

# Tratamiento de las hepatitis víricas (I). Tratamiento de la hepatitis crónica B

Armando Sánchez-Quijano y Eduardo Lissen

Grupo Estudio Hepatitis Vírica y SIDA. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

**Nuestro conocimiento acerca de la historia natural de la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) ha progresado de manera muy importante en los últimos 25 años. La infección se entiende ahora como la sucesión de 3 fases: inmunotolerancia, inmunoaclaramiento y estado de portador inactivo en el que pueden existir episodios de reactivación. Cada vez es mayor la evidencia de que el tratamiento antiviral puede prevenir la progresión a estadios finales de la enfermedad hepática, especialmente en los pacientes que logran una respuesta sostenida. Son cinco los fármacos que están disponibles para el tratamiento de la hepatitis crónica B. Interferón alfa (convencional o pegilado), lamivudina, adefovir y entecavir. Los cinco han demostrado ser capaces de reducir la concentración de ADN del VHB y de las transaminasas y mejorar la histología hepática, pero hasta el momento no está claro quién debe recibir tratamiento, con qué fármacos o combinación de fármacos, durante cuánto tiempo y cuáles son los objetivos que se persiguen. Mientras no dispongamos de fármacos capaces de inducir una remisión duradera en la mayoría de los pacientes tras un razonablemente corto período de tratamiento, la hepatitis crónica B deberá seguir siendo tratada más como una enfermedad hepática que como una enfermedad infecciosa.**

**Palabras clave:** VHB. Hepatitis crónica. Tratamiento de la hepatitis crónica B.

Treatment of viral hepatitis (I). Treatment of chronic hepatitis B

**In the past 25 years remarkable progress has been made in our understanding of the natural history of chronic HBV. The infection is now perceived as having three consecutive phases: immune tolerance, immune clearance, and inactive carrier status, with possible reactivation episodes. Accumulating evidence indicates that antiviral therapy can prevent progression of HBV-related liver disease, particularly among patients with sustained response. Five agents are now approved for therapy of chronic hepatitis B: interferon-alpha (standard and pegylated), lamivudine, adefovir and entecavir. All five drugs are**

**effective in suppressing HBV DNA levels and improving serum alanine aminotransferase levels and hepatic histology, but it is still unclear who should be treated, with which agent (or combination of agents), for how long, and what endpoints measure the success or failure of treatment. Until a drug therapy results in lasting virological remission in most patients after a reasonably short period of treatment, individualized treatment decisions will remain key to maximizing efficacy, and chronic HBV infection will continue to be treated as a liver disease rather than as an infectious disease.**

**Key words:** HBV. Chronic hepatitis. Treatment of chronic hepatitis B.

## Aspectos epidemiológicos

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) una de las 10 primeras causas de muerte en el mundo. Se estima que un tercio de la población mundial ha sido infectada por este virus y que alrededor de 400 millones de personas padecen una infección crónica por él<sup>1</sup>. En el mundo, la infección por este virus es responsable de más de 500.000 muertes por cirrosis y/o hepatocarcinoma cada año. De hecho, el VHB es considerado después del tabaco como el agente carcinogénico más importante en todo el mundo.

En Asia, África Subsahariana y Oriente Medio, donde viven el 75% de los infectados, la infección se adquiere mayoritariamente por vía materno-filial. La mayoría de los niños así infectados son incapaces de aclarar la infección, por lo que la tasa de infección en los adultos de estas áreas geográficas es muy alta, y llega a afectar a entre el 7 y el 20% de la población<sup>2</sup>. De ellos, del 15 al 30% desarrollarán cirrosis hepática y hepatocarcinoma, complicaciones que limitarán significativamente sus expectativas de vida. En países occidentales, donde esta enfermedad se adquiere mayoritariamente en la adolescencia y en la edad adulta, la tasa de infección oscila entre el 0,2 y el 1% en la población. En estos países, la infección por el VHB ocasiona menos del 10% de las cirrosis hepáticas, si bien origina todavía un número nada despreciable de hepatocarcinomas. Se calcula, por ejemplo que en EE.UU. la infección por el VHB produce entre 4.000 y 5.500 muertes al año, y es responsable de un gasto económico-sanitario que puede alcanzar los 400-500 millones de dólares al año. Estas cifras justifican el enorme esfuerzo realizado en los últimos 25 años para intentar lograr que la infección crónica por el VHB sea una enfermedad prevenible y tratable. En esta revisión nos centraremos en el tratamiento de la infección por el VHB en nuestra área.

Correspondencia: Dr. A. Sánchez-Quijano.  
Departamento de Medicina Interna.  
Hospital Universitario Virgen del Rocío.  
Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla. España.  
Correo electrónico: aquiqano@cica.es

Manuscrito recibido el 21-4-2006; aceptado el 22-5-2006.

## Terminología en la infección por el VHB

La Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) elaboró, a partir de las conclusiones obtenidas en una conferencia de consenso promovida por el National Institutes of Health (NIH) unas guías de actuación en las que se fijaron las definiciones y criterios diagnósticos que deben utilizarse en la hepatitis crónica por el VHB<sup>3,4</sup>. Esta terminología (tabla 1) de la que se eliminaron términos antiguos que podían dar lugar a equívocos como el de "portador sano" del VHB, fue también la utilizada en la Conferencia Consenso de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL)<sup>5</sup> y será la que utilizemos en adelante.

## Historia natural de la infección en países occidentales

En la historia natural de la infección por el VHB se han identificado 3 fases: fase inicial de inmunotolerancia, fase de aclaramiento o fase inmunoactiva y fase final inactiva. La de inmunotolerancia se caracteriza por la existencia de alta replicación viral (ADN del VHB habitualmente por en-

cima de  $10^5$  copias/ml) acompañada de escasa o nula hepatólisis (concentraciones normales de alanino aminotransferasa [ALT]). Esta situación se observa principalmente en niños infectados al nacer o en los primeros años de vida, y en ellos persiste durante bastantes años. Por el contrario, es infrecuente o de muy breve duración en las infecciones adquiridas en la adolescencia y en la edad adulta. Por esta razón, en nuestro medio casi todos los pacientes diagnosticados se encuentran en fase de aclaramiento (en la que concentraciones elevadas del ADN del VHB coexisten con elevación de las cifras de ALT y con mayor o menor grado de daño hepático) o en fase de infección inactiva. En esta última fase de la infección, tras frenarse la replicación viral descenden los valores del ADN viral, hasta hacerse en muchos casos indetectable, se normalizan los valores de ALT y, generalmente, todo ello se acompaña de seroconversión de antígeno e del virus de la hepatitis B (HBeAg) a anti-HBe. La seroconversión a anti-HBe es frecuente (del 5 al 20% al año) y en ocasiones viene precedida de la elevación brusca de las transaminasas séricas, incluso por encima de 1.000 U/l, lo que puede erróneamente llevar a pensar al clínico en la existencia de una hepatitis aguda por VHB si desconocía la situación previa de infección crónica por VHB en el paciente. El pronóstico de los pacientes que lo-

