



ORIGINAL

Tratamiento de la hepatitis crónica B antígeno e positiva con antivirales orales: experiencia y resultados en la práctica clínica



Rosa María Martín-Mateos^a, Víctor F. Moreira Vicente^a, Luis Téllez-Villajos^a,
Concepción García-Sánchez^a, María Teresa Maroto-Castellanos^a,
Francisco Javier García-Alonso^{c,*}, María Luisa Mateos-Lindemann^b y Agustín Albillos^a

^a Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Servicio de Microbiología (Virología), Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^c Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid, España

Recibido el 25 de junio de 2013; aceptado el 27 de noviembre de 2013

Disponible en Internet el 24 de enero de 2014

PALABRAS CLAVE

Hepatitis crónica;
Hepatitis B;
Antivirales orales

Resumen

Introducción: La globalización y los movimientos migratorios hacen que la hepatitis crónica B Age+ (HCB^{e+}) cobre cada día mayor relevancia en nuestro entorno.

Objetivo: Analizar las características epidemiológicas, evolución y respuesta al tratamiento con antivirales orales (AO) de los pacientes con HCB^{e+}.

Material y métodos: Se analizaron 436 casos de infección crónica por el virus de la hepatitis B atendidos en el Hospital Universitario Ramón y Cajal desde 1990 hasta junio del 2012.

Resultados: Sesenta y cinco (14,9%) presentaban HCB^{e+}. Siete pacientes en fase de tolerancia inmune no fueron tratados; los 58 restantes, sí. Fueron excluidos 4: 2 hepatitis agudas graves, una coinfección por VHC y otro por virus Delta. De los 54 restantes, 19 recibieron interferón con o sin AO y 35 solo AO. Dos tratados durante menos de un mes no fueron incluidos en el análisis. Este se realizó finalmente en 33 pacientes. Duración media del tratamiento: 46,81 meses (6-138). Lamivudina fue el fármaco más prescrito (39,39%), seguida de tenofovir (24,24%) y entecavir (21,21%). Edad media: 42,08 ± 14 años; varones 75,75% (25/33). El 57,57% (19/33) seroconvirtió el antígeno e y el 27,27% (9/33) eliminó el antígeno de superficie. No se objetivó la reaparición de este último tras un seguimiento medio de 35,6 meses. Resistencias: 8 casos en 7 pacientes, 7 a lamivudina y uno a adefovir.

Conclusiones: El 15% de las HCB en nuestro medio son e+. El tratamiento con AO logra una elevada tasa de seroconversión (57,57%) y un considerable porcentaje de pérdida del antígeno de superficie (27,27%).

© 2013 Elsevier España, S.L. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: rosam.martinma@salud.madrid.org, rosamartinmat@hotmail.com (F.J. García-Alonso).

KEYWORDS

Chronic hepatitis;
Hepatitis B;
Oral antiviral agents

HBeAg-positive chronic hepatitis B treatment with oral antiviral agents: Experience and results in clinical practice**Abstract**

Introduction: Due to globalization and migratory movements, HBeAg+ chronic hepatitis B is becoming increasingly important in Spain.

Objective: To analyze the epidemiological features, progression, and treatment response to oral antiviral agents (OA) in HBeAg+ chronic hepatitis B patients in our area.

Material and methods: We analyzed 436 patients with chronic hepatitis B infection followed up at the Ramón y Cajal Hospital from 1990 to June 2012.

Results: Sixty-five patients (14.9%) had HBeAg+ chronic hepatitis B. Seven patients in the immunotolerant phase were not treated, while the remaining 58 received treatment.

Four patients were excluded: two due to severe acute hepatitis, one due to hepatitis C virus coinfection and another because of a Delta virus coinfection. Of the remaining 54 patients, 19 received interferon with or without OA, and 35 received only OA. Two patients treated for less than 1 month were not included in the analysis. The analysis was finally performed in 33 patients. The mean duration of treatment was 46.81 months (6-138). Lamivudine was the most frequently prescribed drug (39.39%) followed by tenofovir (24.24%) and entecavir (21.21%). The mean age was 42.08 ± 14 years and 75.75% (25/33) of the patients were male. Nineteen of 33 patients (57.57%) achieved seroconversion to anti-HBe, and 27.27% (9/33) showed clearance of HBsAg. There was no evidence of HBsAg reversion after a mean follow-up of 35.6 months. There were 8 cases of resistance in 7 patients: 7 to lamivudine and 1 to adefovir.

Conclusions: Approximately 15% of chronic hepatitis B patients in our area are HBeAg+. Treatment with OA achieves a high seroconversion rate (57.57%) and a considerable percentage of HBsAg clearance (27.27%).

© 2013 Elsevier España, S.L. and AEEH y AEG. All rights reserved.

Introducción

La hepatitis crónica B (HCB) constituye un problema de salud a nivel mundial debido a su amplia distribución y prevalencia^{1,2}. En los países occidentales, sin embargo, los recientes avances terapéuticos y la generalización del uso de vacunas han contribuido a disminuir el impacto sociosanitario de esta enfermedad.

