

XXXII CONGRESO NACIONAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO

Diagnóstico y tratamiento de las resistencias a la medicación antiviral en la hepatitis B crónica

J.L. Calleja Panero y J. de la Revilla Negro

Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Universidad Autónoma de Madrid. España.

INTRODUCCIÓN

La infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) afecta a 400 millones de personas en todo el mundo. La respuesta inmunológica que desencadena esta situación puede provocar un daño hepático que cause la formación de hepatitis crónica, cirrosis o hepatocarcinoma¹.

El análisis de la biología molecular del VHB permite conocer una estructura fundamental en el fenómeno de persistencia viral: el ADN circular cerrado por una unión covalente (ADNccc). Cuando el VHB penetra en el hepatocito y alcanza el núcleo celular, su ADN bicatenario se transforma por una unión covalente en un ADN circular cerrado que se incorpora a la cromatina del huésped. Esta partícula sirve de base para la transcripción de todos los genes virales y permitirá la formación de nuevas partículas infectivas. Además, permanecerá como un reservorio nuclear formado por 30-40 copias de ADNccc que en el futuro permitirá nuevos ciclos de replicación viral².

MECANISMOS DE ELIMINACIÓN VIRAL

El aclaramiento viral del hígado infectado precisa la participación conjunta de la inmunidad innata y de la respuesta adaptativa que incluye diferentes fases: *a*) reconocimiento de las antígenos virales en la superficie hepatocitaria por los linfocitos T CD8⁺ que desencadenarán una respuesta citotóxica; *b*) acción antiviral no citolítica directa del interferón γ , el factor de necrosis tumoral α y la interleucina-12 producidas por los linfocitos T CD8⁺; *c*) activación de las células *natural killer* (NK) (respuesta inmunológica innata); *d*) producción de anticuerpos neutralizantes por los linfocitos B (respuesta inmunológica humorada) para prevenir la infección de nuevas células, y *e*) lisis celular y forma-

ción de nuevos hepatocitos no infectados que repoblarán el hígado³.

Estos fenómenos inmunológicos pueden producirse de forma espontánea en el curso de la infección, o pueden estar desencadenados por las terapias antivirales que no sólo controlan la replicación viral sino que pueden establecer la respuesta inmune específica CD4⁺/CD8⁺. Sin embargo, algunos estudios sobre el aclaramiento del ADNccc han demostrado que esta respuesta puede persistir durante largos períodos de tiempo, incluso tras fenómenos de seroconversión y de resolución serológica de la infección⁴. Esta persistencia justifica que puedan producirse reactivaciones de la infección en situaciones de inmunosupresión espontánea (coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]) o inducida por fármacos (quimioterapia o inmunosupresión postrasplante). Por este motivo, los fármacos antivirales deberían administrarse de forma indefinida hasta que se produzca una respuesta específica inmunológica anti-VHB que consiga eliminar esos valores residuales de replicación viral.

La administración prolongada de antivirales puede inducir la aparición de mutaciones virales que confieran resistencias a dichos fármacos.

MECANISMO DE ACCIÓN DE ANÁLOGOS DE NUCLEÓS(T)IDOS

El principal objetivo de los fármacos antivirales es inhibir la polimerasa viral actuando especialmente sobre la actividad transcriptasa inversa de la enzima.

La potencia del efecto antiviral depende de las características farmacocinéticas del fármaco (absorción, distribución, concentración intracelular, vida media y selectividad del efecto antiviral) y de factores dependientes del paciente, como el adecuado cumplimiento terapéutico y el grado de afección hepática.

La cinética viral durante el tratamiento antiviral sigue una curva bifásica⁵. En la primera fase se produce una disminución rápida de la viremia debido a la inhibición de la síntesis de ADN y de la producción viral. En la segunda

Correspondencia: Dr. J.L. Calleja Panero.
Hospital Universitario Puerta de Hierro.
San Martín de Porres, 4. 28035. Madrid. España.
Correo electrónico: jlcpan@terra.es