TABLA 1. Glosario de términos clínicos en la infección por el VHB\*

<b>Definiciones</b>	
Hepatitis crónica B	Enfermedad crónica necroinflamatoria del hígado causada por infección persistente por el VHB. La hepatitis crónica B puede subdividirse en hepatitis crónica B HBeAg+ y hepatitis crónica B HBeAg-
Estado de portador crónico inactivo	Infección persistente del hígado por el VHB sin enfermedad necroinflamatoria significativa o progresiva
Hepatitis B resuelta o curada	Infección previa por el VHB sin posterior evidencia virológica, bioquímica o histológica de infección o enfermedad activa
Exacerbación aguda de la hepatitis B	Elevación intermitente de las concentraciones de transaminasas 10 veces por encima del límite superior de la normalidad o 2 veces por encima de las basales
Reactivación de la hepatitis B	Reaparición de la enfermedad necroinflamatoria hepática en una persona conocida por haber presentado una hepatitis B resuelta o que se encontraba en situación de portador crónico inactivo
Aclaramiento del HBeAg	Pérdida de la positividad del HBeAg en una persona que previamente era HBeAg+
Seroconversión HBeAg	Pérdida del HBeAg y detección de anti-HBe en una persona que era previamente HBeAg+ y anti-HBe-
Reversión HBeAg	Reaparición del HBeAg en persona que previamente era HBeAg- y anti-HBe+
<b>Criterios diagnósticos</b>	
<b>Hepatitis crónica B</b>	
HBsAg+ más de 6 meses	
Concentraciones de ADN sérico $> 10^5$ copias/ml	
Elevación persistente o intermitente de los niveles de AST/ALT	
Biopsia hepática (opcional) mostrando hepatitis crónica (actividad necroinflamatoria <i>score</i> $> 4$ )	
<b>Estado de portador crónico inactivo</b>	
HBsAg+ más de 6 meses	
HBeAg-, anti-HBe+	
Concentraciones de ADN sérico $< 10^5$ copias/ml	
Valores persistentemente normales de AST/ALT	
Ausencia en biopsia hepática (10,658 pt+10,658 pt opcional) opcional de hepatitis crónica ( <i>score</i> $< 4$ ) (opcional)	
<b>Hepatitis B resuelta</b>	
Historia previa de hepatitis aguda o crónica o positividad de anti-HBc y anti-HBs	
HBsAg-	
Concentraciones indetectables de ADN sérico (ocasionalmente pueden ser positivas con técnicas muy sensibles)	
Concentraciones normales de ALT	

\*AASLD<sup>3,4</sup>.

VHB: virus de la hepatitis B; HBeAg: antígeno e del virus de la hepatitis B; HBsAg: antígeno de superficie de la hepatitis B; AST/ALT: aspartato transaminasa/alanino aminotransferasa.

gran alcanzar la fase de infección crónica inactiva suele ser bueno aunque en gran parte va a depender de la intensidad de las lesiones hepáticas existentes en el momento de alcanzarse esta situación, que a veces se logra con mínimas lesiones hepáticas y en otras ocasiones cuando se ha establecido ya una cirrosis. La existencia de reactivaciones de la hepatitis B cuando se ha alcanzado esta situación de inactividad es posible, tanto de forma espontánea como asociadas a la instauración de tratamientos que condicionan inmunosupresión<sup>6,7</sup>.

Algunos pacientes no consiguen pasar de la fase de inmunoclearamiento y persisten con replicación viral activa y elevación de transaminasas de forma sostenida u oscilante, sufriendo un daño hepático progresivo. Esta situación puede darse tanto con positividad del HBeAg (hepatitis crónicas HBeAg positivo) como con negatividad de este marcador (hepatitis crónicas HBeAg negativo). El diferenciar entre estas formas de hepatitis tiene implicaciones clínicas y terapéuticas.

Globalmente, los pacientes con hepatitis crónica por VHB tienen una tasa anual de evolución a cirrosis del 2 al 5%. En los pacientes con HBeAg negativo la tasa puede ser mayor, del 8 al 10% al año. En su gran mayoría los pacientes que se mantienen en situación de inmunoclearamiento, o sufren una reactivación, con elevación de las concentraciones del ADN y de la ALT, permaneciendo con HBeAg negativo, presentan una mutación en la región precore del genoma del VHB que impide la síntesis de este antígeno, pero no impide la replicación viral. Esta combinación de parámetros analíticos debe hacer sospechar su existencia. Son muchos los factores que pueden influir en la velocidad de progresión a la cirrosis y al hepatocarcinoma (tabla 2). De todos ellos, el mantenimiento de valores elevados de ADN viral parece ser el más importante, y es un potente factor con valor predictivo para el desarrollo de hepatocarcinoma, independientemente de la positividad del HBeAg, de las concentraciones de transaminasas e incluso de la existencia o no de cirrosis<sup>8,9</sup>.

## Tratamiento terapéutico de los pacientes infectados por el VHB

### Evaluación inicial

La evaluación inicial de los pacientes infectados por el VHB debe ir encaminada a investigar la fase en que se encuentra la infección y la coexistencia de otras posibles enfermedades víricas (virus de la hepatitis C [VHC], virus de la hepatitis D [VHD], virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]), metabólicas, por consumo de tóxicos (principalmente etanol) o de naturaleza autoinmune, que pueden coexistir y estar contribuyendo al desarrollo de la enfermedad hepática. Debe también aprovecharse esta toma de contacto inicial para ofrecer al paciente información que le ayude a disminuir la transmisión de la infección, y debe aconsejarse el estudio de su entorno familiar más cercano. La determinación de los marcadores séricos del VHB, incluyendo concentraciones de ADN viral, de alfa-fetoproteína y la realización de una ecografía abdominal deben también realizarse de forma cotidiana. El paciente debe ser vacunado frente al virus de la hepatitis A (VHA) si no presenta anticuerpos que indiquen exposición previa a este virus, ya que se ha descrito un mayor

número de complicaciones y mayor frecuencia de hepatitis aguda por VHA de curso fulminante en pacientes con enfermedad hepática crónica subyacente<sup>10</sup>.

La decisión de realizar o no una biopsia hepática como parte del estudio de estos pacientes depende de numerosos factores. La biopsia hepática sigue siendo el método más fiable para conocer el grado de actividad necroinflamatoria y el de fibrosis hepática, aunque es una técnica molesta y no exenta de complicaciones. Para obviar su realización se viene investigando en los últimos años la fiabilidad de diversos métodos de imagen y distintos marcadores séricos desarrollados como posibles alternativas para medir el grado de fibrosis<sup>11</sup>. Adicionalmente, la disponibilidad de técnicas que con sensibilidad y reproducibilidad altas permiten medir la replicación del VHB y el desarrollo de fármacos cada vez más eficaces en el control de esta infección han ido condicionando que en la práctica cada vez sea menor el número de biopsias hepáticas realizadas en estos pacientes.

### Selección de pacientes candidatos a recibir tratamiento

En el momento actual no hay un criterio uniforme acerca de qué pacientes deben recibir tratamiento. Las guías de tratamiento de la infección crónica por el VHB, emitidas por la AASLD<sup>3,4</sup>, por la EASL<sup>5</sup> y por la Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL)<sup>12</sup>, con algunas diferencias entre ellas, basan la elección de los pacientes candidatos en la existencia de actividad de la enfermedad hepática, medida por: *a*) concentraciones elevadas de transaminasas, al menos dos veces por encima del límite superior de la normalidad, y *b*) positividad de los marcadores séricos que indican replicación viral activa del VHB (concentraciones elevadas de ADN y positividad del HBeAg). En la tabla 3 se recoge un resumen de estas recomendaciones que han sido recientemente cuestionadas por algunos grupos de expertos<sup>13</sup> basándose principalmente en 2 puntos: *a*) la observación de que muchos pacientes con concen-

TABLA 2. Factores asociados a una peor evolución de las hepatitis crónicas por VHB

#### Factores que incrementan la velocidad de progresión a cirrosis

##### Viroológicos

- Mantenimiento de la replicación viral
- Genotipo C
- HBeAg negativo (mutación precore)
- Coinfección por virus D, C y por el VIH

