. *Hepatology*. 1999;29:889-96.
- Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, et al. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2000;32:847-51.
- Santantonio T, Mazzola M, Iacovazzi, et al. Long-term follow-up of patients with anti-HBe/HBV DNA-positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. *J Hepatol*. 2000;32:300-6.
- Buti M, Cotrina M, Jardí R, et al. Two years of lamivudine therapy in anti-HBe positive patients with chronic hepatitis B. *J Viral Heart*. 2001;8:270-8.
- Di Marco V, Marzano A, Lampertico P, et al. Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. *Hepatology*. 2004;40:883-91.
- Gaia S, Marzano A, Smedile A, et al. Four years treatment with lamivudine: clinical and virological evaluations in HBe antigen-negative chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:281-8.
- Papatheodoridis GV, Dimou E, Dimakopoulos K, et al. Outcome of hepatitis B e antigen -negative chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analog therapy starting with lamivudine. *Hepatology*. 2005;42:121-9.
- Peters MG, Hann HW, Martin P, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2004;126:91-101.
- Perrillo R, Hann HW, Mutimer D, et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology*. 2004;126:81-90.
- Vassiliadis T, Nikolaidis N, Giouleme O, et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine therapy in patients with lamivudine resistant hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:531-7.
- Lampertico P, Vigano M, Manenti E, et al. Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg negative patients developing genotypic resistance to lamivudine. *Hepatology*. 2005;42:1414-9.
- Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2003;348:800-7.
- Hadziyannis S, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2005;352:2673-81.
- Hadziyannis S, Tassopoulos N, Chang TT, Heathcote J, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term adefovir dipivoxil treatment induces regression of liver fibrosis in patients with HBeAg negative chronic hepatitis B. Results after 5 years of therapy. *Hepatology*. 2005;42;Suppl 1:754A.
- Hadziyannis S, Tassopoulos N, Chang TT, et al. Adefovir dipivoxil (ADV) demonstrates sustained efficacy in in HBeAg chronic hepatitis B (CHB) patients. *J Hepatol*. 2005;42(Suppl 2):178.
- Yang H, Westland C, Delaney WE, Heathcote E, Ho V, Fry J, et al. Resistance surveillance in chronic hepatitis B patients treated with adefovir for up to 60 weeks. *Hepatology*. 2002;36:464-73.
- Yang H, Westland CH, William E. Complete genotypic and phenotypic analyses of HBV mutations identified in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients receiving 96 weeks of adefovir dipivoxil. *Hepatology*. 2003;38(Suppl 1):705A.
- Chang TT, Gish R, De Man R, et al. A comparison of entecavir vs lamivudine for patients with HBeAg negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006;354:1001-10.