

# Tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B. Estado actual y perspectivas

Ramón Planas y Rosa M. Morillas

Unidad de Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo. CIBEREHD. Universidad Autónoma de Barcelona. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

## RESUMEN

El tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) es un reto, a pesar de los avances en los recursos terapéuticos disponibles. Actualmente, hay 4 grupos de fármacos antivirales aprobados: interferones, análogos de los nucleósidos (lamivudina, telbivudina), análogos de los nucleótidos (adefovir-dipivoxil) y ciclopentinas (entecavir), que presentan grados de eficacia antiviral y de posibilidades de desarrollo de resistencias diferentes. El objetivo principal del tratamiento es inhibir de forma prolongada la replicación viral con el fin de evitar las complicaciones a largo plazo (cirrosis, carcinoma hepatocelular) y, en definitiva, aumentar la supervivencia. Para ello, debemos decidir en primer lugar cuándo se debe iniciar el tratamiento. En segundo lugar, cuál es la mejor opción terapéutica en función de la eficacia antiviral demostrada, el perfil de seguridad y el riesgo de aparición de resistencias. Y, por último, la duración y la modificación del tratamiento en función de su respuesta. El objetivo de este artículo es una revisión práctica del tratamiento actual de la infección por el VHB.

## TREATMENT OF HEPATITIS B VIRUS INFECTION: PRESENT AND FUTURE

The treatment of chronic hepatitis B virus (HVB) infection constitutes a challenge in spite of the advances in the therapeutic arsenal available. At the moment there are 4 approved antiviral drug groups: interferons, nucleoside analogues (lamivudine, telbivudine), nucleotide analogues (adefovir-dipivoxil) and cyclopents (entecavir), with different antiviral efficacy among them. The primary target of the treatment is a prolonged suppression of viral replication in order to avoid long term complications (cirrhosis, hepatocellular car-

cinoma) and increase survival. In first place we must decide when to initiate the treatment. Secondly, which is the best therapeutic option based on the demonstrated antiviral effectiveness, profile of security and appearance of resistances. And finally, the duration and modification of the treatment based on the answer to itself. The objective of this article is a practical revision of the present management of the infection by the HVB.

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la hepatitis B crónica sigue siendo un reto, ya que pese a la ampliación del abanico de posibilidades terapéuticas ocurrido en los últimos años, su eficacia es aún limitada. El objetivo final del tratamiento es evitar las complicaciones de la infección a largo plazo: desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular y, en definitiva, prolongar la supervivencia. Para ello, sería ideal conseguir la erradicación de la infección, lo que en la actualidad es prácticamente imposible dada la integración del ADN viral en el genoma del huésped y a la presencia de ADN superenrollado en el núcleo de los hepatocitos, por lo que debemos conformarnos, en la mayoría de los casos, con inhibir la replicación viral de la forma más intensa y prolongada posible.

Los fármacos antivirales actualmente aprobados en España para el tratamiento de la hepatitis crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) se pueden dividir en 4 categorías principales: interferones (interferón-alfa, interferón pegilado alfa-2a), análogos de los nucleósidos, como lamivudina (LAM) y telbivudina (Ldt), análogos de los nucleótidos, como adefovir-dipivoxil (ADV), y ciclopentinas, como el entecavir (ETV). Hay otros fármacos en camino: clevudina, emtricitabina, pradefovir, tenofovir valtorcitabina y, aún más en el horizonte, inmunostimulantes, vacunas terapéuticas y terapia génica.

## INTERFERÓN

Durante años, el interferón (INF) alfa-2b estándar ha sido el único tratamiento de la hepatitis B crónica. Se ha pres-

Correspondence: Dr. R. Planas.  
Unidad de Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Germans Trias i Pujol.  
Ctra. del Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona. España.  
Correo electrónico: rplanas.germanstrias@gencat.net

Recibido el 15-11-2007; aceptado para su publicación el 19-11-2007.

crita a dosis variables de 5-10 mU diarias o a días alternos durante 16-24 semanas. Los resultados obtenidos en la hepatitis crónica en pacientes con antígeno e de la hepatitis B (HBeAg) positivo se han resumido en 2 metaanálisis<sup>1,2</sup>. En el publicado más recientemente<sup>2</sup>, INF consiguió normalizar las transaminasas en el 25% de los casos, la pérdida HBeAg en el 25%, un ADN-VHB indetectable (por métodos de hibridación) en el 23% y la pérdida del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) en el 6% de los casos. Una de las ventajas más importantes de INF es que la mayor parte de los pacientes mantienen una respuesta sostenida, y se observa una reactivación en tan sólo el 10-15% de los casos<sup>3</sup>.