##### Clínicos

- Mayor edad en el momento del diagnóstico
- Sexo masculino
- Grado de fibrosis en el momento del diagnóstico
- Exacerbaciones repetidas
- Consumo de alcohol y fármacos hepatotóxicos

#### Factores que incrementan el riesgo de hepatocarcinoma en la hepatitis crónica B

- Sexo masculino
- Edad superior a 45 años
- Mantenimiento de la replicación viral
- Existencia de cirrosis
- Coinfección por virus D y C
- Consumo de alcohol
- Consumo de aflatoxinas en la dieta

VHB: virus de la hepatitis B; HBeAg: antígeno e del virus de la hepatitis B; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

**TABLA 3. Recomendaciones para el tratamiento de la hepatitis crónica B\***

HBeAg	ADN-VHB**	ALT	Estrategias de tratamiento
+	+	≤ 2 □ LSN	Observar: considerar tratamiento si ALT se eleva
+	+	> 2 □ LSN	Tratar. Finalidad: seroconversión de HBeAg a anti-HBe
-	+	> 2 □ LSN	Tratar. Finalidad: normalización sostenida de ALT e indetectabilidad del ADN del VHB por PCR
-	-	≤ 2 □ LSN	No se requiere tratamiento
±	+	Cirrosis	Compensada: tratar Descompensada: tratar. Considerar trasplante
±	-	Cirrosis	Compensada: observar Descompensada: considerar trasplante

\*Modificada de las guías de la AASLD, EASL, APASL<sup>3-5,12</sup>.

\*\*ADN ≥ 10<sup>5</sup> copias/ml.

HBeAg: antígeno e del virus de la hepatitis B; VHB: virus de la hepatitis B; ALT: alanino aminotransferasa; LSN: límite superior de la normalidad; PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

**TABLA 4. Recomendaciones para el tratamiento de la infección crónica por el VHB\***

Tratamiento de las hepatitis crónicas HBeAg (+) y HBeAg (-)			
HBeAg	ADN-VHB (copias/ml)	ALT	Estrategias de tratamiento
+	< 10 <sup>5</sup>	Normal	No tratar. Monitorizar cada 6-12 meses** (considerar tratamiento si hay evidencia histológica de enfermedad avanzada)
+	≥ 10 <sup>5</sup>	Normal	Considerar biopsia para decidir tratamiento (tratar si hay enfermedad)
+	≥ 10 <sup>5</sup>	Elevada	Tratar
-	< 10 <sup>4</sup>	Normal	No tratar. Monitorizar cada 6-12 meses** (considerar tratamiento si hay evidencia histológica de enfermedad avanzada)
-	≥ 10 <sup>4</sup>	Normal	Considerar biopsia para decidir tratamiento (tratar si hay enfermedad)
-	≥ 10 <sup>4</sup>	Elevada	Tratar
Tratamiento de la cirrosis por VHB compensada y descompensada			
HBeAg	ADN-VHB (copias/ml)	Cirrosis	Estrategias de tratamiento
±	< 10 <sup>4</sup>	Compensada	Puede elegirse entre tratar y observar
±	≥ 10 <sup>4</sup>	Compensada	Tratar (habitualmente tratamiento prolongado)
±	< 10 <sup>3</sup> o ≥ 10 <sup>3</sup>	Descompensada	Tratar (habitualmente tratamiento prolongado) (considerar trasplante hepático)

\*Modificada de las recomendaciones del panel de expertos estadounidenses<sup>13</sup>.

\*\*Monitorizar cada 3-6 meses si el diagnóstico es reciente.

VHB: virus de la hepatitis B; ALT: alanino aminotransferasa; HBeAg: antígeno e del virus de la hepatitis B.

traciones de ALT, que no alcanzan el valor de dos veces el límite superior de la normalidad, o que incluso muestran valores normales de ALT, pueden presentar enfermedad hepática significativa<sup>14</sup>, y b) considerar que una concentración de ADN del VHB de 10<sup>5</sup> copias/ml, señalado en las guías como punto con el que tomar decisiones para tratar o no tratar, podría ser excesivamente alto, especialmente en los pacientes HBeAg negativo con mutación en la región precore. De hecho, muchos pacientes que se encuentran en esta situación y con concentraciones de ADN < 10<sup>5</sup> copias/ml tienen transaminasas elevadas y lesiones histológicas significativas en la biopsia hepática<sup>15</sup>. Un resumen de estas propuestas alternativas de indicación de tratamiento elaboradas por el panel de expertos de EE.UU. se muestra en la tabla 4. Adicionalmente, en los últimos años se ha sugerido en amplios estudios, realizados mayoritariamente en Asia, donde la infección por VHB es muy prevalente, que el reducir de forma sostenida la replicación viral se traduce no sólo en una mejoría de la actividad necroinflamatoria hepática y en una reducción de la fibrosis, sino también en una mejoría de la supervivencia y en una reducción del riesgo de evolución a hepatocarcinoma<sup>8,12</sup>. Estos resultados han lle-

vado a muchos a promulgar la necesidad de ampliar la liberalización de las indicaciones del tratamiento recogidas en las guías oficiales de la AASLD, EASL y APASL. En esta línea de opinión se ha sugerido que con los datos disponibles actualmente estaría justificado tratar a todo paciente con HBsAg sin anti-HBs y con ADN del VHB detectable en suero<sup>16</sup>. No obstante, y en espera de la confirmación de muchos de los datos recientemente comunicados, estas opiniones deben de ser interpretadas con cautela y, en todo caso, sin olvidar que la decisión de tratar o no a un paciente es un acto que debe ser tomado por el clínico en función no sólo de los datos disponibles, sino también atendiendo a las circunstancias personales de cada paciente<sup>17</sup>.

Los pacientes que han logrado seroconvertir a anti-HBe y los que permaneciendo anti-HBe positivos mantienen bajas concentraciones de ADN viral, también deben ser monitorizados. En estos pacientes, la existencia de datos bioquímicos de inflamación (p. ej., elevación de ALT ≥ 2 el límite superior de la normalidad) podría justificar la realización de una biopsia para evaluar mejor el daño hepático que podríamos estar infravalorando, de cara a sopesar la conveniencia o no de instaurar tratamiento antiviral.

### Objetivos del tratamiento

En último término el objetivo del tratamiento va encaminado a reducir de la tasa de progresión a la cirrosis y a reducir el desarrollo de sus complicaciones (insuficiencia hepatocelular, hipertensión portal y aparición de carcinoma hepatocelular). En la clínica diaria, sin embargo, nos vemos obligados a utilizar otros objetivos terapéuticos cuantificables a más corto plazo. Diversos estudios de seguimiento realizados en paciente que habían sido tratados han demostrado que la reducción de la replicación viral correlaciona con mejoría de la evolución clínica, bioquímica e histológica de la enfermedad<sup>9,18-23</sup>. Por ello, los parámetros indicativos de replicación viral son los más utilizados como indicadores de respuesta satisfactoria al tratamiento. En los pacientes con HBeAg positivo la respuesta viene indicada por la seroconversión de HBeAg a anti-HBe y por la disminución o negativización de las concentraciones de ADN del VHB. En los pacientes con HBeAg negativo el mejor objetivo terapéutico lo constituye el lograr la indetectabilidad del ADN sérico del VHB<sup>23</sup>. La normalización de las transaminasas, como marcador indirecto de la actividad necroinflamatoria hepática, suele lograrse paralelamente a la reducción del ADN viral y correlaciona, si se logra de forma sostenida, con mejoría en la biopsia hepática. La indetectabilidad del ADN no siempre se consigue y no está definido con precisión cuál es el dintel a partir del cual podemos considerar que la replicación viral está satisfactoriamente controlada. Algunos estudios han sugerido que mantener el ADN por debajo de  $10^4$  copias/ml podría ser el objetivo por cuanto este nivel se asocia a reducción en las concentraciones de transaminasas, mayor tendencia a seroconversión a anti-HBe y a un menor riesgo de desarrollo de resistencias<sup>24</sup>. La pérdida del HBsAg con seroconversión a anti-HBs ocurre en pacientes sin tra-

