

# Análogos de nucleósidos y nucleótidos en el tratamiento de la hepatitis crónica por el virus B

María Buti

Servicio de Hepatología y Medicina Interna. Hospital General Universitario Vall d'Hebron. CIBER del Instituto de Salud Carlos III. Barcelona. España.

**Hay al menos 4 análogos de los nucleótidos/nucleósidos aprobados para el tratamiento de la hepatitis crónica por virus de la hepatitis B (HBC): lamivudina, adefovir dipivoxil, entecavir y telbivudina. La introducción de estos fármacos ha supuesto un cambio radical en el tratamiento de esta enfermedad. Las ventajas de estos fármacos son la administración oral, la excelente tolerancia y la eficacia en todos los tipos de HBC (enfermedad hepática compensada y descompensada). Las limitaciones son la necesidad de tratamientos prolongados que dificultan la adhesión y pueden ocasionar la selección de cepas del virus de la hepatitis B resistentes a los distintos fármacos. La tasa de resistencias es diferente para cada uno de los fármacos. Los análogos de nucleótidos, como el adefovir y el tenofovir, son útiles en pacientes con resistencia a análogos de nucleósidos, como lamivudina, entecavir y telbivudina, y viceversa. En casos de resistencia a uno de estos fármacos se aconseja el tratamiento combinado.**

**Palabras clave:** Hepatitis B. Lamivudina. Entecavir. Telbivudina. Tenofovir. Adefovir.

Nucleoside and nucleotide analogs in the treatment of chronic hepatitis B

**At least 4 nucleos(t)ide analogs have been approved for the treatment of chronic hepatitis B: lamivudine, adefovir dipivoxil, entecavir, and telbivudine. The introduction of these drugs has radically changed the treatment of this disease. The advantages of these drugs are their oral administration, excellent tolerability and efficacy in all types of chronic hepatitis B (compensated and decompensated disease). The limitations are the need for prolonged treatments, which hampers adherence and can cause selection of HBV strains resistant to distinct drugs. The resistance rate differs for each of the drugs. Nucleotide analogs such as adefovir and tenofovir are useful in patients resistant to nucleoside analogs such as**

**lamivudine, entecavir and telbivudine and vice versa. In cases of resistance to one of these drugs, combined treatment is advised.**

**Key words:** Hepatitis B. Lamivudine. Entecavir. Telbivudine. Tenofovir. Adefovir.

## Introducción

La introducción de los análogos de nucleótidos y nucleósidos ha sido uno de los avances más importantes en el tratamiento de la hepatitis crónica por virus de la hepatitis B (HBC). Desde 1998, fecha de la aprobación de lamivudina, el primer fármaco de administración oral para el tratamiento de la HBC, se han aprobado otros 3 fármacos: adefovir dipivoxil, entecavir y telbivudina. Además, hay otros 2 fármacos, emtricitabina y tenofovir, aprobados para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que poseen también actividad frente al virus de la hepatitis B (VHB) y que están en ensayos clínicos en fase III para el tratamiento de la hepatitis B<sup>1</sup>.

Los análogos de los nucleótidos/nucleósidos actúan inhibiendo la replicación del VHB. El VHB es un virus ADN que se replica a través de un ARN intermedio, mediante la ayuda de una polimerasa viral que posee actividad de transcriptasa inversa similar al VIH<sup>1</sup>.

Las mayores ventajas de estos fármacos, además de su administración oral, son su excelente perfil de seguridad y la ausencia de efectos adversos importantes, lo que permite su utilización de forma prolongada, tanto en pacientes con HBC asintomática como en pacientes con cirrosis hepática compensada y descompensada.

La utilización de lamivudina y, posteriormente, de adefovir en pacientes con enfermedad hepática avanzada, algunos de ellos candidatos a trasplante hepático, ha permitido incrementar el número de pacientes elegibles para ser transplantados, y lo que es todavía más importante, su administración combinada con gammaglobulina hiperimmune antihepatitis B se ha mostrado altamente eficaz en la prevención de la recurrencia de la infección por VHB tras el trasplante hepático. Además, en distintos estudios realizados en Asia se demuestra que la administración de lamivudina a pacientes con cirrosis hepática disminuye el riesgo de progresión de la enfermedad y reduce significativamente la aparición de las complicaciones propias de la cirrosis, como el carcinoma hepatocelular<sup>1-3</sup>.

La mayor limitación de los análogos de los nucleótidos/nucleósidos es la emergencia de cepas del VHB con mutaciones asociadas con resistencia a estos fármacos,

Correspondencia: Dra. M. Buti.  
Servicio de Hepatología. Hospital General Universitario Vall d'Hebron.  
P.º Vall d'Hebron, 117. 08035 Barcelona. España.  
Correo electrónico: mbuti@hebron.net

que suelen aparecer al prolongar el tratamiento. Recientemente se ha demostrado que los pacientes que presentan cepas del VHB resistentes al tratamiento farmacológico tienen una mayor posibilidad progresión de la enfermedad hepática y un mayor riesgo de presentar complicaciones<sup>1-3</sup>.

En este capítulo se revisan distintos fármacos aprobados para el tratamiento, como lamivudina, adefovir, telbivudina, y otros en fase III como tenofovir y emtricitabina (tabla 1).

