

Resistencias farmacológicas en la hepatitis B crónica

BLANCA FIGUERUELA LÓPEZ Y EMILIO SUÁREZ GARCÍA

Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas. Hospital Universitario de Valme. Sevilla. España.

El objetivo del tratamiento de la hepatitis B crónica (HBC) es eliminar la infección viral para evitar la progresión de la enfermedad, pero la pérdida del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) se produce en menos del 10% de los pacientes con los tratamientos actuales. Se ha demostrado que la supresión de la carga viral reduce la progresión de la enfermedad^{1,2}, por lo que el objetivo del tratamiento debe ser conseguir la supresión de la replicación viral lo más intensa y sostenida posible, alcanzando valores de ácido desoxirribonucleico del virus de la hepatitis B (ADN-VHB) no detectables por las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (10-60 U/ml).

En España hay 7 fármacos aprobados para el tratamiento de la HBC: el interferón alfa, desplazado por el interferón pegilado (PEG-IFN) alfa-2a por su mejor posología, y los análogos de nucleósidos/nucleótidos (AN): lamivudina, adefovir dipivoxil, entecavir, telbivudina y tenofovir disoproxil fumarato. En los pacientes con el antígeno e de la hepatitis B (HBeAg) positivo, el tratamiento tiene una duración limitada hasta conseguir la seroconversión a anti-HBe. En los pacientes HBeAg negativo

y en aquéllos HBeAg positivo en los que no se consigue la seroconversión, el tratamiento es continuo, ya que su suspensión origina recidiva virológica.

El PEG-IFN se administra durante 1 año y no genera resistencias, pero puede producir efectos secundarios. Por el contrario, los AN tienen una tolerancia excelente, pero presentan riesgo de desarrollar resistencias.

Resistencias farmacológicas

La resistencia a un fármaco antiviral se define como la susceptibilidad reducida del virus al efecto inhibitor de este fármaco, lo cual indica que el tratamiento ya no controla de forma adecuada la replicación viral. En el virus de la hepatitis B (VHB), la resistencia se produce por la mutación de un nucleótido en la secuencia de la transcriptasa inversa del gen de la polimerasa del VHB, lugar de unión de los AN, que da lugar a un cambio de aminoácido que origina resistencia al fármaco utilizado. Las mutaciones de aminoácidos asociadas a resistencia descritas con los AN se muestran en la tabla 1³.

Factores de riesgo de resistencias

El desarrollo de resistencias depende de factores virales, del fármaco y del paciente, interrelacionados entre sí⁴. La replicación viral activa es necesaria para la aparición de resistencias. Un axioma importante en el tratamiento de la HBC es que la ausencia de replicación equivale a la ausencia de resistencias. La intensidad en la supresión de la replicación viral depende de la potencia del AN. En este sentido, un fármaco con escasa potencia no ejerce presión selectiva en el virus y el riesgo de resistencias es bajo, mientras que un fármaco potente que inhibe completamente la replicación viral no origina resistencias. Sin embargo, los fármacos con actividad antiviral intermedia, que no suprimen por completo la replicación viral, tienen el mayor riesgo de resistencias. Los pacientes con un nivel basal elevado de ADN-VHB requieren más tiempo de tratamiento para conseguir cargas virales indetectables y, por tanto, en ellos el riesgo de resistencias se incrementa.

La barrera genética a la resistencia se define como el grado de dificultad requerido para afectar la actividad antiviral del fármaco y depende fundamentalmente del número de mutaciones necesarias para que se produzca la resistencia. Para lamivudina, telbivudina y adefovir, basta una sola mutación (baja barrera genética), mientras que entecavir necesita una o 2 mutaciones de resistencia

Puntos clave

- El tratamiento continuo de la hepatitis B crónica con análogos de nucleósidos/nucleótidos presenta riesgo de desarrollo de resistencias.
- El desarrollo de resistencias tiene un impacto negativo en el tratamiento al aumentar la replicación viral, agravar la progresión de la enfermedad y limitar futuros tratamientos.
- Se deben evitar tratamientos innecesarios a pacientes con carga viral baja, lesión hepática leve o en fase de tolerancia inmunitaria.
- Se debe modificar el tratamiento si la respuesta virológica en 24 semanas no es completa si se utilizan análogos con baja barrera genética a la resistencia, como telbivudina.
- La supresión intensa y sostenida de la replicación viral evita las resistencias. Se recomienda utilizar análogos potentes con alta barrera genética a la resistencia, como entecavir y tenofovir.

a lamivudina, más al menos una asociada a entecavir (alta barrera genética). Se dispone de información limitada para tenofovir.