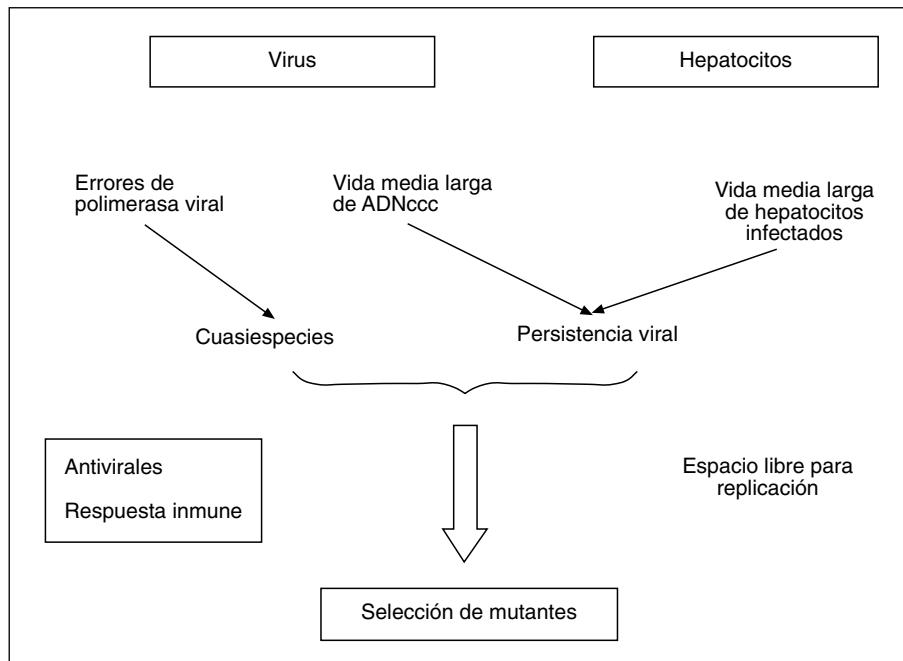


Fig. 1. Mecanismos de selección de mutantes virales.

fase el descenso de viremia es más lento y se debe a la destrucción de los hepatocitos infectados y a la eliminación del ADNccc intrahepático. En algunos estudios se propone una tercera fase relacionada con la activación inmunológica específica anti-VHB del huésped que provocaría fenómenos de seroconversión⁶.

En un estudio en fase III se ha analizado la acción virológica de adefovir (ADN plasmático y ADNccc intrahepático) administrado durante 48 semanas⁴, y se ha observado una notable reducción del ADN viral plasmático ($4 \log_{10}$), aunque con una discreta acción sobre el ADNccc ($0,8 \log_{10}$). Algunos modelos matemáticos estiman que se necesitarían 14 años de tratamiento con adefovir para conseguir eliminar totalmente el ADNccc intrahepático. Se apreció en este estudio un paralelismo entre el descenso del ADNccc y del antígeno HBs, por lo que podría evaluarse en el futuro este antígeno para efectuar un seguimiento de la respuesta antiviral. También se postulaba que el fenómeno de aclaramiento del ADNccc se correlacionaba con los mecanismos inmunológicos no citopáticos, al no acompañarse la erradicación del ADN viral de una elevación de las transaminasas o un empeoramiento histológico.

MECANISMOS DE RESISTENCIA VIRAL A FÁRMACOS

El desarrollo de mutaciones dependerá de los factores derivados del virus y del huésped (fig. 1)⁷:

Factores virales. Como se ha expuesto previamente, el ADNccc puede permanecer en el núcleo viral durante años, lo que asegura unas tasas de replicación viral muy

elevadas. Si consideramos que en la polimerasa viral falta una 3'5'-exonucleasa, que permite la incorporación errónea de 10^{10} nucleótidos al día, se van a producir un número de variantes genéticas que van a contribuir a que el virus circule como una mezcla de partículas infectivas, denominadas cuasiespecies, que van a ir evolucionando con el tiempo en función de las diferentes presiones ambientales. Esta diversidad genómica explica la existencia de 8 genotipos del VHB (A-H) con distribución geográfica y sensibilidad farmacológica diferentes.

Factores del huésped. La replicación viral no suele inducir lisis celular por la respuesta inmune deficiente de la infección crónica, que hace que la vida media de los hepatocitos infectados sea prolongada.

La presencia del ADNccc en unos hepatocitos cuyo *turnover* es bajo desencadena el fenómeno de persistencia viral.

Con la administración de fármacos antivirales se ejerce una presión sobre la población viral que favorecerá el desarrollo de mutaciones, y se seleccionan las que presentan una mayor capacidad replicativa; sin embargo, la cinética de formación de estas mutaciones suele ser lenta y está relacionada con la necesidad de las nuevas mutantes de un espacio libre hepatocitario donde poder expandirse y adaptarse. Esto justifica que en la práctica clínica pueda detectarse la mutación genética viral antes que la aparición de una elevación en la carga viral.