En los pacientes HBeAg negativo el tratamiento con INF se acompaña de una tasa elevada de recidiva. El principal factor pronóstico de respuesta es la duración del tratamiento, que es mayor con un tratamiento de al menos 12 meses. Con esta duración del tratamiento, la respuesta viral se consigue en el 38-90% de los pacientes durante el tratamiento y de forma sostenida en el 20-25%<sup>3</sup>. Una mayor prolongación del tratamiento (24 meses) consigue aumentar el porcentaje de respuesta sostenida<sup>4</sup>.

### Interferón pegilado

La adición de polietilenglicol a la molécula de INF ha mejorado su perfil farmacocinético, permitiendo su administración semanal y unas concentraciones séricas efectivas más estables durante el intervalo entre dosis. La eficacia del interferón pegilado (INF-PEG) en la hepatitis B crónica es similar o algo superior a la del INF estándar<sup>5</sup> por lo que, dadas sus ventajas de administración, ha desplazado al INF estándar.

En pacientes con hepatitis crónica HBeAg positivo, INF-PEG ha mostrado una eficacia superior a LAM. En efecto, en el estudio de Lau et al<sup>6</sup>, 814 pacientes fueron distribuidos al azar para recibir tratamiento durante 48 semanas con INF-PEG alfa-2a en una dosis de 180 µg/semana, con LAM (100 mg/día) o con la combinación de ambos fármacos. A pesar de que la supresión viral al final del tratamiento fue mayor en los pacientes tratados con LAM, las tasas de seroconversión del HBeAg fueron similares en los 3 grupos (27, 24 y 20%, respectivamente). Sin embargo, las tasas de seroconversión fueron significativamente superiores en los 2 grupos que recibieron INF-PEG cuando la respuesta se evaluó a las 24 semanas del cese del tratamiento: 32, 27 y 19%, respectivamente; también fue superior la proporción de pacientes en los que se eliminó el HBsAg (el 3 y el 4% en los grupos INF-PEG frente a menos del 1% en el grupo LAM). Una revisión sistemática de los 4 estudios clínicos publicados en pacientes HBeAg positivo confirmó la superioridad de INF-PEG sobre LAM, la ausencia de beneficio añadido en la supresión viral de la combinación terapéutica y la disminución de resistencias a LAM con el tratamiento combinado<sup>7</sup>.

En el único estudio publicado sobre la eficacia de INF-PEG en pacientes HBeAg negativo, 552 fueron distribuidos al azar para recibir tratamiento durante 48 semanas con 180 µg/semana de INF-PEG en monoterapia, o

en combinación con 100 mg/día de LAM<sup>8</sup>. Aunque el grado de supresión viral al final del tratamiento fue superior en el grupo que recibió la combinación terapéutica (el 87 frente al 63 y el 73% en los grupos INF-PEG y LAM, respectivamente), la respuesta sostenida (ADN-VHB indetectable a las 24 semanas del cese del tratamiento) fue comparable en los grupos que recibieron INF-PEG solo o en combinación con LAM, y superior a la observada en el grupo de LAM en monoterapia: 15, 16 y 6%, respectivamente. También fue superior el porcentaje de pacientes en los que se consiguió la pérdida del HBsAg en los grupos que recibieron INF-PEG (el 4 y el 3 frente al 0% en el grupo LAM). El porcentaje de resistencias a LAM al cabo de un año en los pacientes que recibieron la combinación de ambos fármacos fue inferior.

La mayor ventaja de INF y de INF-PEG es la ausencia de resistencias al tratamiento. Por ese motivo sigue siendo un tratamiento de primera elección en pacientes sin enfermedad avanzada. Sin embargo, debido a sus efectos adversos está contraindicado en pacientes con enfermedades neuropsiquiátricas graves, con enfermedades autoinmunes, con citopenias hematológicas intensas y en la cirrosis descompensada.

### LAMIVUDINA

Es el primer análogo de nucleósido utilizado para el tratamiento de la hepatitis B. Inhibe la transcriptasa inversa de forma competitiva mediante su incorporación al ADN del virus. Se caracteriza por presentar buena absorción oral, mínimo metabolismo hepático con excreción mayoritaria renal y por la ausencia de interacciones con otros fármacos, además de por su buena tolerabilidad, ya que presenta muy pocos efectos secundarios.

Los numerosos estudios publicados hasta la fecha han demostrado que la administración de LAM durante un año suprime de forma rápida y eficaz la replicación del VHB, produce una clara mejora de la actividad necroinflamatoria hepática y reduce la progresión a fibrosis, con elevadas tasas de normalización de los valores de alanina-aminotransferasa (ALT)<sup>9,10</sup>.