La duración del tratamiento con AN aumenta el riesgo de resistencias

Un mal cumplimiento del tratamiento por el paciente y alteraciones en la farmacocinética pueden causar valores subóptimos del fármaco, incapaces de suprimir la carga viral. La inmunodepresión favorece la aparición de resistencias al aumentar la replicación viral. Finalmente, el tratamiento previo con AN, si ha seleccionado mutaciones, aumenta el desarrollo de resistencias a otros AN⁵.

Incidencia de resistencias

En la tabla 2 se muestra la probabilidad acumulativa de desarrollo de resistencias con los AN. El riesgo es máximo con lamivudina (80% en 5 años en HBeAg positivo); es intermedio con telbivudina (25% en HBeAg positivo y 11% en HBeAg negativo en 2 años); menor con adefovir (29% en HBeAg negativo en 5 años), y mínimo con entecavir (1,2% en 5 años) y tenofovir (0%, pero sólo en 72 semanas)⁶⁻¹¹.

Impacto clínico de resistencias

El desarrollo de resistencias tiene un impacto negativo en el tratamiento de la HBC. Puede dar lugar a un *breakthrough* viral, definido por un aumento de la carga viral $\geq 1 \log_{10}$ sobre el valor inferior alcanzado, que puede ir seguido de un rebote virológico o aumento de la carga viral por encima del valor basal. La consecuencia de este aumento en la carga viral es un *breakthrough* bioquímico o elevación de alanina-aminotransferasa (ALT) tras su normalización, y en ocasiones un brote de hepatitis y raramente descompensación de la enfermedad hepática¹². Un estudio realizado en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis tratados con lamivudina demostró que la progresión de la enfermedad a los 3 años fue mayor en los pacientes que habían desarrollado resistencias, que en los que no lo habían hecho¹³.

Las mutaciones pueden archivarse en ADN circular covalente cerrado del hepatocito y limitar futuras opciones terapéuticas. En pacientes con resistencia a lamivudina, el riesgo de resistencias aumenta tras monoterapia con entecavir (51% en 5 años)⁸ o adefovir (38% en 2 años)¹⁴. El tratamiento secuencial con AN puede originar la selección de mutaciones resistentes a múltiples fármacos, refractarias a tratamiento combinado. Por ello, en el tratamiento de los pacientes con resistencia a un AN se recomienda el tratamiento combinado, lo que ocasiona un coste mayor. Por último, se pueden producir infecciones de novo por VHB con mutaciones resistentes a AN⁴.

Por ello, el nuevo paradigma del tratamiento de la HBC en la era actual debe ser la profilaxis de las resistencias farmacológicas.

Tabla 1. Mutaciones de aminoácidos asociadas a resistencia

Análogos nucleósidos/nucleótidos	Mutaciones primarias	Mutaciones secundarias
Lamivudina	A181T, M204V/I/S	L80V/I, V173L, L180M
Adefovir dipivoxil	A181T/V, I233V, N236T	V84M/S85A, V214A/Q215S
Telbivudina	M204I	
Entecavir	I169T, S184S/A/I/L/F/G S202G/I M250V*	
Tenofovir disoproxil fumarato	¿A194T?	

*Más una o 2 mutaciones de resistencia a lamivudina.

Profilaxis de las resistencias farmacológicas

En pacientes con HBC, la profilaxis más eficaz es un uso juicioso de los AN, con lo que se evitan tratamientos innecesarios. No se debe tratar a pacientes con ADN-VHB < 2.000 U/ml (salvo si tienen cirrosis), con lesión hepática leve o en fase de tolerancia inmunitaria (HBeAg positivo, carga viral alta y ALT normal), sobre todo si tienen menos de 30 años¹².

Es muy importante educar al paciente sobre la necesidad de un buen cumplimiento del tratamiento. Se debe utilizar un laboratorio fiable para controlar la carga viral usando la misma técnica de PCR durante el tratamiento.

Hay 3 estrategias de tratamiento para evitar el desarrollo de resistencias.