La aparición de mutaciones que confieren resistencia a los antivirales van a localizarse en la ADN polimerasa viral. Esta enzima está organizada en varios dominios funcionales. Hay un dominio primasa terminal que está separado del dominio de la transcriptasa inversa/polimerasa por una secuencia espaciadora, y se completa con el do-

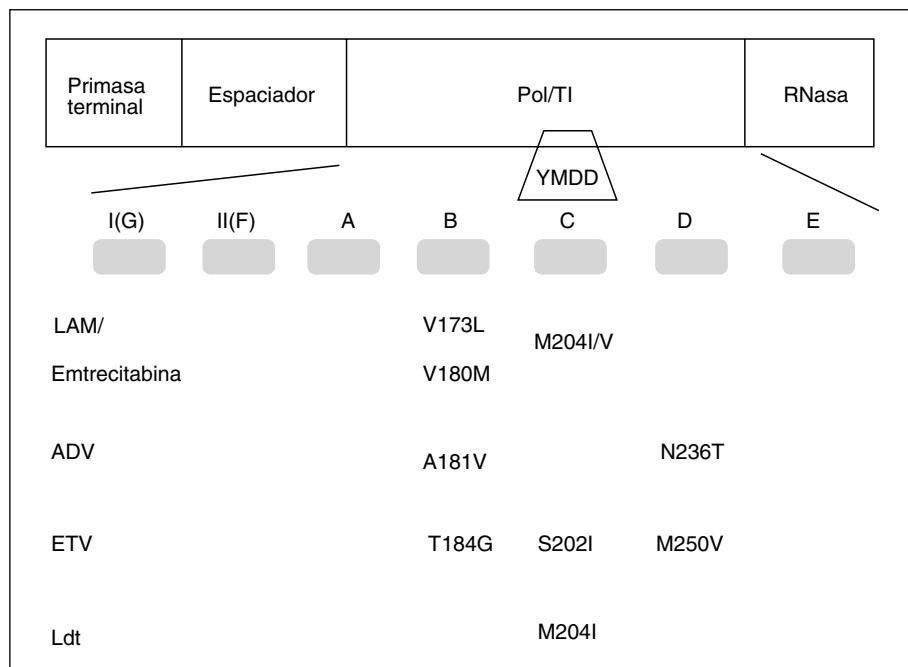


Fig. 2. ADN polimerasa viral y posición de las principales mutaciones. LAM: lamivudina; ADV: adefovir; ETV: entecavir; Ldt: telbivudina; Pol/TL: polimerasa/transcriptasa inversa.

minio de una ARNsa en el extremo C terminal. La región de la transcriptasa inversa/polimerasa contiene 7 subdominios denominados de la A-F (fig. 2)⁸.

DEFINICIONES DE RESISTENCIA VIRAL

La aparición de resistencias a los tratamientos antivirales se ha asociado con una pérdida del efecto beneficioso del fármaco en términos bioquímicos e histológicos. La detección precoz de estas mutaciones es fundamental en el manejo terapéutico de los pacientes con hepatitis crónica por el VHB. Sin embargo, hasta ahora las definiciones de resistencia empleadas en los diferentes ensayos clínicos no eran uniformes, lo que limitaba la comparación de las tasas de resistencia entre los antivirales.

Desde un punto de vista clínico, las definiciones de resistencia viral a análogos de los nucleótidos se han obtenido al analizar la dinámica viral de los pacientes tratados de forma prolongada con lamivudina. Pueden definirse varios niveles de resistencias^{8,9}:

Resistencia genotípica. Detección de las mutaciones clásicas en el genoma del VHB que se han relacionado con los fenómenos de resistencia durante el tratamiento antiviral.

Resistencia fenotípica. Demostración *in vitro* de la susceptibilidad del VHB a los diferentes fármacos antivirales basados en las resistencias genotípicas. La aplicación de forma sistemática de estos tests en el futuro permitirá realizar un seguimiento de los tratamientos anticipándose a la aparición de resistencias clínicamente relevantes. También servirá para la caracterización de mutaciones frente a los antivirales de nuevo desarrollo.

Fenómeno de rebote virológico. Elevación de los valores de ADN viral plasmático durante el tratamiento. Surge tras la aparición de la resistencia genotípica y se define como una elevación mayor de $1 \log_{10}$ copias/ml comparado con la cifra de ADN más baja alcanzada durante el tratamiento.

Fenómeno de rebote clínico. Elevación de las cifras de alanina-aminotransferasa (ALT) y/o empeoramiento de la histología hepática durante el tratamiento. Debe descartarse una falta de cumplimiento terapéutico ante todo paciente con elevación de la ALT durante el tratamiento antiviral. El desarrollo de resistencias sigue un curso secuencial con intervalos de tiempo variables desde la mutación hasta la alteración de las transaminasas (fig. 3).

PRINCIPIOS GENERALES EN EL MANEJO DE LAS RESISTENCIAS VIRALES

El empleo de terapia combinada con análogos de los nucleótidos se basa en estudios realizados en modelos animales y en la experiencia acumulada en el tratamiento del VIH. Se ha observado que la aparición de mutaciones simples frente a un único fármaco tiende a mantenerse en el genoma viral (ADNccc), lo que favorece su reaparición de forma rápida cuando el fármaco vuelve a emplearse. Sin embargo, el empleo simultáneo de varios fármacos provoca la aparición de variantes genéticas que acumulan múltiples mutaciones con menos tendencia a persistir en el tiempo¹⁰.