## Lamivudina

Lamivudina es un análogo de la desoxicitidina con actividad antiviral contra el VHB y el VIH. Lamivudina es fosforilada a lamivudina-trifosfato, que es la molécula con actividad antiviral. La ausencia de un grupo 3' hidroxilo en la molécula de lamivudina hace que, al incorporarse al ADN viral en transcripción, provoque la terminación de la elongación de la cadena de ADN transcrita, y por tanto, la inhibición de la polimerasa del VHB. Lamivudina no interfiere con la transcripción del ADN viral integrado en la célula huésped y no se ha demostrado que produzca toxicidad mitocondrial, principal mecanismo implicado en los efectos adversos provocados por los análogos de nucleósidos<sup>4</sup>.

Lamivudina fue el primer análogo de nucleósido aprobado para el tratamiento de la HBC. Se administra por vía oral en una única dosis diaria de 100 mg. La eliminación

del fármaco es renal, la mayor parte sin cambios, y únicamente se metaboliza un 5-10% a un compuesto inactivo. Por tanto, el fármaco precisa un ajuste de dosis según la función renal del paciente, sin que sea necesario realizar cambios en situaciones de enfermedad hepática avanzada<sup>4</sup>.

La rápida y potente inhibición de la replicación del VHB, junto con un perfil de tolerancia y seguridad excelente, han hecho que lamivudina se convierta en un fármaco de primera elección, junto con el interferón estándar, para el tratamiento de la HBC. Sin embargo, la necesidad de tratamiento a largo plazo debido a la dificultad de eliminar el HBsAg y, sobre todo, la aparición y la selección de mutantes del VHB resistentes contrarrestan su buen perfil clínico. En el momento actual, lamivudina es el análogo de nucleósidos con el que se posee una mayor experiencia clínica, pero está siendo desplazada por nuevos análogos de nucleósidos/nucleótidos con igual o mayor actividad antiviral y menor riesgo de desarrollo de resistencias<sup>4</sup>.

## Eficacia en el tratamiento de la hepatitis B crónica HBeAg positivo

Hay 2 estudios en fase III, uno en una población asiática y otro en una población de origen caucásico<sup>5,6</sup>. En el estudio asiático se comprobó una respuesta histológica, definida por la disminución de 2 o más puntos en el índice de actividad histológica, tras 52 semanas de tratamiento, en el 56% de los pacientes del grupo tratado con 100 mg/día de lamivudina frente al 25% de los pacientes del grupo que recibió placebo. En el aspecto serológico se obtuvo seroconversión a anti-HBe con negativización del ADN viral en el 16% de los tratados con lamivudina frente al 4% de los que recibieron placebo<sup>5</sup>.

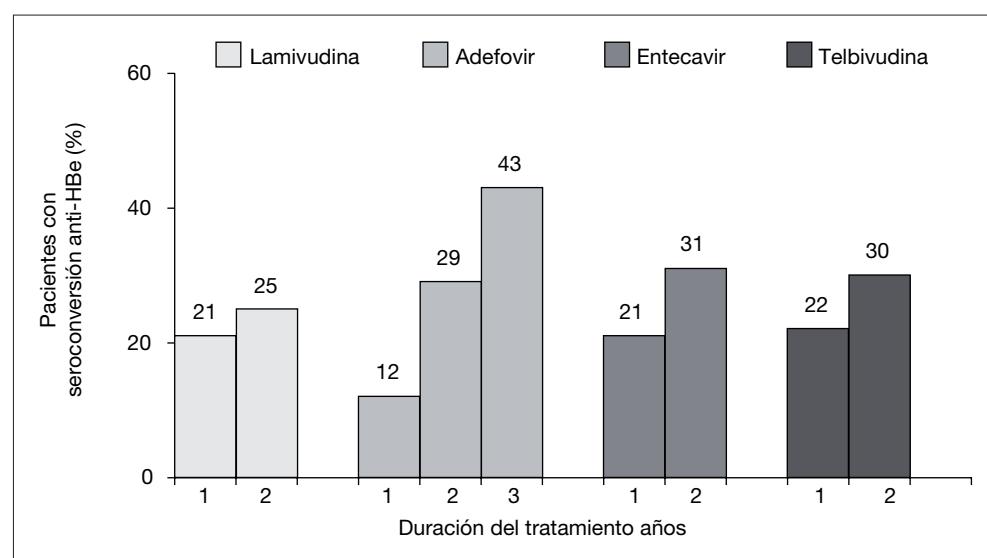
En el estudio con pacientes caucásicos se observaron resultados similares: la respuesta histológica fue del 52% (23% placebo) y la seroconversión a anti-HBe del 17% (el 6% placebo) (fig. 1)<sup>6</sup>. La tolerancia y el perfil de efectos secundarios fueron similares en ambos grupos.

Los factores predictivos de respuesta al tratamiento, definidos por la pérdida del HBeAg y seroconversión a anti-HBe, son un índice elevado de actividad inflamatoria hepática y los valores elevados de transaminasas.

TABLA 1. Fármacos antivirales orales para la hepatitis B crónica

Análogos de nucleósidos	Análogos de nucleótidos
Aprobados	Aprobados
Lamivudina (Zeffix®)	Adefovir Dipivoxil (Hepsera®)
Entecavir (Baraclude®)	
Telbivudina (Sebivo®)	
En estudio	En estudio
Emtricitabina	Tenofovir (Viread®)
Clevudina	

Figura 1. Porcentajes de seroconversión a anti-HBe en pacientes tratados con análogos de los nucleótidos/nucleósidos.