Tratamiento combinado

El tratamiento combinado en HBC no ha demostrado una supresión mayor de la replicación viral. En un estudio, los pacientes HBeAg positivo tratados con lamivudina y adefovir tenían valores de ADN-VHB y tasas de seroconversión similares a los tratados con lamivudina. Aunque la tasa de resistencia a lamivudina fue menor en el grupo de tratamiento combinado a los 2 años (el 15 frente al 43%)¹⁵, la cifra es todavía muy elevada, sobre todo en el momento actual en el que se dispone de AN con alta barrera genética a la resistencia, como entecavir y tenofovir. Este resultado sugiere reconsiderar la indicación de la asociación lamivudina y adefovir en pacientes con cirrosis descompensada, aceptada en todas las guías de consenso.

Tabla 2. Probabilidad acumulativa de desarrollo de resistencias

Análogo de nucleósidos/nucleótidos	Probabilidad de resistencias (%)				
	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Lamivudina HBeAg positivo	16	36	56	75	80
Adefovir HBeAg negativo	0	3	11	18	29
Telbivudina HBeAg positivo	5	25			
Telbivudina HBeAg negativo	2	11			
Entecavir HBeAg positivo/negativo	0,2	0,5	1,2	1,2	1,2
Tenofovir HBeAg positivo	0				
Tenofovir HBeAg negativo	0				

HBeAg: antígeno e de la hepatitis B.

El tratamiento combinado aumenta el coste y los posibles efectos adversos. Son necesarios estudios de combinación de AN con alta barrera genética a la resistencia y sin resistencias cruzadas, como entecavir y tenofovir.

Modificar tratamiento en respuesta subóptima

La supresión temprana de la replicación viral predice el desarrollo de resistencias.

Con lamivudina, las resistencias a los 30 meses fueron del 63% en pacientes con ADN-VHB a las 24 semanas > 1.000 copias/ml y del 21% en aquéllos con valores ≤ 1.000 copias/ml¹⁶. En el estudio de telbivudina frente a lamivudina, en los pacientes que a las 24 semanas alcanzaban valores de ADN-VHB < 300 copias/ml, el riesgo de resistencias a los 2 años era bajo con ambos fármacos, tanto en HBeAg positivo, como negativo. En el subgrupo de pacientes con carga viral baja ($< 9 \log_{10}$ copias/ml en HBeAg positivo y $< 7 \log_{10}$ copias/ml en HBeAg negativo), tratados con telbivudina, sólo el 2% desarrolló resistencias⁹. Con adefovir, las tasas de resistencia a 3 y 4 años fueron del 4 y el 6%, respectivamente, en los pacientes que a las 48 semanas de tratamiento alcanzaban valores de ADN-VHB < 1.000 copias/ml^{7,17}.

Estos datos han dado lugar a una hoja de ruta que propone modificar el tratamiento antes de la aparición de resistencias. A las 12 semanas, si el descenso del ADN-VHB es $< 1 \log_{10}$ U/ml (fallo de tratamiento primario), tras comprobar que el cumplimiento es adecuado, se debe cambiar o añadir un AN más potente. A las 24 semanas, si los valores de ADN-VHB se hallan entre 60 y 2.000 U/ml (respuesta parcial), si se está utilizando un fármaco con baja barrera genética, como lamivudina o telbivudina, se debe añadir un AN sin resistencia cruzada; si el fármaco es de potencia baja, como adefovir, se debe continuar hasta las 48 semanas y añadir un AN más potente sin resistencia cruzada, si en ese momento la respuesta no es completa; y si el fármaco utilizado es de alta barrera genética, como entecavir o tenofovir, se puede continuar con el mismo tratamiento más allá de las 48 semanas. Finalmente, si el ADN-VHB es > 2.000 U/ml en la semana 24 (respuesta inadecuada), se debe añadir un AN más potente¹⁸. No obstante, la hoja de ruta no se ha validado de forma prospectiva y sus decisiones no se basan en la evidencia. Esta estrategia permite utilizar AN con baja barrera genética a la resistencia como telbivudina en pacientes con carga viral baja.

Utilizar fármacos con alta barrera genética a la resistencia

Entecavir y tenofovir son fármacos potentes, que consiguen valores indetectables de ADN-VHB tras 1 año de tratamiento en el 67 y el 76% de los pacientes HBeAg positivo y en el 90 y el 93% de los HBeAg negativo^{10,11,19,20}. Con entecavir, la respuesta aumenta a los 2 años al 80% en HBeAg positivo y al 94% en HBeAg negativo, mientras que con tenofovir se dispone de resultados sólo a 72 semanas, manteniéndose la respuesta²¹⁻²⁴. Entecavir es el AN con una probabilidad menor de resistencias a 5 años (1,2%). Tenofovir no ha mostrado resistencias después de 72 semanas de tratamiento. Por tanto, estos son los fármacos ideales para iniciar el tratamiento, sobre todo en pacientes con carga viral elevada o en aquéllos en los que el desarrollo de resistencias suponga un riesgo de descompensación de la enfermedad hepática, como son los pacientes con cirrosis.