Por tanto, podríamos definir como régimen terapéutico óptimo el que combine fármacos con diferentes mecanismos de acción, entre los que no haya resistencias cruzadas y que tengan una actividad sinérgica¹¹. Esta combina-

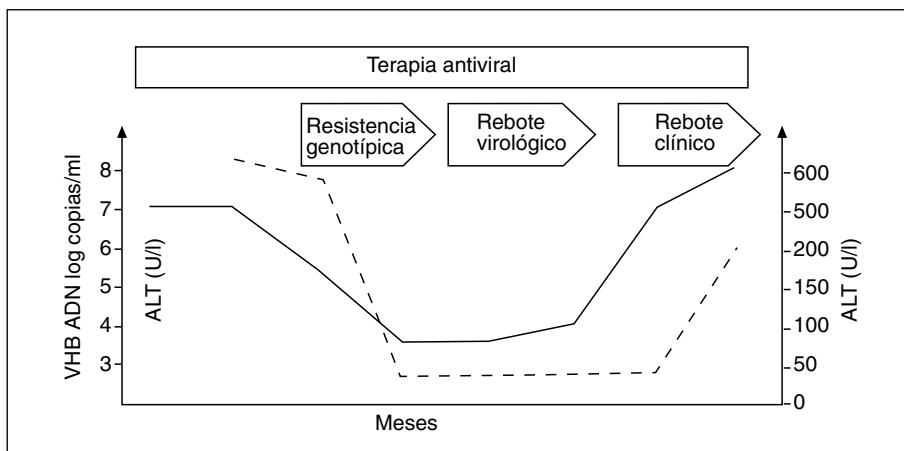


Fig. 3. Evolución secuencial del desarrollo de resistencias. ALT: alanina-amino-transferasa.

ción disminuiría el riesgo de desarrollar resistencias debido a una mayor capacidad de inhibición de la replicación viral y al ejercer una presión selectiva sobre las diferentes variantes que forman las cuasiespecies.

La aplicación de los tests de resistencias fenotípicas sobre los diferentes análogos de los nucleós(t)idos permite establecer un mapa de resistencias cruzadas que es fundamental a la hora de elegir la mejor combinación farmacológica. La definición de resistencia cruzada es la selección de una mutante frente a un fármaco que también confiere resistencia frente a otros agentes antivirales.

Se ha comprobado que las mutantes resistentes a lamivudina lo son igualmente al resto de análogos pirimidínicos (emtricitabina, telbivudina y clevudina), aunque conservan sensibilidad a los análogos purínicos (adefovir y tenofovir) y, en menor medida, al entecavir. Las mutantes resistentes a adefovir son sensibles a lamivudina, emtricitabina, entecavir y, en menor medida, a tenofovir (tabla I). Estas diferencias de sensibilidades se explican por el hecho de que las mutaciones inducidas por lamivudina y adefovir se localizan en diferentes subdominios de la polimerasa viral.

MANEJO CLÍNICO DE LA APARICIÓN DE RESISTENCIAS VIRALES

Resistencia a lamivudina

Las resistencias a la lamivudina se deben a mutaciones en el subdominio C (M204I/V) que contiene una secuencia de 4 aminoácidos (tirosina-metionina-aspartato-aspartato [YMDD]) y forman parte de la región catalítica de la enzima. Esta mutación confiere una alta tasa de resistencia (> 1.000 veces) tanto *in vitro* como *in vivo*. Sin embargo, la mutación provoca una disminución en la actividad enzimática y, por tanto, en la capacidad replicativa del virus. Por ello, surgen otras 2 mutaciones asociadas al mismo fármaco localizadas en el subdominio B, la V173L y L180M, que restauran la actividad enzimática y actúan como mutaciones compensadoras, lo que permite mantener la replicación viral de las mutantes.