El tratamiento durante 48 semanas en pacientes HBeAg positivo produce la seroconversión en el 16-22% de los casos<sup>11,12</sup>, que aumenta al prolongar el tratamiento (29, 40, 47 y 50% al cabo de 2, 3, 4 y 5 años de tratamiento, respectivamente)<sup>13-16</sup>. Los factores pronóstico de seroconversión del HBeAg son una concentración elevada de ALT pretratamiento y una mayor puntuación en el índice de actividad histológica. Los datos publicados sobre la estabilidad de la respuesta tras la interrupción del tratamiento son dispares, y las tasas de mantenimiento oscilan entre el 30 y el 80%. Aunque hay varios factores que influyen en que la respuesta se mantenga, el más importante es la duración del tratamiento tras la seroconversión, denominado «tratamiento de consolidación». En general, los datos disponibles indican que a mayor duración del tratamiento de consolidación menor es la posibilidad de serorreversión. Aunque no se ha realizado ningún estudio prospectivo encaminado a conocer el tiempo ideal, se re-

comienda prolongar el tratamiento durante al menos 6 meses una vez se ha producido la seroconversión a anti-HBe y tratamiento continuado en caso contrario, ya que en ellos la suspensión de la LAM se acompaña de recidiva de la replicación viral en la práctica totalidad de los pacientes<sup>9,10</sup>.

Los pacientes HBeAg negativo responden inicialmente bien al tratamiento con normalización de las transaminasas en el 63% de los casos, supresión viral en el 65% y respuesta histológica en el 60% de los pacientes tratados durante un año<sup>17</sup>. Sin embargo, la gran mayoría de pacientes (alrededor del 90%) presenta una recaída tras el cese del tratamiento<sup>17-19</sup>. Estudios posteriores evaluaron tratamientos más prolongados corroborándose una buena respuesta inicial, pero descendiendo la respuesta al prolongar el tratamiento (el 60% a los 2 años y el 34-39% a los 4 años)<sup>19-22</sup>.

El mayor inconveniente del tratamiento con LAM es la elevada frecuencia de aparición de variantes resistentes al fármaco, que aumenta a medida que se prolonga el tratamiento, desde un 14% al año hasta un 38, 49, 66 y 69% a los 2, 3, 4 y 5 años, respectivamente. La resistencia se debe fundamentalmente a la aparición de mutaciones en el dominio YMDD del gen de la polimerasa. La aparición de mutantes resistentes se asocia a una menor seroconversión, una respuesta terapéutica inferior, una pérdida progresiva del beneficio terapéutico obtenido y, en ocasiones, a brotes de reactivación de la enfermedad.

Por último, en un estudio publicado recientemente se ha demostrado que el tratamiento a largo plazo con LAM (5 años) logra retrasar la progresión clínica en los pacientes con fibrosis avanzada en la biopsia o cirrosis (logrando descensos de hasta un 50% con respecto a la progresión de la enfermedad durante un período medio de tratamiento de 32 meses), reduciendo además de forma significativa la incidencia de descompensación de la enfermedad hepática y de carcinoma hepatocelular<sup>23</sup>. En los pacientes que desarrollaron resistencia a LAM se observó una reducción de dichos beneficios, pero, aun así, fueron superiores a los observados en el grupo que recibió placebo.

#### ADEFOVIR DIPIVOXIL

Es un profármaco de administración oral del ADV, nucleótido análogo de la adenosina monofosfato, que en el interior celular se convierte en su metabolito activo tras 2 reacciones de fosforilización, que dan como resultado ADV. El metabolito activo inhibe de forma competitiva la polimerasa del VHB, con lo que se logra la finalización prematura de la cadena de ADN. Presenta muy buena tolerabilidad con pocos efectos secundarios (astenia, cefalea o dolor abdominal en un 3% de los casos). La dosis de 10 mg/día no ha mostrado nefrotoxicidad en los diversos ensayos y parece segura en individuos con enfermedad hepática descompensada. En pacientes en lista de espera para trasplante hepático o postrasplantados se ha observado nefrotoxicidad en hasta un 31% de los casos, probablemente relacionada con la gravedad de la enfermedad

hepática o la medicación inmunodepresora en el caso de los trasplantados.