En el estudio asiático, la prolongación del tratamiento a 2 años incrementó la seroconversión a anti-HBe al 27%, y a los 3 años, al 40%<sup>7,8</sup>. La respuesta fue persistente en más del 75% de los pacientes que seroconvirtieron cuando, tras alcanzar esta respuesta, se mantuvo durante 6 meses más el tratamiento con lamivudina, lo que se denomina tratamiento de consolidación<sup>8</sup> (fig. 1).

Se han realizado varios estudios para comparar la eficacia del interferón pegilado combinado con lamivudina frente a lamivudina. Los resultados son similares<sup>9-10</sup>. Al final del tratamiento y del período de 24 semanas de seguimiento, la seroconversión a anti-HBe fue del 20% para el tratamiento combinado y del 19% para el tratamiento con lamivudina, los valores de ADN-VHB < 400 copias/ml se observaron en el 40 y el 5%, respectivamente, y la normalización de las transaminasas en el 62 y el 28%<sup>9</sup>.

### Lamivudina en pacientes con hepatitis B crónica HBeAg negativo

En los pacientes HBeAg negativo, el objetivo del tratamiento es la negativización del ADN-VHB, la normalización de las transaminasas y la mejoría en la histología. Raramente se consigue la eliminación del HBsAg. Por desgracia, tras la interrupción del tratamiento, la respuesta virológica habitualmente se pierde. De este hecho se desprende que el tratamiento prolongado es el más apropiado en estos pacientes. El primer estudio con lamivudina en pacientes HBeAg negativos fue realizado por Tassopoulos et al y en él se incluyó sobre todo a pacientes de la cuenca del Mediterráneo (Grecia, Italia y España)<sup>11</sup>. La supresión del ADN-VHB mediante técnicas de hibridación se observó en el 71% de los pacientes tratados durante 12 meses. En estudios posteriores en los que se prolongó el tratamiento se demostró una respuesta virológica al año similar, pero posteriormente se observó una disminución en la respuesta al alargar el tratamiento por la aparición de cepas del VHB resistentes a lamivudina<sup>12</sup>.

En pacientes HBeAg negativo se ha ensayado la combinación de lamivudina e interferón pegilado comparado con lamivudina. El 70-80% de los pacientes tratados con lamivudina o la combinación negativizaron el ADN-VHB tras 48 semanas de tratamiento<sup>13</sup>. Estos resultados demues-

tran que la respuesta virológica es similar cuando se utilizan la combinación o lamivudina como único tratamiento.

### Lamivudina en situaciones especiales

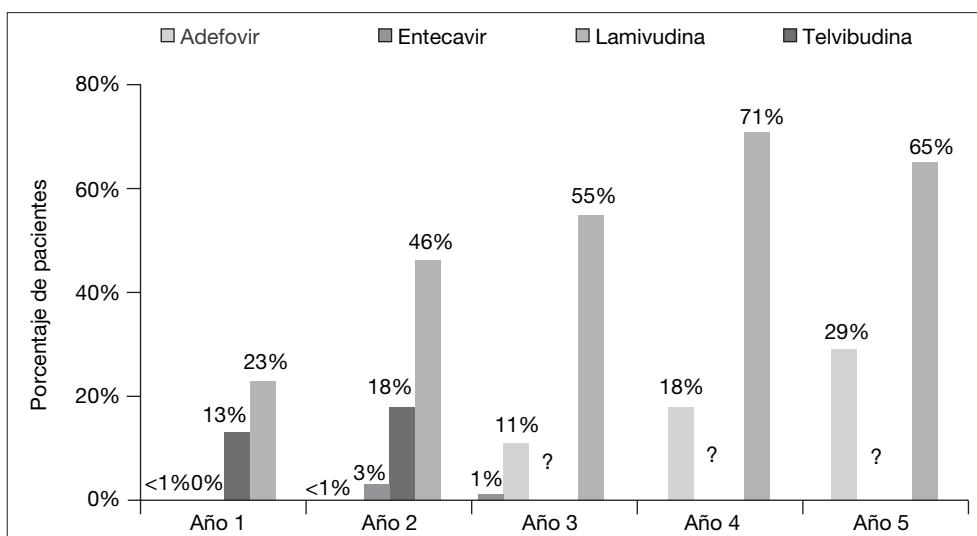
Lamivudina es útil y ofrece porcentajes similares de respuesta en pacientes con contraindicaciones al interferón o no respondedores a un tratamiento previo con interferón. También es eficaz y segura en pacientes pediátricos y en pacientes con cirrosis descompensada. En este sentido, lamivudina ha sido el tratamiento de elección en pacientes con cirrosis hepática descompensada. En esta situación, la tolerancia a la lamivudina es buena y la mejoría clínica es evidente en muchos casos<sup>14</sup>.

La administración de lamivudina en pacientes en lista de espera de trasplante hepático permite negativizar el ADN-VHB en la mayoría de los pacientes, por lo que pueden ser incluidos en lista de trasplante hepático. Tras el trasplante, la administración de lamivudina combinada con gammaglobulina hiperinmune anti-HB, como profilaxis, evita la recurrencia de la hepatitis B en más del 95% de los casos, lo que mejora de manera notable el pronóstico de estos pacientes.