TABLA I. Resistencias cruzadas entre antivirales

	Mutación		
	Resistencia a LAM (L180M + M204V)	Resistencia a ADV (N236T)	Resistencia a ADV (A181V)
Mutación que reduce la potencia antiviral	Entecavir Emtricitabina Clevudina Telbivudina Elvucitabina	Tenofovir	Clevudina Tenofovir
Fármacos activos	Adefovir Tenofovir	Lamivudina Emtricitabina Entecavir Telbivudina	Tenofovir

La tasa de resistencia genotípica en pacientes HBsAg⁺ es del 14-32% al año de tratamiento, elevándose hasta el 70% a los 5 años de tratamiento¹². En pacientes HBeAg⁻ el porcentaje de resistencias es más variable, y alcanza el 10-56% a los 2 años de tratamiento¹². Los factores que se asocian con una tasa más elevada de resistencias son la raza asiática, la carga viral basal elevada, el sexo masculino y el tratamiento prolongado con lamivudina. Además, el descenso lento de la carga viral al inicio del tratamiento también es un factor que se relaciona con un incremento de las resistencias. De hecho, un trabajo reciente señala que la presencia de una carga viral superior a 1.000 copias/ml después de 6 meses de tratamiento se asocia con una tasa de resistencias del 63 frente al 13% en los pacientes que presentaban una carga viral basal menor¹³.

El curso clínico de los pacientes que desarrollan resistencia a lamivudina es muy variable. Cuando se produce la mutación, inicialmente el incremento de la carga viral es discreto, ya que el virus con la mutación M204V se replica de una manera menos eficaz inicialmente que la variante salvaje. Sin embargo, al poco tiempo se producen otras mutaciones asociadas (sobre todo L180V) que potencian la eficacia replicadora, elevando la carga viral incluso por encima de los valores basales.

El rebote virológico se acompaña frecuentemente de una alteración de las pruebas de función hepática, que pueden

llegar a producir una descompensación grave de la enfermedad hepática, especialmente en los pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis pretratamiento.

Es importante señalar que hay un período variable de tiempo desde la detección de la resistencia genotípica y el rebote virológico, y también entre éste y la alteración de las transaminasas. Este hecho nos permite, si se realiza un adecuado seguimiento, adelantarnos a los efectos perjudiciales del desarrollo de resistencias, el menos en algunos casos.

En los pacientes que desarrollan resistencias a lamivudina se pierde el beneficio virológico, bioquímico e histológico a medida que se continúa administrando el fármaco. Este hecho fue brillantemente demostrado en el trabajo de Liaw et al¹⁴, en el que el porcentaje de pacientes que presentaron complicaciones derivadas de la enfermedad hepática fue significativamente superior en los que habían desarrollado resistencia a lamivudina, en comparación con los pacientes sin resistencia. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron resistencias mostraron una tasa de complicaciones menor que los que recibieron placebo, lo que indica la presencia de un cierto efecto antiviral sobre la cepa salvaje.

El tratamiento de la resistencia a lamivudina presenta resultados variables. La combinación de interferón pegilado y lamivudina no ha demostrado ser eficaz en estos pacientes¹⁵. En diferentes estudios, el adefovir ha demostrado su eficacia en los pacientes resistentes a lamivudina con un descenso de más de 4 logaritmos en la semana 48 de tratamiento, consiguiendo una negativización de la viremia en el 26% y una normalización de las transaminasas en un 47%¹⁶. Además, su perfil de resistencias cruzadas con lamivudina le convierte en la primera opción.

La terapia combinada de adefovir con lamivudina no ha demostrado ser más eficaz que el adefovir en la disminución de los valores de ADN del virus B en pacientes resistentes a lamivudina¹⁶. Sin embargo, hay una creciente evidencia de que la terapia combinada de lamivudina y adefovir decrece la tasa de resistencias a este último fármaco y se está convirtiendo en la terapia de elección. La terapia denominada *add-on* (añadir) permite disminuir la posibilidad de seleccionar variantes multirresistentes que pueden aparecer con la estrategia de *switch* (cambiar). En un reciente trabajo de Lampertico et al¹⁷ se han aportado datos a 2 años sobre la utilidad de la terapia combinada de adefovir y lamivudina en pacientes resistentes a lamivudina. En este trabajo no se observaron resistencias a adefovir en el grupo de terapia combinada. La respuesta antiviral a la adición de adefovir fue significativamente mayor en los pacientes a quienes se administró el fármaco precozmente tras el desarrollo de resistencias que en los pacientes en que se administró tardíamente. Estos mismos autores han comunicado recientemente resultados preliminares de la combinación terapéutica en pacientes resistentes a lamivudina durante 5 años, sin observarse ningún desarrollo de resistencias. Antes de poder obtener conclusiones definitivas, hay que esperar a la publicación definitiva de este estudio multicéntrico italiano.

Otras opciones, de las que no disponemos de evidencia suficiente, son la sustitución o adición de tenofovir o la utilización de terapia combinada de emtricitabina y tenofovir.

Tenofovir ha demostrado ser eficaz como tratamiento de rescate para casi el 100% de los pacientes con resistencia a lamivudina que no alcanzan una respuesta óptima con la terapia combinada¹⁸. Recientemente, se ha comunicado la superioridad de tenofovir (300 mg/día) sobre adefovir (10 mg/día) en un estudio aleatorizado en los pacientes resistentes a lamivudina.