Se han realizado diferentes estudios que avalan la eficacia de ADV en pacientes HBeAg positivo previamente no tratados. En ellos se observó un descenso significativo de la necroinflamación y de la fibrosis en el grupo tratado en comparación con el grupo placebo. También se produjo un descenso significativo en los valores de ADN-VHB y en las cifras de ALT, y se consiguió la pérdida del HBeAg en un 24% en los pacientes tratados durante 48 semanas<sup>24</sup>. La pérdida del HBeAg se acompañó de aparición de anti-HBe en un 12% de los pacientes y la seroconversión se asoció a la supresión de la replicación viral y a la normalización de las cifras de transaminasas<sup>24</sup>. Al prolongar el tratamiento se observó un incremento de la respuesta (seroconversión del 29 y el 43% a los 2 y 3 años, respectivamente)<sup>25</sup>.

También se ha demostrado su eficacia en pacientes HBeAg negativo<sup>26-28</sup>. Al prolongar el tratamiento a 144 semanas se obtiene una mayor respuesta, consiguiéndose un ADN-VHB indetectable (< 1.000 copias/ml) en el 79% de los casos<sup>27</sup>.

Los porcentajes de seroconversión del HBeAg y de ADN-VHB no detectable son menores durante el tratamiento con ADV que con LAM, y la respuesta bioquímica e histológica es similar<sup>29</sup>. La principal ventaja que presenta el ADV frente a LAM es su menor tasa de aparición de resistencias, lo que permite un incremento progresivo en la respuesta en el tratamiento a largo plazo. Se ha descrito la aparición de resistencias (mutaciones N236T y A181V/T) en el 3, 11, 18 y 29% a los 2, 3, 4 y 5 años de tratamiento, respectivamente<sup>28</sup>. La mayoría de resistencias descritas son sensibles a LAM. En cambio, si en los pacientes resistentes a LAM se añade ADV no aparecen resistencias a ADV.

#### ENTECAVIR

Es un nucleósido análogo de la 2'-deoxiguanosina que en el interior celular presenta conversión rápida a su forma activa 5'-trifosfato. El metabolito activo inhibe la replicación del VHB de forma dependiente de la dosis, compitiendo con el dGTP para su incorporación dentro de la cadena del ADN en los 3 pasos que constituyen el proceso de replicación viral. Se administra por vía oral y su principal vía de excreción es la renal, por lo que se recomienda el ajuste de dosis en los casos en que el aclaramiento de creatinina sea inferior a 50 ml/min. Su tolerabilidad es buena, ya que sus efectos secundarios suelen ser leves o moderados, con una incidencia de aparición similar a la encontrada con placebo o LAM.

En los estudios en fase II se observó que ETV lograba una mayor supresión del ADN viral al final del tratamiento con respecto al placebo y, en los pacientes que recibían dosis de 0,5-1 mg/día se apreció un retorno más lento a los valores basales de ADN viral que los que recibían dosis menores del fármaco, sin efectos secundarios significativos<sup>30</sup>. Frente a LAM, la administración de ETV consiguió mayor supresión de la replicación viral, aunque sin

diferencias significativas con respecto a la tasa de seroconversión o de normalización de las cifras de transaminasas<sup>31</sup>. En los estudios que incluyeron pacientes que habían desarrollado resistencias o eran refractarios a LAM, ETV fue más eficaz que LAM en términos de supresión de la replicación viral<sup>32</sup>. Basándose en los resultados de estos estudios, se decidió que la dosis de ETV más adecuada para el tratamiento de pacientes sin tratamiento previo con LAM sería de 0,5 mg/día, reservando la dosis de 1 mg/día para los pacientes con falta de respuesta al tratamiento con LAM (con o sin desarrollo de resistencias YMDD documentadas).

En los estudios en fase III, ETV ha demostrado su superioridad con respecto a LAM en los pacientes infectados de forma crónica por el VHB, tanto HBeAg positivo como negativo<sup>33,34</sup>. En el estudio de Chang et al<sup>33</sup>, 715 pacientes HBeAg positivo fueron distribuidos al azar para recibir tratamiento durante 48 semanas con 0,5 mg/día de ETV o 100 mg/día de LAM. Al final del tratamiento en grupo tratado con ETV presentó mayores tasas de respuesta histológica (el 72 frente al 62%), supresión viral (el 67 frente al 36%) y de normalización de las transaminasas (el 68 frente al 60%), aunque sin diferencias respecto a la seroconversión del HBeAg (el 21 frente al 18%). En los pacientes en los que se consiguió la supresión viral pero seguían siendo HBeAg positivo, la prolongación del tratamiento hasta completar 2 años produjo la seroconversión en el 11% de los pacientes del grupo ETV y en el 13% del grupo LAM, y el ADN-VHB no fue detectable en el 81 y el 39% de los casos, respectivamente.