España ha sido considerada un área de prevalencia intermedia, con aproximadamente un 2-7% de portadores del antígeno superficie³. No obstante, recientes estudios epidemiológicos indican una disminución de la proporción de individuos infectados por el VHB en nuestro medio⁴.

La infección crónica por VHB se desarrolla en distintas fases que no siempre se suceden de forma consecutiva^{2,5}. Tras el primer contacto con el virus, factores inmunológicos, epidemiológicos y relacionados con el huésped condicionan la cronificación o no de la infección y determinan su curso clínico.

Inicialmente, el virus se replica de forma activa, lo que da lugar a unos niveles de ADN-VHB muy elevados. El antígeno e (HBeAg) es positivo y las transaminasas suelen ser normales. Esto es debido a que el sistema inmunitario todavía no es capaz de reconocer al VHB y poner en marcha la respuesta responsable de la lesión hepatocitaria. Esta fase de inmunotolerancia ocurre de forma predominante en pacientes infectados durante la época perinatal por madres e+. Es más frecuente en los países asiáticos y se asocia mayoritariamente al genotipo C⁵. La duración de este periodo es variable y, en algunos casos, puede prolongarse hasta 30-40 años.

La HCB e+ sucede a la etapa anterior cuando el virus es reconocido por el sistema inmunitario. Los niveles de transaminasas aumentan y el ADN viral continúa elevado, por lo que durante este periodo los pacientes se consideran altamente contagiosos. Esta fase es más frecuente y se alcanza más rápidamente en los sujetos infectados durante la edad adulta, puede prolongarse semanas o años y concluye con la negativización del HBeAg⁶. La tasa de aclaramiento espontáneo de dicho antígeno es variable y oscila entre el 3 y el 12% al año según los diversos estudios^{5,7-10}.

La seroconversión del HBeAg y el desarrollo de anticuerpos anti-HBe se asocian a una marcada disminución de la carga viral y una menor probabilidad de progresión de la enfermedad hepática^{5,11}. Tras este hecho, el paciente puede convertirse en un portador inactivo de VHB o desarrollar una HCB e-.

La situación de portador inactivo se caracteriza por unos niveles de ADN muy bajos (< 2000 U/ml) o indetectables y transaminasas normales. La biopsia hepática no muestra alteraciones o, en ocasiones, un mínimo grado de fibrosis. Este estado se relaciona con un buen pronóstico y una disminución del riesgo de hepatocarcinoma, cirrosis y desarrollo de complicaciones. A pesar de ello, algunos autores han demostrado que este riesgo sigue siendo superior al de la población general¹², por lo que estos pacientes requieren revisiones periódicas de forma indefinida.

La prevalencia de la HCB e- ha aumentado en la última década debido al envejecimiento de la población infectada por el VHB y al predominio de ciertos genotipos específicos². En la actualidad, constituye la variante más frecuente tanto en España como en Europa^{1,2}. Sin embargo, la globalización

y los movimientos migratorios han condicionado también un aumento del número de casos de HCB e+ en nuestras consultas. Los datos publicados hasta la fecha sobre la evolución y el tratamiento de estos pacientes en España son escasos. Por este motivo, presentamos la experiencia recogida a lo largo de 22 años de práctica clínica en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid, con el objetivo de analizar las características, la evolución y la respuesta al tratamiento en este tipo de pacientes.

Material y métodos

Población de estudio

Se incluyó a 436 pacientes diagnosticados de HCB que fueron seguidos en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid entre 1990 y junio del 2012.

Una vez iniciado el tratamiento, los pacientes suelen ser vistos a los 3 meses y revisados posteriormente cada 6 meses por los mismos facultativos con un control analítico y serológico. Según la situación basal (presencia de cirrosis o no), además se realiza un seguimiento ecográfico cada 6 o 12 meses.

Diseño

Se llevó a cabo un estudio descriptivo de tipo serie de casos clínicos.

Variables

La información analizada se obtuvo a través de las historias clínicas y la base informática de datos analíticos del hospital.

Se recogieron datos demográficos basales de los pacientes (edad, sexo y comorbilidades asociadas), así como información referente al tratamiento recibido: fármacos prescritos (inicialmente y durante el seguimiento), duración, finalización del mismo y aparición de resistencias.

Con respecto a la evolución de la enfermedad, se recogieron las siguientes variables: mortalidad, diagnóstico de carcinoma hepatocelular, realización de biopsia hepática, seroconversión del HBeAg, negativización del HBsAg y tiempo transcurrido hasta la negativización de dichos antígenos.

En cuanto a los parámetros analíticos, se registraron los niveles de transaminasas, HBeAg, HBeAc, HBsAg y ADN-VHB, tanto al inicio del seguimiento como en las sucesivas revisiones clínicas.

Determinaciones serológicas

Los marcadores serológicos para el virus B: HBsAg, HBeAg y anticuerpos HBc, HBs, y HBe se determinaron mediante inmunoanálisis automatizado (ELISA) AXSYM y, posteriormente, mediante Architect I-2000 (Abbott Diagnostics, Chicago, EE. UU.).