Bibliografía

 www.ghcontinuada.com
Encontrará enlaces a los
resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

- 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.
- Papatheodoridis GV, Dimou E, Dimakopoulos K, Manolakopoulos S, Rapti I, Kitis G, et al. Outcome of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analog therapy starting with lamivudine. *Hepatology*. 2005;42:121-9.
- Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghany MG, Pawlotsky JM, et al. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology*. 2007;46:254-65.
- Zoulim F, Buti M, Lok AS. Antiviral-resistant hepatitis B virus: can we prevent this monster from growing? *J Viral Hepat*. 2007;14(Suppl 1):29-36.
- Locarnini S, Hatzakis A, Heathcote EJ, Keefe EB, Liang J, Mutimer D, et al. Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther*. 2004;9:679-93.
- Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2003;125:1714-22.
- 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 for up to 5 years. *Gastroenterology*. 2006;131:1743-51.
- Tenney DJ, Pokornowski KA, Rose RE, Baldick CJ, Eggers BJ, Fang J, et al. Entecavir at five years shows long-term maintenance of high genetic barrier to hepatitis B virus resistance. *Hepatology Int*. 2008;2:A88-9.
- Zeuzem S, Buti M, Gane EJ, Liaw YF, Di Bisceglie AM, Heathcote EJ, et al. Baseline parameters predict both early virologic response and longer term outcomes for telbivudine-treated patients with chronic hepatitis B (The GLOBE Study). *Hepatology*. 2007;46(Suppl 1):681A.
- Marcellin P, Buti M, Krastev Z, Germanidis G, Kaita K, Kotzev I, et al. A randomized, double-blind, comparison of tenofovir DF (TDF) versus adefovir dipivoxil (ADV) for the treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B (CHB): Study GS-US-174-0102. *Hepatology*. 2007;46(Suppl 1):290-1A.
- Heathcote EJ, Gane E, DeMan R, Lee S, Fliaikar R, Manns MP, et al. A randomized, double-blind, comparison of tenofovir DF (TDF) versus adefovir dipivoxil (ADF) for the treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B (CHB): Study GS-US-174-0103. *Hepatology*. 2007;46(Suppl 1):231A.
- Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45:507-39.
- 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.
- Chen CH, Wang JH, Lee CM, Hung CH, Hu TH, Wang JC, et al. Virological response and incidence of adefovir resistance in lamivudine-resistant patients treated with adefovir dipivoxil. *Antiviral Ther*. 2006;11:771-8.
- Sung JY, Lai JY, Zeuzem S, Chow WC, Heathcote EJ, Perrillo R, et al. Lamivudine compared with lamivudine and adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2008;48:728-35.
- Yuen MF, Sablon E, Hui CK, Yuan HJ, Decraemer H, Lai CL. Factors associated with hepatitis B DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology*. 2001;34:785-91.
- Locarnini S, Qi X, Arterburn S, Snow A, Brosgart CL, Currie 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;42:17.
- Keefe EB, Zeuzem S, Koff RS, Dieterich DT, Esteban-Mur 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;5:890-7.
- 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.
- 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.
- Gish RG, Lok AS, Chang TT, De Man RA, Gadano A, Sollano J, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2007;133:1437-44.
- Shouval D, Akarca US, Hatzis G, Kitis G, Lai CL, Cheinquer H, et al. Continued virologic and biochemical improvement through 96 weeks of entecavir treatment in HBeAg (-) chronic hepatitis B patients (study ETV-027). *J Hepatol*. 2006;44(Suppl 2):S21.
- Marcellin P, Jacobson I, Habersetzer F, Senturk H, Andreone P, Moyes C, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for the treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B: week 72 TDF data and week 24 adefovir dipivoxil switch data (Study 102). *J Hepatol*. 2008;48(Suppl 2):S26.
- Heathcote J, George J, Gordon S, Bronowicki JP, Sperl J, Williams R, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B: week 72 TDF data and week 24 adefovir dipivoxil switch data (Study 103). *J Hepatol*. 2008;48(Suppl 2):S32.