tamiento en menos del 0,5% de los pacientes al año, y cuando sucede suele verse con más frecuencia en mujeres que llevan muchos años de infección. En pacientes bajo tratamiento este cambio es más frecuente<sup>25</sup>. Su observación no indica una erradicación auténtica de la infección: en hepatocitos puede seguir detectándose ADN circular cerrado covalente (ADNccc) del VHB, y se ha descrito la transmisión de la infección por VHB a partir de órganos procedentes de estos sujetos, así como también la existencia de reactivaciones tras recibir tratamiento quimioterápico o inmunosupresor<sup>26,27</sup>. En el momento actual no hay evidencia de que pueda lograrse una auténtica erradicación de la infección por el VHB<sup>28</sup>.

### Fármacos disponibles actualmente

Hasta el presente la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado 5 fármacos para el tratamiento de la infección crónica por el VHB: interferón alfa-2b (1992), lamivudina (1998), adefovir dipovixil (2002), peginterferón alfa-2a (2005), y entecavir (2005), si bien el uso de interferón convencional ha ido siendo sustituido progresivamente por el de interferón pegilado. Otros fármacos aprobados para su utilización en la infección por el VIH-1, como el tenofovir y emtricitabina, tienen también actividad frente al VHB<sup>29-32</sup>. Tanto el interferón como el resto, análogos de nucleósidos/nucleótidos, han sido propuestos como candidatos para ser utilizados en primera línea de tratamiento. Ambos tipos de fármacos han demostrado su eficacia pero tienen también limitaciones<sup>25,32-35</sup> (véanse las tablas 5 y 6).

El interferón pegilado se ha usado habitualmente en tratamientos de 48 semanas de duración, aunque es posible que en las hepatitis crónicas HBeAg positivo pudieran obtenerse similares resultados con tan sólo 24 semanas de

TABLA 5. Respuesta al tratamiento (%) en la hepatitis crónica por VHB\*

Variable	Lamivudina (52 semanas)	Adefovir (48 semanas)	Entecavir (48 semanas)	Interferón pegilado (48-52 semanas)
<b>Pacientes con hepatitis crónica B HBeAg (+)</b>				
Pérdida ADN-VHB	36-44	21	67	25
Seroconversión anti-HBe	16-18	12	21	27-36**
Normalización ALT	41-72	48	68	39
<b>Pacientes con hepatitis crónica B HBeAg (-)</b>				
Pérdida ADN-VHB	50-70	51	90	63
Normalización ALT	60-70	72	78	38

\*Lock AS<sup>4</sup>, Chang TT<sup>33</sup>, Lai CL<sup>34</sup>, Lau GK<sup>35</sup>, Hadziyannis SJ<sup>36</sup>, Flink HJ<sup>37</sup>,

\*\*Pérdida de HbsAg 3-7%<sup>36,37</sup>.

VHB: virus de la hepatitis B; HBeAg: antígeno e del virus de la hepatitis B; ALT: alanino aminotransferasa.

TABLA 6. Ventajas y desventajas de los fármacos disponibles frente al VHB

Fármaco	A favor	En contra
Interferón	Tratamiento de corta duración Mayor duración de respuesta Más frecuente pérdida de HBsAg Escaso o nulo desarrollo de resistencias	No se administra por vía oral Efectos adversos frecuentes Respuesta en función de genotipo Menor eficacia con viremia elevada Uso problemático en cirrosis avanzada
Análogos de nucleósidos/nucleótidos	Administración vía oral Efectos colaterales infrecuentes Respuesta independiente de genotipo Eficaz frente a viremias elevadas Pueden utilizarse en cirrosis avanzada	Tratamiento duradero o de por vida Menor tasa de pérdida de HBsAg Elevada tasa de desarrollo de resistencias

VHB: virus de la hepatitis B; HBeAg: antígeno e del virus de la hepatitis B.

tratamiento<sup>35,37,38</sup>. En los tratamientos con este fármaco la existencia de altas concentraciones de ALT y tener una baja carga viral basal se han señalado como factores que predicen mayor tasa de respuesta. Otros factores de menor importancia son ser joven, de sexo femenino y que la infección sea debida a un genotipo viral A o B.

La duración óptima del tratamiento con análogos de nucleósidos/nucleótidos no ha sido bien establecida todavía, pero a menudo se necesitan tratamientos prolongados, de años de duración, para alcanzar una respuesta virológica sostenida, si es que ésta se consigue. Algunos estudios sugieren que para reducir el número de recidivas, el tratamiento debería mantenerse un mínimo de 6 meses tras lograr la seroconversión a anti-HBe<sup>4,13,14</sup>. En los pacientes con hepatitis crónica HBeAg negativo el mantenimiento de la respuesta virológica es aún más problemático, y muestra una alta incidencia de recidivas incluso tras llevar varios años con ADN del VHB indetectable en suero<sup>36,39</sup>. El poseer una concentración basal elevada de ALT es el factor que más potentemente se asocia para estos fármacos con la predicción de seroconversión a anti-HBe. La relación con las concentraciones de ADN es menos consistente, aunque en algún estudio se ha señalado que la respuesta podía ser peor en los más virémicos, como también podría ser más elevada en ellos la probabilidad del desarrollo de resistencias. No se ha demostrado que el genotipo del VHB sea un factor con valor predictivo de respuesta para el tratamiento con estos fármacos.

El desarrollo de resistencias durante el tratamiento con análogos de nucleósidos/nucleótidos es bastante frecuente. Aunque las mutaciones asociadas a mayor o menor grado de resistencia pueden ser estudiadas analizando el genoma viral, en la práctica clínica se admite que han aparecido al comprobarse una elevación de al menos una unidad log<sub>10</sub> del ADN viral tras haberse conseguido el nadir durante el tratamiento. El desarrollo de resistencia se acompaña de pérdida de la acción antiviral, y se asocia con mayor frecuencia de brotes de actividad hepatolítica y en ocasiones de descompensación de la enfermedad hepática<sup>40,41</sup>.