El ADN del VHB se cuantificó mediante reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real con un rango de sensibilidad

de 0 a 170.000.000 U/ml (Taqman, Roche Diagnostics, New Jersey, EE. UU.). El genotipo (A-H) y el estudio de mutaciones se llevaron a cabo por hibridación reversa (INNO-LIPA HBV DR v2 y INNO-LIPA HBV DR v3, Innogenetics, N.V. Gante, Bélgica), siguiendo las instrucciones del fabricante. Este método amplifica un fragmento en la región de la retrotranscriptasa entre los dominios B y E, detectando mutaciones que confieren resistencia a adefovir, lamivudina, tenofovir, entecavir y emtricitabina.

Análisis estadístico

Se realizó mediante el programa SPSS versión 20.0. Las variables continuas se expresaron con la media o la mediana según su distribución, y las categóricas mediante porcentajes.

Resultados

El 14,9% de los pacientes (65/436) presentaban inicialmente el antígeno e positivo. Siete casos en fase de tolerancia inmune no fueron tratados.

Del grupo de 58 pacientes HBeAg+ que recibieron tratamiento, se excluyó a 2 con hepatitis aguda grave, uno coinfectado por el virus de la hepatitis C y otro por el virus Delta. De los 54 restantes: 19 recibieron interferón, con o sin antivirales orales (AO), y 35 solo AO. Dos casos que habían recibido menos de un mes de tratamiento al concluir el estudio fueron excluidos del análisis evolutivo. Este se realizó finalmente en 33 pacientes (fig. 1).

La edad media del grupo fue de $42,08 \pm 14$ años. El 75,75% (25/33) eran varones.

Doce pacientes eran de nacionalidad extranjera: 7 procedían de China, 3 de Rumanía, uno de Paraguay y otro de Bulgaria.

Con respecto a las comorbilidades asociadas, cabe destacar: 3 casos de linfoma no Hodgkin, una gammopatía monoclonal, un paciente con síndrome de Down y obesidad mórbida, un caso de leucoencefalopatía multifocal

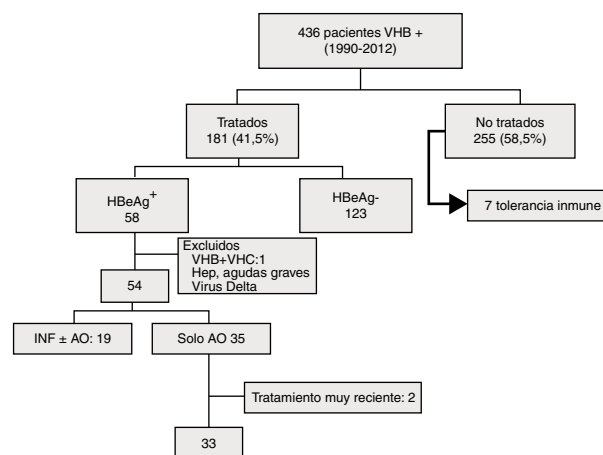


Figura 1 Diagrama de inclusión de los pacientes en el estudio: 436 pacientes eran inicialmente portadores del antígeno de superficie. Sesenta y cinco presentaban el HBeAg+ pero 7 no fueron tratados por encontrarse en fase de tolerancia inmune. Treinta y tres recibieron únicamente antivirales orales.

Tabla 1 Características basales de los pacientes HBeAg+ tratados con antivirales orales

Características basales de los pacientes HBeAg + (N = 33)	
AST	160,29 U/l (media)
ALT	193,36 U/l (media)
ADN VHB (al inicio)	27.776.180 U/ml (mediana)
Genotipo	A: 5, D: 8, no determinado: 11, B: 2, E: 1, C: 3, F: 3
Biopsias disponibles ^a	Fibrosis II (metavir): 3 pacientes Fibrosis III (metavir): 4 pacientes

^a Las otras 2 biopsias fueron realizadas en centros diferentes del nuestro.

progresiva, un síndrome de ovarios poliquísticos, un tumor vesical, 3 pacientes con hipertensión arterial, un paciente con cardiopatía isquémica, que además presentaba signos de hipertensión portal, y otro con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los parámetros analíticos principales al inicio del tratamiento se muestran en la [tabla 1](#). El genotipo D fue el más prevalente (8/33), si bien en 11 casos la determinación del genotipo no fue realizada.

El tratamiento se prescribió en 2 casos como profilaxis de la reactivación del VHB en pacientes que iban a recibir quimioterapia; el resto de ellos fueron tratados al cumplir los criterios establecidos en las sucesivas guías de práctica clínica para la HCB^{2,3,13}.

Se realizaron 9 biopsias, identificándose en 2 de ellas hallazgos histológicos característicos de cirrosis hepática. Otros 3 pacientes en los que no se realizó biopsia presentaron signos clínicos, analíticos o en pruebas de imagen de cirrosis.