En el estudio de Lai et al<sup>34</sup>, 648 pacientes HBeAg negativo fueron distribuidos al azar para recibir tratamiento durante 48 semanas con 0,5 mg/día de ETV o 100 mg/día de LAM. Al final del tratamiento se observó en el grupo ETV mayores tasas de respuesta histológica (el 70 frente al 61%), viral (el 90 frente al 72%) y bioquímica (el 78 frente al 71%). Además, ETV (1 mg/día) es eficaz en pacientes resistentes o refractarios a LAM<sup>35</sup>.

En pacientes previamente no tratados la aparición de resistencias a ETV es muy baja (menor del 1% tras 3 años de tratamiento)<sup>36</sup>. Sin embargo, en pacientes con resistencia previa a LAM la incidencia de resistencias llega al 39% a los 4 años<sup>37</sup>.

### TELBIVUDINA

Telbivudina (LdT) ( $\beta$ -L-2'-deoxitimidina) es un análogo nucleósido sintético con actividad potente y específica frente a la ADN-VHB polimerasa, sin acción apreciable frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y otros virus. Se administra por vía oral en una dosis de 600 mg/día como profármaco. En el espacio intracelular se convierte en trifosfato, que actúa preferentemente inhibiendo la síntesis de la hebra positiva del ADN-VHB. Es bien tolerado y su perfil de efectos adversos es similar al de LAM.

En el estudio GLOBE en fase III, doble ciego y aleatorizado<sup>38</sup>, se evaluó el tratamiento durante 2 años de la hepa-

titis B crónica (HBeAg positivo y HBeAg negativo) con 600 mg/día de LdT frente a 100 mg/día de LAM. En los pacientes HBeAg positivo la administración de LdT, en comparación con LAM, se acompañó de un porcentaje mayor de ADN-VHB indetectable (el 54 frente al 38%) y de normalización de la ALT (el 67 frente al 61%), sin diferencias respecto a la pérdida del HBeAg (el 34 frente al 29%). En los pacientes HBeAg negativo el porcentaje de supresión viral (el 79 frente al 53%) y de normalización de las transaminasas (el 75 frente al 67%) a los 2 años de tratamiento fueron también superiores en el grupo LdT. Una observación interesante del estudio GLOBE fue el valor predictivo del ADN-VHB a las 24 semanas de tratamiento. En efecto, en el 90% de los pacientes en que el ADN-VHB fue indetectable en la semana 24 de tratamiento, el ADN-VHB siguió indetectable en la semana 52 y menos del 1% desarrolló resistencia a LdT<sup>39</sup>. El desarrollo de resistencias a LdT a los 2 años de tratamiento es del 22% en los pacientes HBeAg positivo y del 9% en los HBeAg negativo.

Recientemente se ha comparado la eficacia de LdT frente a ADV en 135 pacientes con hepatitis B crónica HBeAg positivo previamente no tratados<sup>40</sup>. Los pacientes fueron distribuidos al azar para recibir durante 52 semanas tratamiento con LdT (grupo A), ADV (grupo B) o ADV las primeras 24 semanas, y LdT durante las restantes 28 semanas (grupo C). La reducción del ADN-VHB en la semana 24 de tratamiento fue mayor en el grupo A que en los grupos B y C agrupados ( $-6,3$  frente a  $-4,97 \log_{10}$  copias/ml), y también fue superior el porcentaje de pacientes con ADN-VHB indetectable (el 39 frente al 12%). Las tasas de ADN-VHB indetectable en la semana 52 fueron del 58% en el grupo LdT, del 39% en el grupo ADV y del 54% en el grupo en el que la LdT sustituyó a ADV en la semana 24.

### CANDIDATOS A TRATAMIENTO

Recientemente, se ha publicado el primer documento de consenso de la Asociación Española para el Estudio del Hígado sobre la hepatitis B y C<sup>41</sup> que, dada la rápida progresión en el arsenal terapéutico, ya requeriría una revisión de los aspectos del tratamiento antiviral. Las recomendaciones de tratamiento de la hepatitis B crónica se han actualizado tanto por la Asociación Americana de Gastroenterología<sup>10</sup> como por la Asociación Americana para el Estudio del Hígado<sup>9</sup>.

Para tratar a los pacientes HBeAg positivo hay que tener en cuenta el valor de ADN-VHB. Si es inferior a 20.000 U/ml, no es necesario el tratamiento, y se debe realizar un seguimiento cada 6-12 meses. Si el ADN-VHB es superior a 20.000 U/ml y la ALT es alta, el paciente cumple los criterios para recibir tratamiento. En cambio, si la ALT es normal, se recomienda un seguimiento cada 3-12 meses. Si el paciente es mayor ( $> 35$ -40 años) se podría considerar una biopsia hepática, ya que tiene más probabilidades de presentar una enfermedad significativa.