En pacientes inmunocomprometidos, como los que reciben tratamiento con quimioterapia por enfermedades hematológicas u oncológicas, o en tratamiento con anticuerpos monoclonales, como el rituximab, la profilaxis con lamivudina previene eficazmente las reactivaciones del VHB. Se recomienda iniciar el tratamiento con lamivudina al mismo tiempo que la inmunodepresión y suspenderlo a los 6 meses después de finalizar el tratamiento depresor<sup>15</sup>.

### Resistencia a lamivudina

Las cepas del VHB resistentes al tratamiento con lamivudina se caracterizan por presentar una sustitución de un aminoácido en el motivo YMDD de la polimerasa viral. Aunque la cepa mutante replica en presencia de lamivudina, algunas pruebas científicas indican que lo hace con menor eficacia que la cepa salvaje. A pesar de este hecho, la importancia de la aparición de los mutantes YMDD es la pérdida de eficacia del tratamiento, la desaparición progresiva de la respuesta bioquímica, virológica e histológica e, incluso, en pacientes con hepatopatía avanzada, pueden presentarse descompensaciones (fig. 2).



**Figura 2.** Incidencia de cepas de virus de la hepatitis B resistentes durante el tratamiento en pacientes naïve.

La detección de cepas del VHB resistentes a lamivudina es rara en los primeros 6-9 meses de tratamiento. El porcentaje de mutantes YMDD se incrementa con la duración del tratamiento, tanto en pacientes HBeAg positivo como en los HBeAg negativo, y a los 4 años es de alrededor del 70% (fig. 2). La aparición de cepas del VHB resistentes a lamivudina es más frecuente en pacientes con valores altos de ADN-VHB, y especialmente en los que continúan con concentraciones elevadas de ADN-VHB tras 6 meses de tratamiento con lamivudina. En los pacientes con resistencia a lamivudina, la administración de adefovir, bien en monoterapia o combinado con lamivudina, consigue en la mayoría de los casos la supresión de la replicación viral.

## Telbivudina

La telbivudina (L-dT) es un  $\beta$ -L nucleósido natural aprobado para el tratamiento de la hepatitis crónica B en 2007. Actúa mediante la interferencia en la síntesis de la cadena de ADN viral e inhibiendo la síntesis de la segunda hebra del ADN viral, mientras que lamivudina inhibe la síntesis de la primera hebra de ADN desde el ARN pregenómico viral. La telbivudina se administra en única dosis diaria por vía oral.

### Eficacia clínica

Se ha realizado un estudio en fase II con 104 pacientes de origen asiático afectados de hepatitis crónica HBeAg positivo en el que se comparaban diferentes pautas de tratamiento con telbivudina (400 frente a 600 mg) o lamivudina 100 mg, o la combinación de telbivudina y lamivudina durante 52 semanas<sup>16</sup>. En los pacientes que recibieron telbivudina, la combinación de telbivudina y lamivudina, y lamivudina en monoterapia se observó un descenso medio de las concentraciones de ADN-VHB de 6,01; 5,99 y 4,57, respectivamente. La tasa de pérdida del HBeAg fue del 33, el 17 y el 28%, y el porcentaje de pacientes con ADN-VHB indetectable por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del 61, el 49 y el 32%, respectivamente. Estos resultados demostraron que la telbivudina presenta una actividad antiviral más potente que la lamivudina, pero esta actividad antiviral no se incrementa al combinar ambos fármacos.

El estudio más amplio en fase III es el denominado GLOBE, y en él se ha puesto de manifiesto la superioridad de telbivudina frente a lamivudina en términos de supresión viral tras 2 años de tratamiento<sup>17</sup>. El GLOBE es el mayor estudio de registro realizado en pacientes con HBC. En total se ha incluido a 1.367 pacientes, que se ha estratificado según la presencia o la ausencia de HBeAg. Los datos publicados en forma de resúmenes y presentados en diversos congresos demuestran que los pacientes tratados con telbivudina alcanzaron una reducción de la viremia significativamente mayor que los que recibieron lamivudina, tanto en el grupo HBeAg positivo ( $-6,5$  frente a  $-5,5 \log_{10}$ ;  $p < 0,01$ ) como en el HBeAg negativo ( $-5,2$  frente a  $-4,4 \log_{10}$ ;  $p < 0,01$ ). Asimismo, en los pacientes HBeAg positivo, el porcentaje de los que presentaron ADN-VHB indetectable por PCR tratados con telbivudina fue del 60% y con lamivudina, del 40%; en los pacientes con hepatitis crónica HBeAg-negativo, estos porcentajes fueron del 88

y el 71%, respectivamente ( $p < 0,01$ ). Sin embargo, el porcentaje de seroconversión a anti-HBe fue similar en los 2 grupos de pacientes (el 22% en el grupo que recibió telbivudina y el 21% en los tratados con lamivudina) (fig. 1). El estudio ha puesto de manifiesto, además, la importancia de la supresión viral precoz en el tratamiento de la HBC. Los pacientes con ADN-VHB indetectable o  $< 3 \log_{10}$  en la semana 24 de tratamiento presentaron porcentajes más elevados de respuesta virológica, bioquímica y serológica, así como una menor probabilidad de desarrollar cepas del VHB con mutantes resistentes a la telbivudina. El perfil de seguridad de la telbivudina fue similar al de la lamivudina, mientras que los efectos adversos fueron muy parecidos entre ambos fármacos.