El fármaco más utilizado como terapia inicial fue lamivudina (13 enfermos, 39,39%), seguida de tenofovir⁸, entecavir⁷ y adefovir⁵. La duración media global del tratamiento fue de 46,81 meses $\pm$ 36,70 (desviación típica). La duración específica del tratamiento según el fármaco utilizado, así como los cambios que se realizaron, se muestran en la [tabla 2](#). Desde 2008 todos los pacientes recibieron tenofovir o entecavir.

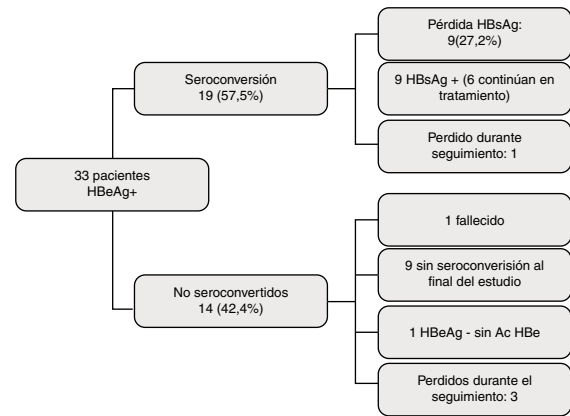


Figura 2 Evolución de los pacientes HBeAg+. De los 33 pacientes que recibieron AO, 19 (57,5%) seroconvirtieron el HBeAg y 14 (42,4%) no lo hicieron. En total, 4 casos se perdieron durante el seguimiento, 3 sin seroconversión y uno tras ella. Nueve pacientes (27,27%) eliminaron el antígeno de superficie.

Seroconversión del antígeno e de la hepatitis B (fig. 2)

Al final del estudio (junio del 2012), 19 de los 33 pacientes tratados con AO (57,57%) habían seroconvertido el HBeAg (ADN indetectable, HBeAg- y HBeAc +). El tiempo medio transcurrido hasta la seroconversión fue de 14,62 meses³⁻⁴⁶. Solo 2 pacientes presentaron posteriormente transaminasas elevadas y ADN mayor de 20 U, aunque en ningún caso la carga viral fue superior a 2.000 U.

Siete pacientes recibían tratamiento con lamivudina cuando se produjo la seroconversión, 5 tenofovir, 3 entecavir, 3 adefovir y el último lamivudina más adefovir por aparición de resistencias. En un caso se perdió el seguimiento transcurridos 21 meses desde la seroconversión.

No se objetivó la reversión del HBeAg en ningún caso, excepto en un paciente en el que se observaron 2 seroconversiones: primero con lamivudina y posteriormente con adefovir. Se trataba de un varón de 45 años, que seroconvirtió tras 2 años de tratamiento con lamivudina. A los 5 meses de suspender este fármaco, mostró de nuevo positividad

Tabla 2 Fármacos utilizados, duración del tratamiento y cambios realizados a lo largo del seguimiento de los pacientes que recibieron AO

Fármaco inicial	Pacientes tratados	Duración media del tratamiento	Cambios realizados
Adefovir	5	40,6 meses	En 2 casos a tenofovir: en un paciente por seguridad y en otro por aparición de resistencias
Entecavir	7	29,1 meses	En un caso se cambia a tenofovir ante la no seroconversión del Ag e
Lamivudina	13	73 meses	En 7 pacientes por resistencias: – Se añade adefovir en 5 casos ^a – Se cambia a adefovir en 2 ^b
Tenofovir	8	16,75 meses	En un caso a entecavir por seguridad Ninguno

^a Posteriormente, en 3 pacientes se cambia por seguridad adefovir + lamivudina por tenofovir.

^b Posteriormente, en los 2 pacientes se cambia por seguridad adefovir por tenofovir.

Tabla 3 Características de los pacientes HBeAg+ en los que se negativizó el antígeno de superficie

Edad media $\pm$ desviación estándar (años)	48,5 $\pm$ (29-75)
Sexo	6 varones, 3 mujeres
Genotipo	D: 2, A: 3, F: 2 ^a , no determinado: 2
Tiempo transcurrido hasta la negativización del HBsAg	47,75 meses (18-96)

^a Los 2 pacientes con genotipo F eran hermanos.

para el HBeAg y resistencia posterior a lamivudina. Se cambió a adefovir, seroconvirtiendo más tarde otra vez el HBeAg. Actualmente, se encuentra, por seguridad, en tratamiento con tenofovir.

A pesar de la aparición de resistencias durante el tratamiento, 3 pacientes lograron seroconvertir el HBeAg: en un caso, se pautó lamivudina, seguida de adefovir y finalmente tenofovir antes de la seroconversión, y en otros 2 se añadió adefovir a la lamivudina.

De los 14 pacientes que no seroconvirtieron el HBeAg, 3 se perdieron durante el seguimiento y uno falleció por complicaciones derivadas de su enfermedad hepática. El antígeno e se negativizó sin seroconversión anti e posterior en un paciente, mientras que en los 9 restantes, el HBeAg continuaba siendo positivo al finalizar el estudio. En este último grupo, 7 presentaban transaminasas normales y ADN negativo.