El entecavir está aprobado para pacientes resistentes a lamivudina con una dosis más alta. Sin embargo, las resistencias cruzadas con lamivudina incrementan la tasa de resistencias a entecavir.

Resistencia a adefovir

Las resistencias a adefovir se asocian con mutaciones en el subdominio D (N236T). Este subdominio es fundamental para que se produzca el acoplamiento del sustrato al lugar activo de la enzima. Su tasa de resistencia *in vitro* es moderada (5-10 veces). Este perfil de resistencia más débil justifica el retraso en la aparición de mutaciones con el tratamiento a largo plazo con adefovir. También se han descrito mutaciones asociadas al subdominio B (A181V). La tasa acumulada de resistencia a adefovir en pacientes sin tratamiento previo es del 0, 3, 11, 19 y 30% en los años 1, 2, 3, 4 y 5, respectivamente¹⁹. Estos rebotes virológicos no siempre se acompañan de alteración de las pruebas de función hepática, como se demuestra por la tasa de rebote bioquímico a los 5 años del 11%, comparado con la tasa de resistencia genotípica del 30%¹⁹. Esta discrepancia puede estar en relación con que estas mutaciones reducen discretamente (entre 3 y 15 veces) la susceptibilidad al tratamiento antiviral²⁰.

Al igual que ocurría en los pacientes con resistencia a lamivudina, la resistencia a adefovir se produce especialmente en los pacientes con carga viral alta al primer año de tratamiento.

La mayor parte de las mutaciones que confieren resistencia a adefovir son sensibles *in vitro* al tratamiento con lamivudina y entecavir²⁰, aunque la duración de esta eficacia es desconocida.

Entre los pacientes resistentes a lamivudina sólo se produjeron resistencias en quienes se sustituyó adefovir por lamivudina y no en los individuos a quienes se añadió este fármaco²¹. Además, esta terapia secuencial de lamivudina seguida de adefovir ha demostrado que selecciona cepas multirresistentes. Por el contrario, no se han observado resistencias en los pacientes que reciben terapia combinada de adefovir y lamivudina durante más de 3 años¹⁷. En este trabajo, en el que se comparaba una cohorte de pacientes tratada con adefovir en monoterapia frente a terapia combinada de adefovir y lamivudina sólo se observaron resistencias en el grupo de pacientes que reciben monoterapia. El tipo de tratamiento antiviral y la presencia de ADN positivo a las 24 semanas se asoció con el desarrollo de resistencias.

Todo lo anteriormente descrito sitúa al tratamiento combinado como la terapia de elección para prevenir o tratar la resistencia a adefovir.

En los pacientes con resistencia a adefovir en monoterapia que previamente eran resistentes a lamivudina, la terapia combinada de lamivudina y adefovir se asocia en algunos casos a una reaparición rápida de la resistencia a lamivudina.

Otra opción es la adición o sustitución por entecavir. Aunque no disponemos de datos concretos, parece una terapia acorde al perfil de resistencias cruzadas.

Algunos autores sugieren que la sustitución por tenofovir, con una potencia antiviral mayor, puede utilizarse en pacientes con resistencia a adefovir. No hay datos sobre la utilidad de la terapia combinada de emtricitabina y tenofovir.

Resistencia a entecavir

Entecavir es un análogo de los nucleósidos que ha demostrado ser eficaz tanto en pacientes sin tratamiento previo como en pacientes resistentes a lamivudina.

La presencia de mutaciones que confieren resistencias a lamivudina es un requisito previo para desarrollar resistencia a entecavir.

Las mutaciones que se han relacionado con entecavir son I169T, T184G, S202G y M250V. Estas mutaciones aisladas carecen de importancia, pero cuando aparecen en un paciente resistente a lamivudina, decrecen 1.000 veces la susceptibilidad a entecavir. Estas resistencias, a diferencia de lo que ocurría con lamivudina y adefovir, aparecen también cuando se utiliza terapia combinada de lamivudina y entecavir.

No se observaron resistencias en pacientes *naïves* tratados durante 12 meses con entecavir²². Según las recientes comunicaciones orales, parece que las resistencias son menores del 1% en pacientes *naïves*, aunque llegan a ser hasta del 20% a los 3 años en pacientes resistentes a lamivudina²³. Es importante señalar que estos datos son preliminares, obtenidos de estudios de complejo diseño, que asocian pacientes con diferente seguimiento. Debemos esperar para conocer las resistencias a medio plazo de entecavir.

Como parece lógico, la presencia de resistencias cruzadas convierte a la lamivudina en un inadecuado tratamiento para la resistencia a entecavir, y al entecavir en un tratamiento poco adecuado para la resistencia a lamivudina, aunque en dosis de 1 mg ha demostrado tener un efecto inhibidor de la replicación viral.