Con lamivudina, fármaco bien tolerado en la dosis de 100 mg al día, la mutación más frecuente y de mayor relevancia clínica (mutación YMDD), aparece en un 14-32% de los pacientes al año y la presenta hasta el 69% de los pacientes a los 5 años. Cuando esta mutación aparece puede utilizarse adefovir, que es activo en presencia de la mutación YMDD, o bien entecavir. El adefovir dipovixil es un análogo de nucleótido, profármaco del adefovir. Es bien to-

lerado y aunque se ha descrito riesgo de nefrotoxicidad, especialmente en pacientes cirróticos y trasplantados, esta es mínima con la dosis habitual de 10 mg/día. El 2% de pacientes desarrollan resistencia a los 2 años, el 8,5% de resistencia a los 3 años y hasta el 15-20% a los cuatro<sup>36,38</sup>. Las mutaciones más frecuentes son la N236T y la A181V, y ambas son sensibles a la lamivudina, aunque a medida que discurre el tiempo se van describiendo otras nuevas como la M204A. Entecavir es un análogo del nucleósido desoxiguanidina que actúa inhibiendo la ADN-polimerasa del VHB. Este fármaco tiene una marcada acción antiviral frente al VHB (tabla 5), un buen perfil de seguridad, al menos en estudios realizados a medio plazo, y una alta barrera genética para el desarrollo de resistencias, aunque estos dos últimos aspectos deberán ser confirmados en estudios con mantenimiento de esta terapia a más largo plazo. En dos extensos estudios, recientemente publicados, en los que se evaluó el tratamiento con entecavir frente a lamivudina en pacientes con hepatitis crónica con HBeAg positivo<sup>33</sup> y negativo<sup>34</sup>, los pacientes que recibieron entecavir mostraron una mayor tasa de mejoría histológica, mayor descenso en la concentración del ADN del VHB basal y mayor tendencia a la normalización de las transaminasas (tabla 7). Un punto interesante en relación con este fármaco es que las resistencias a entecavir han sido descritas, hasta la fecha, solamente en pacientes con resistencias previas a lamivudina<sup>42</sup>, situación en la que además sigue siendo eficaz en parte. Recientemente se ha comunicado también (Estudio ETV-022) que el tratamiento prolongado a 96 semanas con entecavir continúa incrementando el número de sujetos que logran la indetectabilidad del ADN del VHB y la normalización de las transaminasas.

### ¿Qué fármacos y en qué orden debemos utilizarlos?

Hasta el presente no pueden hacerse recomendaciones globales en este sentido para el tratamiento de la hepatitis crónica por VHB. Probablemente la mejor aproximación a esta pregunta sea que para cada paciente debe realizarse una selección individual del fármaco o combinaciones de ellos, atendiendo a las peculiaridades de cada caso y a la disponibilidad y coste de cada uno de estos recursos. En líneas generales, debería intentarse conseguir una mayor duración de la respuesta virológica con una menor duración del tratamiento minimizando a la vez los efectos indeseados y el coste económico del mismo. Adicionalmente, debería elegirse un fármaco con el que si se desarrollaran resistencias pudiéramos tener cubierta la posibilidad de utilizar otro fármaco como terapia de rescate. Así, se ha especulado que el uso de interferón pegilado podría ser una buena alternativa en pacientes con HBeAg positivo, con concentraciones de ADN medias-bajas, y con transaminasas moderadamente elevadas, más aún si esta situación se da en pacientes jóvenes, y si el genotipo viral, de estar disponible es el A o el B<sup>28</sup>. Este fármaco, por su mayor tendencia a lograr una respuesta virológica, a una mayor seroconversión a anti-HBs y por no producir resistencia al tratamiento podría ser el más indicado en pacientes jóvenes con unas largas expectativas de vida y de duración de la infección. El fracaso de un tratamiento con interferón pegilado en estas circunstancias en nada limita el uso posterior de los otros fármacos. Los pacientes con concentraciones elevadas de ADN circulante, en función al menos de los estudios realizados con lamivudina y entecavir, en los que se sugiere que la eficacia parece de-

TABLA 7. Entecavir frente a lamivudina en pacientes con hepatitis crónica B\*

Variable**	HBeAg (+)	HBeAg (-)
Media de descenso de la concentración de ADN-VHB (log <sub>10</sub> copias/ml)	-6,9 frente a -5,4 (p > 0,001)	-5,0 frente a -4,5 (p > 0,001)
Normalización ALT (%)	68 frente a 60 (p = 0,02)	78 frente a 71 (p = 0,045)
Mejoría histológica	72 frente a 62 (p = 0,009)	70 frente a 61 (p = 0,01)

\*Chang TT<sup>33</sup> y Lai CL<sup>34</sup>.

\*\*No se detectaron resistencias en los grupos de entecavir. HBeAg: antígeno e del virus de la hepatitis B; ALT: alanino aminotransferasa.

penden poco de las concentraciones elevadas del ADN, probablemente serían candidatos más adecuados, en términos de tolerancia y coste/beneficio, para recibir tratamiento con análogos de nucleósidos/nucleótidos<sup>43,44</sup>. También, estos fármacos son los de elección en los pacientes con cirrosis hepática descompensada, particularmente en aquellos candidatos a recibir, o que ya han recibido, un trasplante hepático<sup>45</sup> y también en los pacientes en los que está previsto iniciar un tratamiento quimioterápico<sup>6</sup>. Quizás el problema del desarrollo de resistencias al tratamiento, como ha ocurrido con el VIH, pueda mejorar con el uso de varios fármacos a la vez, especialmente si van dirigidos a distintas dianas terapéuticas<sup>25,35,46</sup>.

## Hepatitis crónica por VHB en situaciones especiales

Existen una serie de situaciones en las que la historia natural y el tratamiento de la infección crónica por el VHB merecen una consideración especial. Estas situaciones se dan fundamentalmente en la coinfección con otros virus (VHC, VHD y VIH), en el paciente con trasplante hepático y en las reactivaciones que la hepatitis o la infección oculta por el VHB pueden sufrir en el paciente oncológico que recibe quimioterapia.

### Coinfección por VHB y VIH

La coinfección con el VIH es particularmente frecuente, puesto que ambos virus comparten similares vías de transmisión. Más del 80% de los pacientes infectados por el VIH tienen positividad de marcadores serológicos del VHB que expresan infección pasada por este virus y alrededor del 8 al 10% están coinfectados por ambos<sup>47,48</sup>. Los pacientes infectados por el VIH que se infectan por VHB tienen mayor tendencia a cronificar esta infección, mantienen concentraciones más elevadas de ADN viral y menor tasa de seroconversión a anti-HBe. No hay evidencias de que la infección por el VHB acelere el curso de la infección por el VIH ni de que el VHB altere la respuesta a los tratamientos antirretrovirales de alta potencia (HAART). Sin embargo, estos tratamientos pueden inducir mayor número de episodios de hepatotoxicidad y con cierta frecuencia pueden observarse tras su inicio reactivaciones de la infección B dentro del llamado síndrome de reconstitución inmune. Por el contrario, la infección por el VIH influye sobre la historia natural de la infección por el VHB, produciendo un mayor desarrollo de fibrosis y una más rápida evolución a cirrosis y a la aparición de sus complicaciones<sup>49</sup>. Esta peor evolución podría ser la responsable de la mayor mortalidad de causa hepática que se ha observado en algunas series que han analizado cuál es la evolución de los pacientes coinfectados por ambos virus<sup>50</sup>.

En el momento actual, aunque se hayan elaborado algunas guías terapéuticas<sup>47</sup> no está bien establecido cuál es el tratamiento ideal de estos pacientes, y una vez más éste deberá individualizarse en función de varios factores como que el paciente reciba HAART o no lo precise todavía. En sujetos con menos de 500 CD4+ cél./ $\mu$ l, la mejor opción es iniciar HAART, si es que no lo venía recibiendo, y jugar con el hecho de que varios fármacos (lamivudina, emtricitabina y tenofovir disoproxil) ejercen acción antiviral frente a ambos virus. Esto, que en principio es un dato