Negativización del antígeno de superficie de la hepatitis B (fig. 2)

El HBsAg se negativizó en 9 pacientes (27,27% del total, 47,36% de los que seroconvirtieron); sus características basales se muestran en la [tabla 3](#). Tres de ellos habían sido tratados con lamivudina, 3 con tenofovir, uno con entecavir y otro con adefovir. El noveno caso recibía terapia combinada con lamivudina y adefovir por aparición de resistencias a lamivudina.

El tiempo medio transcurrido hasta la pérdida del HBsAg fue de 47,75 meses desde el inicio del tratamiento (rango 18-96) y 24,55 meses desde la seroconversión del HBeAg (rango 3-50). Solo en 2 casos los AO fueron suspendidos 2 meses y 2 años antes, respectivamente, antes de la negativización; en todos los demás, se mantuvo el tratamiento tras la seroconversión hasta la pérdida del HBsAg.

Dos pacientes con resistencias al tratamiento (uno, primero a lamivudina y después a adefovir, en el que se pautó tenofovir, y otro al que se añadió adefovir por resistencias a lamivudina) lograron negativizar el antígeno de superficie.

Cinco de los 9 pacientes (55,5%) que negativizaron el HBsAg desarrollaron anticuerpos frente al mismo. En un caso, el anti-HBs continúa negativo, y en 3 no se dispone de información a este respecto.

Tras un seguimiento medio de 35,6 meses (6-78) no se ha objetivado la reaparición del HBsAg en ningún caso.

Finalización del tratamiento

Durante el periodo analizado, se suspendieron los AO en 12 casos. Siete tras la negativización del HBsAg y 5 transcurridos 6-12 meses después de la seroconversión anti e. Dos de estos últimos eliminaron el HBsAg después de suspender el tratamiento.

Al final del estudio (junio del 2012), continuaban en tratamiento con AO 16 pacientes (9 seroconvertidos) y se desconocía la situación de 4 por pérdida del seguimiento durante más de un año. Estos pacientes fueron controlados en la consulta durante una media de 10,25 meses $\pm$ 11,026 (desviación típica) antes de abandonar el seguimiento. Uno de ellos seroconvirtió el HBeAg tras 5 meses de tratamiento con lamivudina y acudió a las revisiones durante 25 meses.

Se diagnosticó un caso de carcinoma hepatocelular desarrollado 6 años después del inicio del tratamiento. El paciente falleció por complicaciones derivadas de su enfermedad hepática y nunca llegó a producirse la seroconversión del HBeAg. Inicialmente, fue tratado con lamivudina, aunque a los 16 meses se cambió a adefovir por aparición de resistencias. Tras 18 meses con adefovir, se prescribió tenofovir por seguridad. La carga viral en el momento del fallecimiento era 575 U.

Resistencias

Se objetivaron 8 casos de resistencias en 7 pacientes: 6 estaban en tratamiento con lamivudina y otro desarrolló resistencia primero a lamivudina y posteriormente a adefovir.

La aparición de resistencias se sospechó en todos aquellos casos en los que se produjo un aumento de la carga viral superior a 1 log₁₀ U/ml en relación con el valor más bajo de ADN detectado durante el tratamiento. Ante esta situación, se investigó, en primer lugar, el grado de adherencia mediante entrevista personal en la consulta y a través de los registros informatizados de recogida y entrega de medicación de la farmacia hospitalaria.

Tras descartar una falta de adherencia al tratamiento, se llevó a cabo un estudio de mutaciones relacionadas con la aparición de resistencias a los AO. Se añadió adefovir en 5 casos y se cambió a adefovir en uno. El paciente con resistencia primero a lamivudina y después a adefovir fue finalmente tratado con tenofovir.

El tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de resistencias fue de 23,75 (7-62) meses.

El porcentaje global de resistencias a lamivudina a lo largo del estudio fue del 53,84% (7/13).

Las mutaciones detectadas en los 7 pacientes fueron L180M + M204V y N236T, que confieren resistencia a lamivudina y adefovir, respectivamente.

Seguridad y efectos adversos

No se objetivó ningún efecto secundario grave que obligara a la suspensión de los AO. Únicamente cabe destacar el aumento de las cifras de creatinina (1,8mg/dl) en un paciente cirrótico tratado con lamivudina y adefovir (por resistencia a lamivudina) a los 8 meses de su inicio. Este hecho hizo que se modificara la posología de los

fármacos, que pasaron a ser administrados en días alternos, manteniéndose la creatinina entre 1,38 y 1,79 mg/dl. Actualmente, dicho paciente continúa en tratamiento con tenofovir, manteniendo unas cifras de creatinina estables en torno a 1,36-1,47 mg/dl.