## Resistencia a telbivudina

Las resistencias a telbivudina ocurren en la misma región del VHB que con lamivudina, aunque con una menor frecuencia. Ello es debido al mecanismo de acción de la telbivudina, que dificulta el desarrollo de mutantes resistentes al actuar mediante la inhibición de la síntesis de la segunda hebra del ADN viral. Ello hace que la aparición de resistencias ocurra más tarde y en menor proporción que en el caso de la lamivudina. En uno de los estudios multicéntricos referidos con anterioridad se identificaron mutaciones en la región YMDD en el 4,5% de los pacientes. Los genotipos que confieren una disminución de la susceptibilidad a la lamivudina (rtM204I y rtM204V/rtL180M) se han detectado también en pacientes tratados con telbivudina (fig. 2).

## Emtricitabina

La emtricitabina (FTC) es un nucleósido sintético análogo de la citosina, derivado de la lamivudina, con una potente actividad inhibitoria de la replicación del VHB y del VIH<sup>18</sup>. Todavía no ha obtenido el registro para el tratamiento de la HBC.

### Eficacia clínica

En un estudio piloto se evaluaron la eficacia, la seguridad y las características farmacocinéticas de diferentes dosis de emtricitabina (25-300 mg/día por vía oral durante 8 semanas) en 49 pacientes con hepatitis crónica por VHB. Durante el tratamiento se observó una rápida disminución de las concentraciones de ADN-VHB ( $3,4 \log_{10}$ ), con descensos al final de las 8 semanas de tratamiento en el intervalo de  $1,7$ - $3,3 \log_{10}$  para las dosis de 25 y 300 mg, respectivamente<sup>19</sup>. En otro estudio doble ciego, diseñado para evaluar la eficacia de 3 dosis diferentes de emtricitabina (25, 100 o 200 mg) administrada durante 48 semanas, se incluyó a 98 pacientes asiáticos con HBC. Los pacientes fueron estratificados de acuerdo con los valores de ADN-VHB al inicio del tratamiento. Al final del estudio, el porcentaje de pacientes con viremia indetectable fue del 61, el 42 y el 38%, respectivamente, en las dosis de 200, 100 y 25 mg. Además, el 23% de los pacientes HBeAg positivo seroconvirtieron a anti-HBe.

En otro estudio, 248 pacientes con hepatitis crónica B (155 HBeAg positivo) recibieron emtricitabina 200 mg/día o placebo durante 48 semanas<sup>20</sup>. Al finalizar el período de tratamiento, los pacientes tratados con emtricitabina mos-

traron una mejoría histológica en los índices necroinflamatorios significativamente superior a la observada en el grupo placebo (el 62 frente al 25%) y un mayor porcentaje de negatividad del ADN viral (el 54 frente al 2%). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en el porcentaje de seroconversión a antiHBe. En algunos pacientes se produjeron exacerbaciones de la enfermedad hepática y en algún caso, incluso, descompensaciones al finalizar el tratamiento con emtricitabina.

El perfil de seguridad de la emtricitabina parece excelente y similar al de lamivudina.

### Resistencias

La emtricitabina presenta un perfil de resistencias similar al de lamivudina. El porcentaje de resistencias tras un año de tratamiento con 200 mg/día de emtricitabina fue del 9 y el 13%, respectivamente, y a los 2 años, del 18%. La incidencia de resistencia parece disminuir al aumentar la dosis de emtricitabina (el 16, el 12 y el 9% para las dosis de 25, 100 y 200 mg, respectivamente) (fig. 2).

## Adefovir dipivoxil

El adefovir dipivoxil es el profármaco del adefovir, un análogo acíclico del desoxiadenosina-5-monofosfato (dAMP). Este nucleótido tiene una potente actividad antiviral frente al VHB y una buena biodisponibilidad por vía oral. Tras su absorción es rápidamente convertido a adefovir en el plasma y los tejidos, con una semivida de 5-7 h. La dosis de adefovir dipivoxil utilizada en la HBC es de 10 mg/día. Se elimina por vía renal y el 90% del fármaco se excreta por orina en 24 h. Requiere la conversión intracelular por la adenilatocinasa celular a su metabolito activo, el adefovir difosfato. Tras ser transportado intracelularmente es fosforilado a su forma difosfato y ésta, inhibe competitivamente la incorporación de la desoxiadenosina trifosfato y la elongación de la cadena negativa del ADN-VHB. El adefovir ha demostrado su eficacia para suprimir la replicación tanto de la cepa salvaje del VHB como de las cepas del VHB con mutaciones resistentes a lamivudina.