positivo, puede ser responsable, sin embargo, de exacerbaciones bruscas de la replicación del VHB cuando alguno de ellos es retirado del HAART y se ha descrito resistencias cruzadas para ambos virus. En consecuencia, estos fármacos de acción dual no deberían ser utilizados de forma aislada en monoterapia para tratar la infección por el VHB, porque pueden seleccionar resistencia que dificulte el tratamiento de la infección por el VIH, sino que deben utilizarse formando parte de un régimen de HAART<sup>48</sup>. De entre ellos, el adefovir en dosis de 10 mg al día, parece no ejercer presión importante sobre la transcriptasa inversa del VIH, lo que lo convierte en un fármaco relativamente seguro si se usa como monoterapia en estos pacientes, y esta posibilidad está de hecho recogida en algunas guías terapéuticas<sup>47</sup>. Aunque lamivudina y emtricitabina seleccionan con facilidad resistencias para el VHB, su asociación, aprobada para el tratamiento de la infección por VIH, consigue una potente y sostenida actividad frente al VHB. Esta combinación, dentro de un régimen de HAART, es probablemente una de las terapias de elección en la actualidad para el tratamiento de la coinfección por VHB y VIH<sup>47</sup>. De forma similar, el uso de tenofovir, dentro de un régimen que contenga otro fármaco que actúe frente al VHB, como lamivudina o la emtricitabina, es también una posibilidad que hay que considerar. El tenofovir tiene acción frente a ambos virus, incluso en presencia de mutaciones que confieren resistencia a la lamivudina y parece tener una elevada barrera genética para el desarrollo de resistencias frente al VHB<sup>29,32</sup>. Otras posibilidades que hay que tener en cuenta se basan en el uso de fármacos con actividad exclusivamente frente al VHB para ser administrados paralelamente al HAART, como son el entecavir y en un futuro otros como la telbivudina, que se encuentra en avanzado estado de desarrollo. Datos preliminares sugieren que con la administración de este último asociado a lamivudina puede conseguirse una potente inhibición de la replicación del VHB.

En pacientes con más de 500 CD4+ cél./ $\mu$ l, que no estén recibiendo HAART, pueden usarse cualquiera de los fármacos que poseen actividad exclusivamente frente al VHB, incluyendo el interferón pegilado, siempre que no haya contraindicaciones para su uso (p. ej., cirrosis muy evolucionada). La información disponible sobre el uso de interferón pegilado en pacientes coinfectados por el VHB es muy escasa, pero extrapolaciones de su uso en pacientes coinfectados por el VHC permiten suponer que la tolerancia sea aceptable. En relación con la delimitación de los pacientes que puedan beneficiarse de su uso, podrían utilizarse los mismos criterios que en los mono infectados por el VHB a la espera de más información.

Algo que no debiera olvidarse es que la infección por el VHB es una enfermedad prevenible. La mejor y más rentable manera de reducir el impacto de la infección por el VHB en los pacientes con infección por VIH sería evitarla. Por ello, las diferentes guías de actuación y conferencias de consenso recogen la indicación de investigar en todo paciente infectado por el VIH la existencia de marcadores de exposición previa al VHB, con el fin de identificar a los que sean susceptibles de vacunación. La vacuna de la hepatitis B es segura en estos pacientes pero su eficacia es menor a medida que aumenta la inmunosupresión, por lo que debería administrarse lo más precozmente posible.

### Coinfección por VHB y VHC

Por la misma razón, el compartir algunas de sus vías de transmisión, la coinfección por estos virus no es infrecuente, y puede alcanzar en países occidentales al 10-30% de los pacientes infectados por el VHB. Ambos virus interactúan entre sí de modo que el VHC disminuye al replicación del VHB (los pacientes coinfectados presentan menor concentración de ADN circulante del VHB y tienen mayor tendencia a la seroconversión a anti-HBe) y también lo contrario (las concentraciones de ARN del VHC son más bajas y la frecuencia de aclaramiento de la infección por VHC es más alta que en los mono infectados). Pese a ello, la coinfección por ambos virus se asocia con un mayor riesgo de hepatitis aguda fulminante, una más rápida progresión de la enfermedad hepática y a un mayor riesgo de carcinoma hepatocelular. Aunque existen guías de tratamiento para las infecciones crónicas por virus B y C de la hepatitis, no se han establecido unas normas claras de actuación en el caso de la coinfección, y las series publicadas de tratamiento en esta circunstancia incluyen a un número muy escaso de pacientes. Debe tenerse presente que un tratamiento con éxito sobre uno de los dos virus puede producir reactivación del otro como consecuencia de la desaparición del efecto inhibitor de la coinfección. Un tratamiento estándar con interferón pegilado y ribavirina podría, por el primero de los fármacos, cubrir ambos virus<sup>25</sup>, y la adición de lamivudina podría ayudar a frenar la replicación del VHB si ésta se mantiene activa. No hay datos publicados con el uso de otros antivirales como el entecavir de más reciente aprobación.

### Reactivación de la infección por el VHB durante tratamientos oncológicos

La reactivación de la infección por el VHB al recibir tratamiento quimioterápico fue inicialmente descrita en el tratamiento de linfomas y otras enfermedades hematológicas y posteriormente se ha descrito también en pacientes que reciben tratamiento para tumores sólidos. La frecuencia con la que ocurre ese suceso depende, por un lado, de la prevalencia de la infección por el VHB en esa zona y, por otro, de la intensidad de la quimioterapia utilizada.

Inicialmente fue comunicada en pacientes con HBsAg positivo. Estudios posteriores han extendido la posibilidad de observar este fenómeno a pacientes con infección oculta por el VHB, generalmente con positividad aislada del anti-HBc como único marcador de contacto previo con este virus, e incluso en individuos con positividad de anti-HBs. La reactivación de la infección por el VHB debe ser diagnosticada en el paciente que recibiendo quimioterapia o poco después de ella, presenta elevación de las concentraciones de ADN viral 10 veces por encima de los basales o alcanza 9 log<sub>10</sub>. Habitualmente esta elevación se acompaña de aumento de la concentración de transaminasas y clínicamente puede expresarse como una hepatitis aguda con una tasa de mortalidad no despreciable (5-40%). Además, su aparición puede suponer el cese precoz de la quimioterapia, lo que puede traducirse en una menor eficacia de ésta, particularmente en los cánceres de mama y en los linfomas no hodgkinianos. El pronóstico de las reactivaciones es peor en los sujetos con enfermedad hepática avanzada, por lo que la vigilancia y las medidas preventivas deben extremarse en el caso de que el paciente padezca una cirrosis documentada mediante biopsia o sospechada por datos clí-

nicos y analíticos. La aparición de una reactivación de la infección por el VHB es más frecuente cuando el paciente parte de concentraciones basales de ADN del VHB elevadas y con el uso de algunos quimioterápicos como corticoides, antraciclinas y los anticuerpos monoclonales B o T<sup>6</sup>. Este daño hepático, que aparece después de que se reactive la replicación viral B, puede ser evitado si se monitoriza la replicación viral y se administra al paciente terapia frente al VHB. La mayoría de los estudios realizados al respecto se basan, por razones históricas, en la utilización de lamivudina aunque el abanico de fármacos que podríamos utilizar actualmente es más amplio, incluyendo adefovir y entecavir. Esta forma de actuación se ha mostrado eficaz en pacientes de alto riesgo de recidiva definidos.