Una paciente fue tratada con AO durante el embarazo en 2 ocasiones: la primera vez (año 2007) con lamivudina, añadiéndose adefovir durante el último mes por presentar una elevada carga viral. En el segundo embarazo (año 2008), lamivudina y adefovir fueron sustituidos por tenofovir en el primer trimestre manteniéndose en la actualidad dicho tratamiento. En ambos casos, se consiguió el parto a término de niños sanos.

Discusión

La HCB HBeAg negativa es la más prevalente, tanto en España como en gran parte de Europa^{2,14,15}, mientras que los pacientes en fase de inmunorreactividad (HBeAg+) constituyen un grupo menos numeroso en nuestro entorno. Estudios basados en modelos matemáticos de Markov estimaron que, en 2005, existirían aproximadamente 65.308 casos de HCB e+ en nuestro país, lo que supondría un 13% de la cohorte de pacientes analizada¹⁶. Posteriores trabajos españoles sustentados en la práctica clínica real han mostrado porcentajes de prevalencia de la HCB e+ del 12,39%¹⁷, similares a los obtenidos en nuestro estudio.

En la actualidad, el tratamiento de la HCB tiene como objetivo ideal la pérdida del HBsAg. Sin embargo, este hecho es infrecuente¹⁸, sobre todo en la HCB e-, por lo que en la práctica habitual se intentan establecer metas más realistas. Alcanzar y mantener unos niveles normales de transaminasas y una respuesta viral sostenida (ADN negativo) una vez finalizado el tratamiento, se considera un resultado satisfactorio y se asocia a una mejoría significativa del pronóstico².

En la HCB e+, la seroconversión del HBeAg se considera un hecho clave en la historia natural de la infección. Tanto es así que muchos autores sugieren que transcurridos 6-12 meses tras la seroconversión (fase de consolidación), sería posible suspender el tratamiento si no existe cirrosis ni fibrosis significativa. Sin embargo, diversos trabajos coinciden en señalar que un considerable porcentaje de estos pacientes no logra mantener una respuesta viral sostenida y requieren de nuevo tratamiento¹⁹⁻²⁴. Por este motivo, una mayor duración de la terapia de consolidación tras la seroconversión podría aumentar los porcentajes de remisión a largo plazo^{25,26}.

Diversas investigaciones realizadas con el objetivo de analizar la eficacia de los fármacos antivirales disponibles hasta la fecha muestran unos porcentajes de seroconversión anti-e a los 12 meses desde su inicio del 16-18% para lamivudina²⁷⁻³¹, el 12-18% para adefovir^{32,33} y el 21% para tenofovir³³ y entecavir^{30,34-36}.

Se ha observado que la tasa de seroconversión aumenta a medida que se prolonga la duración del tratamiento³⁷⁻⁴⁶. Así, en el estudio de Chang et al., este porcentaje alcanza el 47% en una cohorte de pacientes que recibieron lamivudina y fueron seguidos durante 4 años⁴⁵. Por su parte, Marcellin et al., tras un seguimiento de 5 años en pacientes tratados con adefovir⁴⁶, describen una tasa de seroconversión del 48%.

No obstante, este potencial incremento del éxito terapéutico al aumentar el periodo de tratamiento se ve contrarrestado por la aparición de resistencias a largo plazo, fundamentalmente en el caso de lamivudina y adefovir¹⁹. En la actualidad, este hecho se ha visto superado con los antivirales de alta barrera genética (tenofovir y entecavir), que demuestran elevadas tasas de seroconversión y muy bajos o nulos porcentajes de resistencia. Así, Marcellin et al., en un reciente trabajo, presentan una tasa de seroconversión del 40% con tenofovir tras 5 años de seguimiento⁴⁷. No se ha comunicado hasta la fecha ningún caso de resistencia a dicho fármaco.

Por otra parte, diversos autores han demostrado que la supresión del ADN-VHB a largo plazo con los fármacos de última generación puede, además, inducir la reversión de la fibrosis/cirrosis⁴⁷⁻⁴⁹.

Los estudios de práctica clínica real, como también lo es el nuestro, incluyen grupos heterogéneos de pacientes y circunstancias, pero aportan datos más próximos a la realidad que los obtenidos en los ensayos clínicos. Esto se debe a que los estudios aleatorizados y controlados restringen las características de los sujetos participantes, de tal forma que, en ocasiones, las poblaciones estudiadas son muy diferentes a las realmente atendidas en nuestras consultas⁵⁰.

En España, estudios basados en la práctica habitual, como el publicado por Buti et al., muestran un porcentaje de pérdida del HBeAg del 26% y una tasa de seroconversión anti-e del 22% tras 48 semanas de tratamiento con entecavir³⁶. En este trabajo, se incluyó a 190 pacientes diagnosticados de HCB que nunca habían sido tratados con análogos de nucleósidos. El 30% eran HBeAg+ y, de los 12 que seroconvirtieron, 4 lo hicieron antes de la semana 24 y 8 entre la semana 24 y la 48.