### Eficacia en pacientes con hepatitis B crónica

#### HBeAg positivo

En un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo-fármaco con 515 pacientes, se evalúa la eficacia terapéutica de 2 dosis de adefovir dipivoxil (10 o 30 mg/día) durante 48 semanas. Al final de este período, el 55 y el 59% de los pacientes tratados con adefovir 10 y 30 mg, respectivamente, tuvieron mejoría histológica, frente al 25% del grupo placebo. La pérdida del HBeAg ocurrió en el 24 y el 27% de los tratados y el 12 y el 14%, respectivamente, desarrollaron anticuerpos anti-HBe. El ADN-VHB fue indetectable en el 21 y 39%, respectivamente, y la normalización de ALT se produjo en el 48 y el 55% de los tratados con 10 y 30 mg, respectivamente. El estudio demostró que la dosis de 10 mg era tan eficaz como la de 30 mg, y que la toxicidad renal era inferior con la dosis de 10 mg<sup>21</sup>. Los pacientes de este estudio fueron incluidos en un estudio abierto no controlado prospectivo. De ellos, 84 pacientes fueron tratados durante 144 semanas con 10 mg/día de adefovir. A los 3 años, el 51% de los pacientes tratados

eliminó el HBeAg y el 43% seroconvirtió a antiHBe. El ADN-VHB fue indetectable en el 56% y la normalización de los valores de ALT se produjo en el 81% de los casos<sup>22</sup>. Ningún paciente presentó un aumento de la creatinina > 0,5 mg/ml. (fig. 1).

### Estudios en pacientes con hepatitis B crónica HBeAg negativo

En un estudio aleatorizado controlado, 185 pacientes con hepatitis crónica HBeAg negativo recibieron adefovir 10 mg/día o placebo durante 48 semanas. El objetivo primario fue la respuesta histológica, que fue significativamente superior en los pacientes tratados con adefovir (64%) que en los que recibieron placebo (33%). El ADN-VHB disminuyó a valores indetectables (< 400 copias/ml) en el 51% de los tratados con adefovir, frente a ningún caso en el grupo de placebo ( $p < 0,001$ ), y las cifras séricas de ALT se normalizaron en el 72% del grupo tratado frente al 29% del grupo placebo<sup>23</sup>. La interrupción del tratamiento con adefovir se acompañó de una pérdida de la respuesta bioquímica y virológica en la mayoría de los pacientes, mientras que la continuación del tratamiento se asoció con la normalización de las ALT en el 69% de los casos y con la persistencia en la inhibición de la replicación viral.

Al igual que con lamivudina, algunos pacientes desarrollaron resistencia al adefovir. Las mutaciones del VHB asociadas con resistencia a adefovir son rtN236T y rtA181V. Sin embargo, el porcentaje de pacientes con resistencias al adefovir fue del 0% a las 48 semanas y del 5,9 % en la semana 144 (fig. 2).

### Adefovir en pacientes con hepatitis B crónica resistente a lamivudina

El adefovir ha demostrado que es eficaz en pacientes infectados por cepas del VHB resistentes lamivudina. Se han realizado 2 estudios prospectivos y controlados en los que se incluyó un reducido número de pacientes con enfermedad hepática compensada y descompensada, en los que se analizó la eficacia del tratamiento combinado con lamivudina y adefovir frente a continuar con lamivudina o cambiar a adefovir<sup>24,25</sup>. Ambos estudios demuestran que la introducción de adefovir consigue la inhibición de la replicación viral aproximadamente en el 80% de los pacientes tratados, bien en forma de monoterapia o combinado con lamivudina. Las transaminasas se normalizaron en el 78 y el 82% de los pacientes, y la puntuación en la escala de Child Turcot o MELD se redujo 3 o 5 puntos en el grupo de monoterapia y 2 o 2 puntos en el grupo de combinación.

En estudios posteriores se demuestra que la combinación de adefovir y lamivudina consigue una mayor eficacia clínica, el porcentaje de pacientes con ADN-VHB negativo es superior y, lo que es más importante, el riesgo de desarrollar resistencias al adefovir es inferior con el tratamiento combinado<sup>26</sup>.

### Adefovir en situaciones especiales

En pacientes coinfecados por VHB y VHI, en tratamiento antirretroviral para el VIH y con cepas de VHB resistentes a lamivudina se ha comprobado que la administración de 10 mg/día de adefovir produce un descenso de las concentraciones de ADN-VHB de aproximadamente 8,64 log<sub>10</sub> copias/ml. No se detectaron resistencias virológi-

cas al adefovir ni mutaciones en el ARN-VIH. Además, en pacientes que no requieren terapia antirretroviral para la infección por el VIH, el uso de adefovir para tratamiento de la hepatitis B no origina resistencias en el VIH<sup>27,28</sup>.

El adefovir también es eficaz en pacientes con cirrosis hepática compensada y descompensada. En un amplio estudio abierto multicéntrico de 324 pacientes, 128 pacientes con cirrosis B pretrasplante y 196 posttrasplante hepático recibieron adefovir. Entre los que recibieron el tratamiento durante 48 semanas, el 81% de los pacientes pretrasplante y el 34% de los pacientes posttrasplante tuvieron ADN-VHB indetectable por PCR (< 400 copias/ml). Las transaminasas se normalizaron en el 76 y el 49%, respectivamente, y la albúmina en el 81 y el 76%, la bilirrubina en el 50 y el 75%, y el tiempo de protrombina en el 83 y el 20%. En el 90% de los casos mejoró la puntuación de Child-Pugh de ambas cohortes<sup>29</sup>.