Debido al perfil de resistencias, cualquiera de los análogos de los nucleótidos debería ser una alternativa razonable para estos pacientes. Sin embargo, no se dispone de datos *in vivo* en estos pacientes con resistencia a entecavir que permitan realizar una recomendación firme.

Resistencia a telivibudina

La telivibudina es un análogo de los nucleósidos que ha demostrado un potente efecto antiviral en pacientes *naïves* con infección crónica por el VHB. Las mutaciones

que confieren resistencia a telivibudina son la M204I, muy similar a la observada con lamivudina.

La tasa de resistencias a telivibudina en los pacientes tratados durante 2 años es del 21,6% en pacientes HBeAg positivos y del 8,6% en pacientes HbeAg negativos (comunicación oral AASLD 2006).

De nuevo, al igual que en los pacientes tratados con lamivudina y adefovir, los tratados con telivibudina con viremia positiva al sexto mes de tratamiento presentaron una tasa de resistencia significativamente superior, tanto los HBsAg⁺ como los HBsAg⁻.

No se dispone de datos de tratamiento de rescate en el caso de aparición de resistencias, aunque, guiándonos por el perfil de resistencias cruzadas, lo razonable sería tratar con análogos de los nucleótidos (adefovir o tenofovir).

Resistencia a emtricitabina

La emtricitabina es un potente inhibidor de la replicación del VIH y el VHB. Su estructura química es muy similar a la lamivudina, por lo que selecciona para el mismo tipo de cepas resistentes (M204I y M204V). En un estudio recientemente publicado²⁴ en pacientes *naïves*, el tratamiento con emtricitabina durante 48 semanas se asoció con el desarrollo de resistencias en el 13% de los pacientes

CONCLUSIONES

Todo tratamiento antiviral se acompaña, casi de manera inevitable, de resistencias, en una tasa variable en función del fármaco.

Es preciso realizar un seguimiento de los pacientes para detectar el rebote virológico que suele preceder a la alteración de las pruebas de función hepática. Es necesario realizar tests de resistencia genotípica para filiar la resistencia y descartar que el rebote virológico se deba a un incumplimiento terapéutico.

Dado que la mayor parte de nuestros pacientes necesitan tratamiento a largo plazo, si no indefinido, el desarrollo de resistencias limita la eficacia terapéutica de los distintos tratamientos.

La mayor parte de los estudios publicados sugiere que la mejor estrategia para prevenir resistencias es la utilización de terapia combinada, que si bien no aumenta de manera determinante la potencia antiviral, se asocia con una menor tasa de resistencias. Sin embargo, no hay estudios que demuestren la eficacia de la terapia combinada de novo en la prevención de la aparición de resistencias en pacientes sin tratamiento previo. Por el contrario, se han comunicado de manera preliminar la eficacia de la terapia combinada en pacientes resistentes a lamivudina. Es necesario valorar también las potenciales desventajas del tratamiento combinado, como la mayor toxicidad, la presencia de interacciones y el coste añadido.

Conocer las resistencias cruzadas entre los diferentes fármacos es esencial para elegir la combinación óptima. En el escenario actual de tratamiento, la combinación más ra-

zonable es la que incluye un análogo de los nucleósidos y un análogo de los nucleótidos, y la experiencia más importante al respecto es la combinación de lamivudina y adefovir.

En definitiva, en pacientes con hepatopatía compensada se debe utilizar en monoterapia los tratamientos más potentes, ya que el descenso rápido de la carga viral se asocia con una disminución de la tasa de resistencias. En este sentido, nuevos tratamientos, como entecavir o tenofovir, serán considerados en un futuro próximo como primera línea en monoterapia, sobre todo en pacientes con una enfermedad hepática compensada.

En los pacientes con cirrosis o enfermedad hepática compensada, dado el alto riesgo de descompensación con la aparición de resistencias, puede utilizarse la terapia combinada (adefovir más lamivudina) de novo, sin que la evidencia actual al respecto sea muy sólida.

En el caso de los pacientes que han desarrollado resistencias, parece una estrategia mejor la adición de un nuevo fármaco más que su sustitución, ya que puede acompañarse de una exacerbación de la enfermedad hepática y de un aumento de desarrollo de resistencias al segundo fármaco. En el caso de que en los pacientes con enfermedad hepática leve se decida sustituir un fármaco por otro, siempre deben combinarse ambos durante un período corto antes de suspender el primero.

En un trabajo recientemente publicado²⁵ se ha descrito que las mutaciones que confieren resistencia a múltiples fármacos se localizan en la misma parte del genoma viral. Este hecho sugiere que la terapia combinada dirigida a inhibir las diferentes cepas resistentes a cada uno de los fármacos puede no ser adecuada.