El porcentaje de seroconversión que obtuvimos en nuestro trabajo fue mayor que el presentado por Buti et al. (57,57%, 19/33). Este hecho significativo, podría estar relacionado con una mayor duración del tratamiento en nuestro caso: 46,81 meses de media vs. un máximo de 48 semanas en el estudio de Buti et al. Por otra parte, también podría contribuir el elevado porcentaje de adherencia al tratamiento en nuestro grupo, circunstancia que analizamos en un trabajo previo, el cual incluía a la mayoría de los casos analizados en el presente estudio⁵¹. Hay que tener en cuenta, además, que la utilización de distintos antivirales a lo largo del periodo de seguimiento hace difícilmente comparables los resultados con otras publicaciones. Finalmente, el número limitado de pacientes con HCB e+ en nuestro medio y el diseño retrospectivo del análisis podrían limitar el significado de los resultados obtenidos.

Con respecto a la pérdida del HBsAg, en el estudio anteriormente comentado de Buti et al. se objetivaron solo 2 casos tras 48 semanas de tratamiento con entecavir. Por nuestra parte, 9 de los 33 pacientes tratados con diversos AO consiguieron eliminar dicho antígeno tras una media de 47,75 meses de tratamiento (18-96). En ningún caso se constató la reaparición del HBsAg tras un seguimiento medio de 35,6 meses (6-78) desde su desaparición.

Esta elevada tasa de pérdida del HBsAg podría estar relacionada, en parte, con todos los factores comentados anteriormente respecto a la seroconversión. Por otra, puede estar influida por el hecho de que se mantuvo el tratamiento

en la mayoría de los pacientes (7/9) tras la pérdida del HBeAg y el desarrollo de anticuerpos. Este hecho apoyaría las conclusiones de otros autores, que indican que el mantenimiento de la terapia de consolidación más de un año podría aumentar los porcentajes de remisión a largo plazo en determinados casos^{25,26}. Recientemente, Invernizzi et al. llevaron a cabo un estudio en el que siguieron durante 44 meses (12-117) a 27 pacientes (48% HBeAg+) tratados con AO que eliminaron el antígeno de superficie. Mostraron que es seguro finalizar el tratamiento al perder dicho antígeno si se generan anti-HBs, o tras un periodo de consolidación de 12 meses aún sin la producción de anticuerpos⁵². La durabilidad del aclaramiento del HBsAg tras el tratamiento con AO también ha sido recientemente analizada. Kim et al. estudiaron a un grupo de 4.578 pacientes, de los cuales 121 eliminaron el HBsAg tras recibir lamivudina o entecavir. Incluyeron a 58 de estos pacientes tras excluir por diversas razones a 63, siendo el 47% de los casos finalmente analizados HBeAg+. La reaparición del HBsAg ocurrió en 5 pacientes (8,6%), 3 de los cuales consiguieron eliminar de nuevo el antígeno de superficie de forma espontánea sin tratamiento⁵³.

Tres pacientes con resistencias al tratamiento farmacológico en nuestro estudio consiguieron seroconvertir el HBeAg y 2 de ellos incluso eliminaron el HBsAg. Aunque existen pocas comunicaciones acerca de este hecho, cabe destacar la publicación de Fung et al. sobre el uso de tenofovir en pacientes con resistencia previa demostrada a lamivudina. Estos autores objetivaron en dicho grupo una tasa de pérdida del HBeAg y HBsAg del 15% (10/65) y el 11% (7/65), respectivamente, con lo que demuestran que tenofovir es una opción segura y eficaz en aquellos casos con resistencias previas a lamivudina^{2,54}.

Otros trabajos con pacientes procedentes de la práctica real y tratamiento prolongado ofrecen resultados muy similares al nuestro. Es el caso de la reciente publicación presentada por Lampertico, en la que se incluye a 418 pacientes que recibieron entecavir durante 52 meses (2-66). El 17% (71 pacientes) eran HBeAg+. La tasa de seroconversión y pérdida del HBsAg fue incrementando de forma progresiva hasta el 60 y el 25%, respectivamente, a los 5 años⁵⁵.

Por último, objetivamos un porcentaje global de resistencias del 21,21% (7/33). La mayoría se produjo con lamivudina y, como era previsible, en ningún paciente tratado con tenofovir, ni tampoco con entecavir.

La tasa de desarrollo de variantes resistentes a lamivudina fue del 53,84% (7/13) y el tiempo medio de tratamiento transcurrido en estos casos fue de 23,75 meses. Este elevado porcentaje de aparición de resistencias a lamivudina es un hecho constatado en investigaciones previas², y la principal limitación del uso de este fármaco a largo plazo. Se ha demostrado que este porcentaje aumenta progresivamente por cada año de tratamiento, siendo del 24% a los 12 meses y alcanzando el 70% a los 5 años.