### **Resistencia al adefovir**

Las resistencias a adefovir son menos frecuentes y se presentan más tarde que las resistencias a lamivudina. Los cambios de nucleótidos que originan sustituciones rtN236T y/o rtA181V/T son las mutaciones características asociadas con adefovir. En un reciente estudio de 124 pacientes HBeAg negativo sin tratamiento previo con análogos y tratados con adefovir 10 mg/día se estimó la resistencia del 0% al primer año, el 3% al segundo año, el 11% al tercer año y el 18% al cuarto año. Estas mutaciones aparecen con un grado acumulativo anual del 2,5% los 4 primeros años a partir del primero<sup>30</sup>. Estudios in vitro han demostrado que esta mutación confiere resistencia al adefovir, pero que la mutante resistente es sensible a la lamivudina y entecavir<sup>31</sup>.

## **Tenofovir**

El tenofovir disoproxil fumarato (TDF) es el primer inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de los nucleótidos comercializado para el tratamiento de la infección por el VIH. El fármaco, administrado por vía oral en una única dosis diaria de 300 mg, es activo frente a las distintas variantes del VIH-1 y VIH-2, y frente al VHB, incluidas las cepas del VHB con mutaciones asociadas con resistencia a lamivudina.

### **Eficacia clínica**

El tenofovir todavía no está aprobado para el tratamiento de la hepatitis crónica por VHB. La mayoría de los datos disponibles se refieren a pacientes VIH-positivos coinfecados por VHB y en la actualidad son pocos los resultados de eficacia en la población monoinfectada por VHB, para la que están en curso varios ensayos clínicos de fase III.

En otro estudio reciente se ha comparado la eficacia de adefovir y tenofovir en el tratamiento de la HBC resistente a la lamivudina<sup>32</sup>. Se incluyó a 53 pacientes (con y sin infección por VIH) con valores detectables de ADN-VHB y evidencia de resistencia genotípica a lamivudina. En total, 35 de ellos recibieron tenofovir 300 mg al día durante un período de 72-130 semanas, y 18 fueron tratados con adefovir 10 mg/día durante 60-80 semanas. En la semana 48 de tratamiento, el 100% de los pacientes tratados con te-

nofovir tenía cifras de viremia < 10<sup>5</sup> copias/ml, frente a sólo el 44% en el grupo tratado con adefovir<sup>33</sup>. No se registraron efectos adversos graves en ninguno de los 2 grupos de tratamiento. A pesar de las limitaciones del estudio (heterogeneidad de los pacientes, diseño no aleatorio, etc.), los resultados avalan el papel del tenofovir en el tratamiento de la hepatitis crónica por VHB. El tenofovir es un fármaco de elección en el tratamiento de la coinfección VHB/VIH. El descenso medio en las cifras de carga viral B en los pacientes tratados es de aproximadamente 4 log<sub>10</sub>. En un análisis retrospectivo de reciente publicación en el que se incluyó a 65 pacientes con coinfección VIH-VHB, el tenofovir ha demostrado ser una excelente opción, como parte de la terapia antirretroviral, en el tratamiento de los pacientes HBeAg-positivo y negativo, y con o sin mutaciones de resistencia a lamivudina<sup>34</sup>. En otro estudio controlado, doble ciego, presentado recientemente, en el que se incluyó a 60 pacientes con coinfección VHB-VIH, el tenofovir fue más eficaz que el adefovir para conseguir la supresión de la replicación del VHB. La mediana de disminución de la carga viral B fue superior en más de 1 log<sub>10</sub> en el grupo de pacientes tratados con tenofovir<sup>35</sup>. Por su buena tolerancia, su eficacia antiviral y su elevada barrera genética, es previsible que en un breve período el tenofovir se incorpore al arsenal terapéutico de la hepatitis B.

En los últimos años se han descrito algunos casos de nefotoxicidad en forma de tubulopatía proximal, alguno como síndrome de Fanconi con hipofosfatemia, hiperfosfaturia y aminoaciduria en pacientes VIH-positivos en tratamiento con tenofovir. La disfunción tubular puede dar lugar a una alteración del metabolismo óseo. Ello hace necesario realizar un seguimiento de los parámetros de la función renal y de las concentraciones de calcio-fósforo antes y durante el tratamiento con tenofovir.

### **Resistencias**

Hasta el momento no se han detectado reactivaciones de la infección por el VHB como consecuencia de resistencias al tenofovir. Sin embargo, recientemente se ha comunicado la selección de una mutación, rtA194T, en pacientes con viremia B detectable a pesar del tratamiento con TDF<sup>36</sup>. En estudios posteriores se ha confirmado la presencia de esta resistencia, por lo que todavía debemos ser cautos.

## **Conclusiones**

Los fármacos antivirales actualmente disponibles para el tratamiento de la HBC son varios. Además del interferón, se dispone de los análogos de nucleótidos/nucleósidos, que tienen la ventaja de su administración por vía oral y su excelente tolerancia. La elección de uno u otro fármaco depende fundamentalmente de las características clínicas del paciente. Por último, a pesar de los nuevos fármacos, el tratamiento de la hepatitis B no está todavía solucionado.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. ASL Lok, BJ McMahon. AASLD practice guideline: chronic Hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology*. 2004;39:857-61.
2. EASL Jury. EASL International consensus conference on hepatitis B. *J Hepatol.* 2003;39:S3-25.