### Nuevos fármacos y dianas terapéuticas para el VHB

Pese a los avances conseguidos en los últimos años con el desarrollo de nuevos antivirales para tratar la infección por el VHB está claro que queda aún mucho camino que recorrer en el control de esta infección. Diversas estrategias y dianas terapéuticas están siendo exploradas para intentar conseguir fármacos más eficaces y seguros para el control de esta enfermedad. La telbivudina (Idenix), clevudina (Gilead Sciences), pradefovir (Valeant Pharm.), elbucitavina (Achillo Pharm.), valtorcitavina (Idenix), MCC 478 (Eli Lilly), MIV 210 (Medivir), hepavir B (Ribaphar), andoxovir (Triangle Pharm.) y racivir (Pharmasset) son nuevos análogos de nucleósidos que se encuentran en distintas fases de desarrollo. El zadaxin (SciClone), teradigm (Epimmune), HE2000 (Hollis-Eden), y vacunas terapéuticas (PowderJect) son fármacos inmunoestimulantes que también se están evaluando como posibles alternativas o complementos en el tratamiento de la infección crónica por el VHB. Es de esperar que el desarrollo de éstos y otros nuevos fármacos y la investigación de terapias de combinación, deparen en el futuro cambios sustanciales en la potencia del tratamiento antiviral B, en un mejor control de la replicación viral y en último término en la disminución de las complicaciones últimas de la enfermedad como son la cirrosis hepática y el carcinoma hepatocelular.

### Bibliografía

1. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection. Natural history and clinical consequences. *N Engl J Med.* 2004;350:1118-29.
2. Lee W. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med.* 1997;337:1733-45.
3. Lok AS, McMahon BJ. AASLD Practice Guideline: chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2001;1225-41.
4. Lok AS, McMahon BJ. AASLD Practice Guideline. Chronic hepatitis B: Update of recommendations. *Hepatology.* 2004;39:1-5.
5. EASL Jury, EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002: Genève, Switzerland. Consensus statement (long version). *J Hepatol.* 2003;39:3-25.
6. Yeo W, Johnson J. Diagnosis, Prevention and Management of Hepatitis B Virus Reactivation during Anticancer Therapy. *Hepatology.* 2006;43:209-20.
7. Colin J, Cazals-Hatem D, Loriot A, Martinot-Peignoux N, Pharn BN, Aupeirin A, et al. Influence of HIV coinfection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology.* 1999;29:1306-10.
8. Chen ChJ, Yang HI, Su J, Jen ChL, You SL, Lu SN, et al, for the REVEAL-HBV Study Group. Risk of Hepatocellular Carcinoma across a Biological Gradient of Serum Hepatitis B Virus DNA Level. *JAMA.* 2006;295:65-73.
9. Tang B, Kruger WD, Chen G, Shen F, Lin WY, Mboup S, et al. Hepatitis B viremia is associated with increase risk of hepatocellular carcinoma in chronic carriers. *J Med Virol.* 2004;72:35-40.

10. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization. Recommendations of Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 1999;48:RR-12:1-38.
11. Rockey DC, Bissel M. Noninvasive Mesasures of Liver Fibrosis. *Hepatology*. 2006;43:113-20.
12. Liaw YF, Leung N, Guan R, Lau GK, Merican I, McCaughan G, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Int*. 2005;25:472-89.
13. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SHB, Jacobson IM, Marin P, Schiff ER, et al. Management of Chronic hepatitis B. A Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2004;2:87-106.
14. Lok AS. The maze of treatments for hepatitis B. *N Engl J Med*. 2005;352:2743-6.
15. Hadziyannis SJ, Vassipoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2001;34:617-24.
16. Dieterich DT. Hepatitis B Treatment Strategies. Emerging Data and Clinical Consensus Shold Dictate Care. *AGA Perspectives (February/March 2005)*. Disponible en: <http://www.gastro.org/wmspage.cfm?parm1 = 1632>. Accedido 26 de marzo de 2006.
17. Lok AS. Hepatitis B Treatment Strategies. HBV Treatment Strategies Should Be Based on Published Data. *AGA Perspectives (February/March 2005)*. Disponible en: <http://www.gastro.org/wmspage.cfm?parm1 = 1631>. Accedido 26 de marzo de 2006.
18. Lampertico P, Del Ninno E, Vigano M, Romero R, Donato MF, Sablon E, et al. Long-term suppression of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B by 24-month interferon therapy. *Hepatology*. 2003;37:756-63.
19. Korenman J, Baker B, Waggoner J, Everhart JE, Di Bisicigle AM, Hoofnagle JH. Long-term remission of chronic hepatitis B after alpha-interferon therapy. *Ann Intern Med*. 1991;114:629-34.
20. Lau DT, Everhart J, Kleiner DE, Park Y, Vergalla J, Schimid P, et al. Long term follow up patients with chronic hepatitis B treated with interferon-alfa. *Gastroenterology*. 1997;113:1660-7.
21. Mommeja-Marin H, Mondou E, Blue MR, Rousseau F. Serum HBV DNA as marker of efficacy during therapy for chronic HBV infection: analysis and review of the literature. *Hepatology*. 2003;37:1309-19.
22. Liaw YF, Sung JY, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. The Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver diseases. *N Engl J Med*. 2004;351:1521-31.
23. Hadziyannis SJ, Papatheodoritis GV, Vassilopoulos D. Treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Semin Liver Dis*. 2003;23:81-8.C.
24. Gauthier J, Bourne EJ, Lutz MW, Crowter LM, Dienstag JL, Brown NA, et al. Quantitation of hepatitis B viremia and emergence of YMDD variants in patients with chronic hepatitis B treated with lamivudine. *J Infect Dis*. 1999;180:1757-62.
25. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Study Group. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2004;351:1206-7.
26. Komori M, Auki N, Nagoaka T, Yashimiro M, Mochizuki K, Kanelo A, et al. Long-term clinical impact of occult hepatitis B virus infection in chronic hepatitis B patients. *J Hepatol*. 2001;35:798-804.
27. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, Prevention and management of hepatitis B Virus Reactivation during Anticancer Therapy. *Hepatology*. 2006;43:209-20.
28. Perrillo RP. Therapy oh hepatitis B- Viral Supression or Eradication? *Hepatology*. 2006;43 Suppl 1:182-93.
29. Kuo A, Diengstag JL, Chung RT. Tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:266-72.
30. Van Bommel F, Wunsche T, Mauss S, Reinke P, Bergk A, Schurmann D, et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2004;40:1421-5.
31. Gish RG, Trinh H, Leung N, Chan FK, Fried MW, Wright TL, et al. Safety and antiviral activity of emtricitabine (FTC) for the treatment of chronic hepatitis B: a two-year study. *J Hepatol*. 2005;43:60-6.
32. Benhamou Y, Fleury H, Trimoulet P, Pellegrin I, Urbinelli R, Katlama C, et al. The TECOVIR Study Group. Anti-hepatitis B Efficacy of tenefovir Disoproxil Fumarate in HIV-Infected Patients. *Hepatology*. 2006;43:548-55.
33. Chang TT, Gish RG, Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. The BEHoLD A1463022 Study Group. A comparison of entecavir and lamivudina 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. The BEHoLD A1463027 Study Group. Entecavir versus lamivudina for patients with HBeAg-Negative Chronic Hepatitis C. *N Engl J Med*. 2006;354:1011-20.
35. Lau GK, Piratvisuth T, Xian Lou KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Study Group. Peginterferon alfa-2a, lamivudina and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2005;352:2682-95.
36. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir Dipivoxil 438 Study Group. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2005;352:2673-81.
37. Flink HJ, Van Zonneveld M, Hansen BE, De Man RA, Schalm SW, Janssen HL. HBV 99-01 Study Group. Treatment with Peg-interferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:297-303.
38. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, Machachai V, Chao YC, Tanwandee T, et al. Peginterferon alfa-2a (40 Kd): An advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepatitis*. 2003;10:298-305.
39. Fung SK, Wong F, Hussain M, Lok ASF. Sustained response after a 2-year course of lamivudina treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *J Viral Hepatol*. 2004;11:432-8.
40. Locarnini S. Molecular virology and the development of resistant mutant: implications for therapy. *Sem Liver Dis*. 2005;25:Suppl 1:9-19.
41. Locami S, Hatzakis A, Heathcote J, Keeffe EB, Liang TJ, Mutimer D, et al. Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther*. 2004;9:679-93.
42. Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, Walsh AW, Weinheimer SP, Discotto L, et al. Clinical emergences of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to lamivudina. *Antimicrob Agents Chemoter*. 2004;48:3498-507.
43. Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, Dienstag JL, Schiff ER, Schaklm SE, et al. Predictor of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2002;35:186-94.
44. Lai CL, Dienstag J, Schiff E, Laung NW, Atkins M, Hunt C, et al. Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis*. 2003;36:687-96.
45. Perrillo RP, Wright T, Rakela F, Levy G, Schiff E, Gish R, et al. Lamivudine North American Transplant Group. A multicenter Unites States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation. The Lamivudine North American Transplant Group. *Hepatology*. 2001;33:424-32.
46. Janssen HL, Van Zonneveld M, Senturk H, Zeusem S, Akarka US, Cakaloglu Y, et al. HBV 99-01 Study Group; Rotterdam Foundation for Liver Research. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized trial. *Lancet*. 2005;365:123-9.
47. Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palù G, et al. (The EEC Jury). Short Statement of the First European Consensus Conference on the Treatment of Chronic Hepatitis B and C in HIV Co-infected patients. *J Hepatol*. 2005;42:615-24.
48. Thomas DL. Growing importance of liver disease in HIV-infected persons. *Hepatology*. 2006;43 Suppl 1:221-9.
49. Di Martino V, Thevenot T, Colin FJ, Boyer N, Martinor M, Degos F, et al. Influence of HIV infection on the response to interferon therapy and the long-term outcome of chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2002;123:1812-22.
50. Konopnicki D, Mocroft A, De Wit S, Antunes F, Lederberger G, Katlama C, et al. EuroSIDA Group. Hepatitis B and HIV. Prevalence, AIDS progression response to highly active therapy and increased mortality in the EUROSIDA cohort. *AIDS*. 2005;19:593-601.