En los pacientes HBeAg negativo, el umbral de ADN-VHB para que no se requiera tratamiento es más bajo



TABLA I. Eficacia antiviral de los diferentes tratamientos para la hepatitis B crónica

Tratamiento	ADN negativo por PCR al año		Descenso medio del ADN al año (log <sub>10</sub> copias/ml)		Seroconversión HBeAg (%)
	HBeAg positivo	HBeAg negativo	HBeAg positivo	HBeAg negativo	
Interferón pegilado alfa-2a	25	63	-4,5	-4,1	32
Lamivudina	36	72	-5,4	-4,5	19
Adefovir	21	51	-3,6	-3,7	21
Entecavir	67	90	-6,9	-5,0	21
Telbivudina	60	88	-6,5	-5,2	22

ADN: ácido desoxirribonucleico; HBeAg: antígeno e de la hepatitis B; PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

(2.000 U/ml). En tal caso, sólo se requeriría un seguimiento cada 6-12 meses. Si se supera dicho umbral y la ALT es alta, está indicado el tratamiento. Si la ALT es normal o poco elevada, pero el ADN-VHB es superior a 2.000 U/ml, debería efectuarse una biopsia hepática e iniciar tratamiento si hay una afectación significativa.

En la cirrosis compensada, tanto HBeAg positivo como negativo, el tratamiento está indicado si el ADN-VHB es superior a 2.000 U/ml, independientemente del valor de la ALT, así como cuando la ALT es alta y el ADN-VHB es inferior a 2.000 U/ml. Por último, los pacientes con cirrosis descompensada deberían incluirse en lista de trasplante e iniciar tratamiento, independientemente de los valores de ADN-VHB.

## ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

En el proceso de selección del fármaco empleado como primera opción en el tratamiento de la hepatitis B crónica es importante tener en cuenta las ventajas y desventajas de cada fármaco. Ha de valorarse, por una parte, la eficacia antiviral del fármaco (tabla I), su seguridad, la incidencia de resistencias –en general menor cuanto mayor es la potencia antiviral– (tabla II), la vía de administración y el coste. Por otra parte, se han de tener en cuenta las características virales, el valor de la ALT y el grado de afectación hepática del paciente. La genotipificación del

VHB puede ser útil si se considera la opción de tratar con IFN-PEG alfa-2a, ya que es mucho más eficaz en los pacientes infectados por el genotipo A.

Según las recomendaciones de los consensos más recientes<sup>9,10,42</sup>, las opciones iniciales preferidas para el tratamiento de la hepatitis B crónica son ADV, ETV y IFN-PEG. LdT puede también considerarse una primera opción terapéutica, especialmente si el ADN-VH es indetectable a las 24 semanas de tratamiento, lo que predice un desarrollo de resistencias muy bajo al cabo de 1-2 años de tratamiento, así como que el ADN-VHB sea indetectable en la mayoría de casos. IFN alfa-2b ha sido desplazado por IFN-PEG. LAM no se considera una primera opción terapéutica válida, dada sus altas tasas de resistencia (el 65-70% al cabo de 4-5 años de tratamiento). En la actualidad el tratamiento combinado con análogos de nucleós(t)idos suele emplearse en los pacientes con cirrosis, con coinfección por el VHB y el VIH y en pacientes sometidos a trasplante por el VHB.

## SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES DURANTE EL TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ORALES

Un grupo internacional de hepatólogos y virólogos expertos efectuó una reunión de trabajo para revisar el manejo de los pacientes con hepatitis B crónica tratados con nucleós(t)idos orales, y aconsejaron, en lo que denominaron *roadmap* (hoja de ruta), el seguimiento de los valores de

TABLA II. Tasas de resistencia de los diferentes tratamientos para la hepatitis B crónica

Fármaco	Tasas de resistencia al fármaco
Lamivudina	Aproximadamente un 20% al año
Adefovir	70-74% a los 5 años
	Pacientes no tratados previamente con nucleós(t)idos
	0% al año en HBeAg positivo
	30% a los 5 años en HBeAg negativo
	Pacientes con resistencia a lamivudina
	Aproximadamente un 20% a los 2 años del cambio a adefovir
	0% a los 4 años en los pacientes con lamivudina y adefovir
Entecavir	Pacientes no tratados previamente con nucleós(t)idos
	< 1% a los 4 años
	Pacientes con resistencia a lamivudina
	6% al año
	39% a los 4 años
Telbivudina	5% al año
	22% en pacientes HBeAg positivo y 9% en HBeAg negativo a los 2 años

HBeAg: antígeno e de la hepatitis B.