3. Keeffe EB, Dieterich DT, S-HB Han, IM Jacobson, Martin P, Schiff ER, et al. A treatment algorithm for the management of chronic Hepatitis B virus infection in the United States. *Clinical Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:87-106.
4. Sokal E. Lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B. *Expert Opin. Pharmacother.* 2002;3:329-39.
5. Lai CL, Chien RN, Leung NWY, Chang T-T, Guan R, Tai D-I, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 1998;339:61-8.
6. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann H-WL, Goodman Z, et al. Lamivudine as initial therapy for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med.* 1999;341:1256-63.
7. Leung N. Clinical experience with lamivudine. *Sem Liver Dis.* 2002;22 Suppl 1:15-21.
8. Ryu SH, Chung Y-H, Choi MH, Kim JA, Chin JW, Jaung MK, et al. Long-term additional lamivudine therapy enhances durability of lamivudine-induced HBeAg loss: a prospective study. *J Hepatol.* 2003;39:614-9.
9. Lau GKK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2005;352:2682-95.
10. Chan HL-Y, Leung NW-Y, Hui AY, Wong VW-S, Liew C-T, Chim AM-L, et al. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon- $\alpha$ 2b and lamivudine with lamivudine alone. *Ann Intern Med.* 2005;142:240-50.
11. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, Heathcote J, Buti M, Goldin RD, 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.
12. Rizzetto M, Marzano A, Lagget M. Treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B with lamivudine. *J Hepatol.* 2003;39:S168-71.
13. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon alfa 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.
14. Liaw Y-F, Sung JJY, Chow WC, Farrell G, Lee C-Z, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med.* 2004;351:1521-31.
15. Lau GKK, Yiu HHY, Fong DYT, Cheng H-C, Au W-Y, Lai LSF, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterol.* 2003;125:1742-9.
16. Lai C-L, Leung N, Teo E, et al. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination, in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2005;129:528-36.
17. Lai C-L, Leung N, Teo E. Maximal early HBV suppression is predictive of optimal virologic and clinical efficacy in nucleoside-treated hepatitis B patients: The GLOBE study. *Hepatology.* 2005;42 Suppl 1:abstract 92.
18. Saag M. Emtricitabine, a new antiretroviral agent with activity against HIV and hepatitis B virus. *Clin Infect Dis.* 2006;42:126-31.
19. Gish R, Trinh H, Leung N, et al. Safety and antiviral activity of emtricitabine (FTC) for the treatment of chronic hepatitis B infection: a two year study. *J Hepatol.* 2005;43:60-6.
20. Lim S, Ng T, Kung N, et al. A double-blind placebo controlled-study of emtricitabine in chronic hepatitis B. *Arch Intern Med.* 2006;166:49-56.
21. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Schiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil 437. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2003;348:808-16.
22. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong M, Huntington CA, Arterburn S, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil (ADF) 10 mg in HBeAg positive chronic hepatitis B (CHB) patients. Increasing serologic, virologic and biochemical responses over time. 55<sup>th</sup> AASD meeting 2004. Abstract 1135.
23. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir Dipivoxil 438 Study Group. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2003;348:848-906.
24. Peters MG, Hann HH, Martin P, Heathcote EJ, Buggisch P, Rubin R, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterol.* 2004;126: 91-101.
25. Perrillo R, Hann HW, Mutimer D, Willems B, Leung N, Lee WM, et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterol.* 2004;126:81-90.
26. Lampertico P, Vigano M, Manenti E, Iavarone M, Lunghi G, Colombo M. Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotypic resistance to lamivudine. *Hepatology.* 2005;42:1414-9.
27. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Calvez V, Fievet MH, Vig P, et al. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus: an open-label pilot study. *Lancet.* 2001;358:718-23.
28. Benhamou Y, Thibault V, Vig P, Calvez V, Marcellin AG, Fievet MH, et al. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients infected with lamivudine-resistant hepatitis B and HIV-1. *J Hepatol.* 2006;44:62-7.
29. Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, et al; Behalf of the Adefovir Dipivoxil Study 435 International Investigators Group. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology.* 2003;38: 1419-27.
30. Locarnini S, Qi X, Arterburn S, Snow A, Brosgart CL, Curie G, et al. Incidence and predictors of emergence of adefovir resistant HBV during four years of adefovir dipivoxil (ADV) therapy for patients with chronic hepatitis B (CHB). *J Hepatol.* 2005;42 Suppl 2:A36.
31. Fung SK, Chae HB, Fontana R, Conjeevan H, Marrero J, Oberhelman K, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2006;44:283-90.
32. Neff G, Nery J, Lau D, et al. Tenofovir therapy for lamivudine resistance following liver transplantation. *Ann Pharmacother.* 2004;38:1999-2004.
33. Van Bommel F, Wünsche T, Mauss S, et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 2004;40:1421-5.
34. Benhamou Y, Fleury H, Trimoulet P, et al. Anti-hepatitis B virus efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Hepatology.* 2006;46: 548-55.
35. Peters M, Anderson J, Lynch P, et al. Tenofovir disoproxil fumarate is not inferior to adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B virus in subjects who are coinfecte with HIV: results of ACTG 5127. 12th Conference of Retrovirus and Opportunistic Infections. Boston 2005. Abstract 124.
36. Sheldon J, Camino N, Rodés B, et al. Selection of hepatitis B virus polymerase mutations in HIV-coinfected patients treated with tenofovir. *Antivir Ther.* 2005;10:727-34.