#### NOTA

Los artículos publicados en la sección "Formación Médica Continuada" forman parte de grupos temáticos específicos (antibiograma, antimicrobianos, etc.). Una vez finalizada la publicación de cada tema, se irán presentando al Sistema Español de Acreditación de la Formación Médica Continuada (SEAFORMEC) para la obtención de créditos.

Una vez concedida la acreditación, esta se anunciará oportunamente en la Revista y se abrirá un período de inscripción gratuito para los socios de la SEIMC y suscriptores de la Revista, al cabo del cual se iniciará la evaluación, durante un mes, que se realizará a través de la web de Ediciones Doyma.

## ANEXO. Tratamiento de la hepatitis crónica (I). Hepatitis crónica B: preguntas

---

- 1. De acuerdo con las guías de actuación terapéutica de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD), ¿cuál es el límite sugerido en lo que respecta a las transaminasas para indicar el tratamiento en la hepatitis crónica B?**
    - a) ALT < 2 veces valor máximo de la normalidad.
    - b) ALT > 2 veces valor máximo de la normalidad.
    - c) ALT > 1,3 veces valor máximo de la normalidad.
    - d) Cualquier valor de ALT.
    - e) Ninguna de las anteriores.
  - 2. De acuerdo con las guías de actuación terapéutica de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD), en los pacientes con ADN del VHB superior a  $10^5$  copias/ml, ¿varía la estrategia en función de que los valores de transaminasas estén dos veces por encima o por debajo del valor máximo de la normalidad?**
    - a) La estrategia no varía, es idéntica en ambas situaciones.
    - b) Los pacientes con ALT < 2 veces el valor máximo de la normalidad son los mejores candidatos para recibir tratamiento.
    - c) Los pacientes con ALT > 2 veces el valor máximo de la normalidad son los pacientes en que está más recomendado el tratamiento.
    - d) Con ADN del VHB >  $10^5$  copias/ml no está indicado, sea cual fuere la concentración de ALT.
    - e) Ninguna de las anteriores respuestas es cierta.
  - 3. ¿Los pacientes con hepatitis crónica con HBeAg negativo tienden a progresar más rápidamente a la cirrosis que los HBeAg positivo?**
    - a) Sí.
    - b) No.
    - c) Depende del sexo.
    - d) Depende de que estén o no vacunados frente al VHA.
    - e) Ninguna de las respuestas anteriores es cierta.
  - 4. En los pacientes con hepatitis crónica con HBeAg negativo el principal marcador de éxito terapéutico lo constituye:**
    - a) La normalización de las transaminasas.
    - b) La reaparición del HBeAg en suero.
    - c) La negativización del ADN del VHB en suero.
    - d) La aparición de la mutación precore del VHB.
    - e) Ninguna de las respuestas anteriores es cierta.
  - 5. La negativización espontánea o bajo tratamiento del HBsAg y suero indica:**
    - a) Erradicación absoluta de la infección.
    - b) Imposibilidad de reactivación de la infección.
    - c) Peor pronóstico evolutivo a largo plazo.
    - d) Mayor riesgo de hepatocarcinoma a largo plazo.
    - e) Ninguna de las respuestas anteriores es cierta.
  - 6. El tratamiento con análogos de nucleósidos/nucleótidos se caracteriza por uno de los siguientes aspectos:**
    - a) Depara frecuentes efectos adversos.
    - b) Necesita ser prescrito por tiempo prolongado.
    - c) No hay desarrollo de resistencias a los fármacos.
    - d) Necesita usar la vía parenteral.
    - e) Ninguna de las respuestas anteriores es cierta.
  - 7. En la situación de coinfección por el VHB y el VIH es cierto uno de los puntos siguientes:**
    - a) Esta situación es extraordinariamente infrecuente en la práctica.
    - b) Cuando un paciente infectado por el VIH se infecta por el VHB, la tasa de curación de la infección aguda es similar a la que presentan los pacientes con VIH negativo.
    - c) La gravedad de la enfermedad hepática es siempre menor.
    - d) El tratamiento con interferón pegilado no siempre está contraindicado aunque la experiencia disponible es escasa.
    - e) Ninguna de las respuestas anteriores es cierta.
  - 8. El tratamiento con entecavir en la hepatitis crónica por el VHB:**
    - a) Sólo está indicado en situación de coinfección con el VIH.
    - b) Sólo es eficaz en sujetos sensibles a la lamivudina.
    - c) Muestra menores tasas de respuesta virológica que la lamivudina.
    - d) El entecavir ha mostrado mejores tasas de respuesta que la lamivudina en estudios realizados a 48 semanas de tratamiento.
    - e) Ninguna de las respuestas anteriores es cierta.
  - 9. El estado de portador crónico inactivo del VHB se caracteriza por uno de estas afirmaciones:**
    - a) Concentraciones de ADN del VHB <  $10^5$  copias/ml.
    - b) HBeAg positivo o negativo.
    - c) Concentraciones de ALT persistentemente normales.
    - d) Positividad de HBsAg demostrada por un tiempo superior a 6 meses.
    - e) Todas las respuestas anteriores son ciertas.
  - 10. En relación con los pacientes que reciben tratamiento oncológico es cierto que:**
    - a) Sólo pueden producirse reactivaciones de la infección en sujetos con HBsAg positivo.
    - b) En todos los tipos de cánceres la incidencia de reactivación es la misma.
    - c) La reactivación ocurre por igual con todos los tipos de tratamientos oncológicos.
    - d) Las reactivaciones pueden cursar como hepatitis aguda con una mortalidad no despreciable.
    - e) Ninguna de las respuestas anteriores es cierta.
-