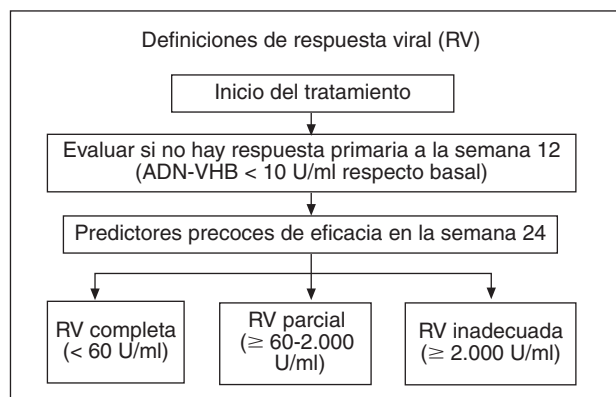


Fig. 1. Seguimiento de los valores de ADN-VHB para poder identificar la evolución del tratamiento en los pacientes tratados con antivirales orales<sup>41</sup>. Ver texto para las actuaciones que deberían seguirse en cada circunstancia. ADN: ácido desoxirribonucleico; VHB: virus de la hepatitis B.

ADN-VHB para poder identificar la evolución del tratamiento<sup>41</sup>. Según dicho concepto (fig. 1), la primera determinación debería efectuarse en la semana 12 de tratamiento para evaluar si el paciente presenta un fracaso primario, definido como la incapacidad de reducir los valores de ADN-VHB en uno o más logaritmos respecto al valor basal. El fracaso primario es muy infrecuente, a menos que el cumplimiento terapéutico del paciente sea incorrecto. Si ello no es así, se debería añadir un fármaco con mayor potencia antiviral que el inicial.

El siguiente punto de seguimiento del ADN-VHB se efectúa en la semana 24 del tratamiento. Esta determinación se considera esencial en el manejo tanto de la hepatitis B crónica HBeAg positivo como negativo, y permite saber si el paciente presenta una respuesta viral completa, parcial o inadecuada. La respuesta viral completa se define cuando el ADN-VHB no es detectable con métodos estándares de reacción en cadena de la polimerasa (es decir,  $< 60$  U/ml o  $< 300$  copias/ml). En estos casos se debe seguir el tratamiento con el mismo fármaco y repetir las determinaciones de ADN-VHB cada 6 meses.

La respuesta viral parcial se define cuando la carga viral se reduce hasta  $60$  y  $2.000$  U/ml ( $< 4 \log_{10}$  copias/ml). En pacientes con esta respuesta, tratados con un fármaco con barrera genética baja para la resistencia (como LAM), se añadirá un segundo fármaco sin resistencia cruzada (como ADV) para evitar el desarrollo de resistencia y recidiva viral. Si el paciente estaba tomando un fármaco con barrera genética alta, puede seguir con el mismo fármaco, pero el seguimiento deberá realizarse cada 3 meses y no más allá de 48 semanas, para comprobar si finalmente alcanza la respuesta virológica completa. Si el paciente sigue tratamiento con un fármaco con barrera genética alta pero efecto antiviral retrasado (como ADV), se actuará de manera similar. Si se alcanza la respuesta completa a las 48 semanas, se puede continuar el tratamiento, pero si la respuesta continúa siendo inadecuada en ese control, hay que cambiarlo y añadir un fármaco más potente.

Por último, la respuesta viral inadecuada se define cuando la carga viral en la semana 24 es  $\geq 2.000$  U/ml. En estos casos se añadirá un segundo fármaco más eficaz y que no tenga resistencia cruzada y el seguimiento se efectuará cada 3 meses. Si con la nueva terapia se consigue una respuesta completa, el seguimiento se puede efectuar cada 3-6 meses, según el criterio del médico. En los pacientes con enfermedad avanzada el seguimiento se realizará cada 3 meses, independientemente de la respuesta viral.