El uso de fármacos más potentes, el conocimiento de los factores que se asocian con el desarrollo de resistencias, y la detección e intervención precoz de las resistencias antes de la aparición de rebote virológico o bioquímico son las estrategias que deben minimizar este problema, que en el momento actual supone una de las mayores limitaciones en el tratamiento de la hepatitis B.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences. *N Engl J Med.* 2004;350:1118-29.
2. Zoulim F. New insight on hepatitis B virus persistence from the study of intrahepatic viral cccDNA. *J Hepatol.* 2005;42:302-8.
3. Bertoletti A, Naoumov NV. Translation of immunological knowledge into better treatments of chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2003;39:115-24.
4. Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, Wursthorn K, Petersen J, Lau G, et al. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology.* 2004;126:1750-8.
5. Wolters LM, Hansen BE, Niesters HG, DeHertogh D, De Man RA. Viral dynamics during and after entecavir therapy in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2002;37:137-44.
6. Lewin SR, Ribeiro RM, Walters T, Lau GK, Bowden S, Locarnini S, et al. Analysis of hepatitis B viral load decline under potent therapy: complex decay profiles observed. *Hepatology.* 2001;34:1012-20.
7. Zoulim F. Detection of hepatitis B virus resistance to antivirals. *J Clin Virol.* 2001;21:243-53.
8. Zoulim F. Mechanism of viral persistence and resistance to nucleoside and nucleotide analogs in chronic hepatitis B virus infection. *Antiviral Res.* 2004;64:1-15.
9. Lok AS. Monitoring drug resistance in chronic hepatitis B virus (HBV)-infected patients during lamivudine therapy: evaluation of performance of INNO-LIPA HBV DR assay. *J Clin Microbiol.* 2002;40:3729-34.
10. Richman DD. The impact of drug resistance on the effectiveness of chemotherapy for chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2000;32:866-7.
11. Zoulim F. Treatment of pre- and post-liver transplantation HBV infection: should we aim at combination therapy? *Hepatology.* 2003;38:1353-5.
12. Locarnini S. Molecular virology of hepatitis B virus. *Semin Liver Dis.* 2004;24 Suppl 1:3-10.
13. Yuen MF, Sablon E, Hui CH, et al. Factors preceding hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology.* 2001; 34:785-91.
14. Liaw YF, Sung JJJ, Chow WC, et al. lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med.* 2004;351:1521-31.
15. Vassiliadis T, Patsiaoura K, Tziomalos K, Gkiourtzis T, Giouleme O, Grammatikos N, et al. Pegylated INF alfa 2b added to on going lamivudine therapy in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol.* 2006;12:2417-22.
16. Peters MG, Hann HH, 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.
17. Lampertico P, Marzano A, Battista G, et al. A multicenter Italian study of rescue adefovir dipivoxil therapy in lamivudine resistant patients: a 2 year analysis of 650 patients. *J Hepatol.* 2006;44:51S.
18. Van Bommel F, Zollner B, Sarrazin C, et al. Tenofovir for patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus infection and high HBV DNA level during adefovir therapy. *Hepatology.* 2006;44:318-25.
19. Borroto-Esoda K, Arterburn S, Snow A, et al. Final analysis of virological outcomes and resistance during 5 years of adefovir monotherapy in HBeAg negative patients. *J Hepatol.* 2006;44 Suppl 2:179.
20. Locarnini S, Shaw T, Sozzi T, et al. HBV mutants associated with clinical resistance to adefovir dipivoxil display only small decreases in antiviral sensitivity in vitro. *Hepatology.* 2004;40: 244A.
21. Snow A, Thiebault V, Qi X, et al. Combination of adefovir dipivoxil and lamivudine prevented emergence of ADV adefovir dipivoxil resistant mutations in chronic hepatitis B with lam resistant HBV. *Gastroenterology.* 2005;128:745.
22. Lampertico P. Entecavir vs lamivudine for HBeAg positive and negative chronic hepatitis B patients. *J Hepatol.* 2006;45:457-60.
23. Colombo R, Rose RE, Baldick B, et al. Entecavir is rare in nucleoside naïve patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2006;44:1656-65.
24. Lim SG, Ng TM, Kung N, et al. A double-blind placebo controlled study of emtricitabine in chronic hepatitis B. *Arch Intern Med.* 2006;166:49-56.
25. Yim HJ, Hussain M, Liu Y, Wong SN, Fung SK, Lok AS. Evolution of multi-drug resistant hepatitis B virus during sequential therapy. *Hepatology.* 2006;44:703-12.