## BIBLIOGRAFÍA

- Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1993;119:312-23.
- Craxi A, Di Bona D, Camma C. Interferon alpha for HBeAg positive chronic hepatitis B: systematic review. *J Hepatol.* 2003; 39 Suppl 1:99-105.
- Van Zonneveld M, Honkoop P, Hansen BE, Niesters HG, Murad SD, De Man RA, et al. Long-term follow-up of alpha-interferon treatment of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2004;39:804-10.
- Lamperico P, Del Ninno E, Manzin A, Donato MF, Rumi MG, Lunghi G, et al. A randomized, controlled trial of a 24-month course of interferon alpha-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.
- Cooksley WGE, Piratvisuth T, Lee S-D, Mahachai V, Chao YC, Tanwandee T, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kD): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat.* 2003;10:298-305.
- Lau GKK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon alpha-2a, lamivudine and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2005;352:2682-95.
- Hui AY, Chan HLY, Cheng AYK, Cooksley G, Sung JY. Systematic review: treatment of chronic hepatitis B virus infection by pegylated interferon. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22:519-28.
- Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin F, et al. Peginterferon alpha-2a, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2004;351:1206-17.
- Lok A, McMahon J. AASLD Practice Guidelines. Chronic Hepatitis B. *Hepatology.* 2007;45:507-639.
- Keefe EB, Dietrich DT, Han SB, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:936-62.
- Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Gooldman Z, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med.* 1999;341:1256-63.
- Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DJ, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med.* 1998;339: 61-8.
- Liaw YF, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DL, Ng KY, et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *Gastroenterology.* 2000;119:172-80.
- Leung NW, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology.* 2001;33:1527-32.
- Chang TT, Lai CL, Chien RN, Guan R, Lim SG, Lee CM, et al. Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19: 1276-82.
- Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2003;125:1714-22.
- 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 (pre-core mutant) chronic hepatitis B. Lamivudine Precore Mutant Study Group. *Hepatology.* 1999;29:889-6.
- Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papaioannou C. 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 T, Miglietta A, Guastadisegni A, Pastore G. 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, De Castro EC, Rodríguez-Frias F, Sánchez-Ávila F, et al. Two years of lamivudine therapy in anti-HBe positive patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat.* 2001;8:270-8.
- Di Marco V, Marzano A, Lampertico P, Andreone P, Santantonio T, Almasio PL, 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, Barbon V, Abate ML, Olivero 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.
- Liaw YF, Sung JY, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with Chronic Hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med.* 2004;351:1521-31.

24. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2003; 348: 808-16.
25. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Sievert W, Tong M, Arterburn S, et al. Increasing serologic, virologic and biochemical response over time to adefovir dipivoxil (ADV) 10 mg in HBeAg+ chronic hepatitis B (CHB) patients. *J Hepatol*. 2005;42 Suppl 2:31.
26. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2003;348:800-7.
27. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2005;352:2673-81.
28. Hadziyannis SJ, 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.
29. Hoofnagle JH, Doo E, Jake Liang T, Fleischer R, Lok A. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology*. 2007;45:1056-75.
30. De Man RA, Wolters LMM, Nevens F, Chua D, Sherman M, Lai CL, et al. Safety and efficacy of oral entecavir given for 28 days in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2001;34:578-82.
31. Lai CL, Rosmawatti M, Lao J, Vierberghe HV, Anderson FH, Thomas N, et al. Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology*. 2002;123:1831-8.
32. Chang TT, Gish RG, Hadziyannis SJ, Cianciara J, Rizzetto M, Schiff ER, et al. A dose-ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients. *Gastroenterology*. 2005;129:1198-209.
33. Chang TT, Gish RG, De Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006;354:1001-10.
34. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006;354: 1011-20.
35. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw YF, Cianciara J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2006; 130:2039-49.
36. Chang TT, Chao YZ, Kaymakoglu S, Cheinquer H, Pessoa M, Gish R, et al. Entecavir maintained virologic suppression through 3 years of treatment in antiviral-naïve patients HBeAg-positive patients (ETV 022/901). *Hepatology*. 2006;44 Suppl 1:229A(109).
37. Colonno RJ, Rose RE, Pokornowski K, et al. Assessment at three years shows high barrier to resistance is maintained in entecavir-treated nucleoside naïve patients while resistance emergence increases over time in lamivudine-refractory patients. *Hepatology*. 2006;44 Suppl 1:229A.
38. Lai CL, Gane E, Chao-Wei H, Thongsawat S, Wang Y, Chen Y, et al. Two-year results from the Globe Trial in patients with hepatitis B: Greater clinical and antiviral efficacy for telbivudine (LdT) vs. lamivudine. *Hepatology*. 2006;44 Suppl:222A.
39. Zeuzem S, Lai CL, Gane E, et al. Optimal virologic and clinical efficacy at one year is associated with maximal early HBV suppression in nucleoside-treated hepatitis B patients. *J Hepatol*. 2006;44 Suppl 2:24.
40. Chan HLY, Heathcote EJ, Marcellin P, Lai CL, Cho M, Moon YM, et al. Treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis with telbivudine or adefovir: a randomized trial. *Ann Intern Med*. En prensa 2008.
41. Documento de Consenso de la AEEH sobre el tratamiento de las infecciones por los virus de las hepatitis B y C. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;29 Suppl 2:216-30.
42. Keeffe EB, Zeuzem S, Koff RS, Dieterich DT, Esteban R, Gane EJ, et al. Report of an International Workshop: Roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;8: 890-7.