Como conclusión, nuestro estudio muestra que el tratamiento a largo plazo con AO de los pacientes con HCB e+ permite alcanzar una elevada tasa de seroconversión anti-e y una considerable proporción de pérdida del HBsAg. Los resultados apoyan una mayor duración del tratamiento de consolidación tras la seroconversión con el objetivo de mantener una respuesta viral sostenida.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

1. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat.* 2004;11:97-107.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012;57:167-85.
3. Buti M, García-Samaniego J, Prieto M, Rodríguez M, Sánchez-Tapias JM, Suárez E, et al. Consensus document of the Spanish Association for the Study of the Liver on the treatment of hepatitis B infection (2012). *Gastroenterol Hepatol.* 2012;35:512-28.
4. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: New estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine.* 2012;30:2212-9.
5. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 2009;49:S45-55.
6. Kwon H, Lok AS. Hepatitis B therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8:275-84.
7. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Seeff LB, Jones EA, Waggoner JG, Bales ZB. Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. *Ann Intern Med.* 1981;94:744-8.
8. Liaw YF, Chu CM, Su IJ, Huang MJ, Lin DY, Chang-Chien CS. Clinical and histological events preceding hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B hepatitis. *Gastroenterology.* 1983;84:216-9.
9. Fattovich G, Rugge M, Brollo L, Pontisso P, Noventa F, Guido M, et al. Clinical, virologic and histologic outcome following seroconversion from HBeAg to anti-HBe in chronic hepatitis type B. *Hepatology.* 1986;6:167-722.
10. Lok AS, Lai CL, Wu PC, Leung EK, Lam TS. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology.* 1987;92:1839-43.
11. Lok A. Hepatitis B. En: Dooley JS, Lok A, Burroughs, Heathcote EJ, editores. *Sherlock' diseases of the liver and biliary system.* 12.^a ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd; 2011. p. 615-31.
12. Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, You SL, Lu SN, Wang LY, et al., Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer in HBV (REVEAL-HBV) Study Group. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology.* 2010;138:1747-54.
13. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2009;50:227-42.
14. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: Natural history and treatment. *Semin Liver Dis.* 2006;26:130-41.
15. Funk ML, Rosenberg DM, Lok AS. World-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants. *J Viral Hepat.* 2002;9:52-61.
16. Idris BI, Brosa M, Richardus JH, Esteban R, Schalm SW, Buti M. Estimating the future health burden of chronic hepatitis B and the impact of therapy in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20:320-6.
17. Gómez Rodríguez R, Guardiola Arévalo A, Gómez Moreno AZ, García Vela A, Gómez Hernando C, Rodríguez Merlo R, et al. Characteristics of patients with chronic hepatitis B virus infection. Analysis of a series of 474 patients. *Gastroenterol Hepatol.* 2013;36:243-53.

18. Chevaliez S, Hézode C, Bahrami S, Grare M, Pawlotsky JM. Long-term hepatitis B surface antigen (HBsAg) kinetics during nucleoside/nucleotide analogue therapy: Finite treatment duration unlikely. *J Hepatol.* 2013;58:676–83.
19. Reijnders JG, Perquin MJ, Zhang N, Hansen BE, Janssen HL. Nucleos(t)ide analogues only induce temporary hepatitis B e antigen seroconversion in most patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2010;139:491–8.
20. Van Nunen AB, Hansen BE, Suh DJ, Löhr HF, Chemello L, Fontaine H, et al. Durability of HBeAg seroconversion following antiviral therapy for chronic hepatitis B: Relation to type of therapy and pretreatment serum hepatitis B virus DNA and alanine aminotransferase. *Gut.* 2003;52:420–4.
21. Song BC, Suh DJ, Lee HC, Chung YH, Lee YS. Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea. *Hepatology.* 2000;32:803–6.
22. Dienstag JL, Cianciara J, Karayalcin S, Kowdley KV, Willems B, Plisek S, et al. Durability of serologic response after lamivudine treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2003;37:748–55.
23. Yoon SK, Jang JW, Kim CW, Bae SH, Choi JY, Choi SW, et al. Long-term results of lamivudine monotherapy in Korean patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: Response and relapse rates, and factors related to durability of HBeAg seroconversion. *Interimology.* 2005;48:341–9.
24. Chaung KT, Ha NB, Trinh HN, Garcia RT, Nguyen HA, Nguyen KK, et al. High frequency of recurrent viremia after hepatitis B e antigen seroconversion and consolidation therapy. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46:865–70.
25. Lee HW, Lee HJ, Hwang JS, Sohn JH, Jang JY, Han KJ, et al. Lamivudine maintenance beyond one year after HBeAg seroconversion is a major factor for sustained virologic response in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2010;51:415–21.
26. Wang L, Liu F, Liu YD, Li XY, Wang JB, Zhang ZH, et al. Stringent cessation criterion results in better durability of lamivudine treatment: A prospective clinical study in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B patients. *J Viral Hepat.* 2010;17:298–304.
27. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al., Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Study Group. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2005;352:2682–95.
28. Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, 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.
29. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med.* 1999;341:1256–63.
30. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al., BEHoLD A1463022 Study Group. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2006;354:1001–10.
31. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al., GLOBE Study Group. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2007;357:2576–88.
32. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al., Adefovir Dipivoxil 437 Study Group. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2003;348:808–16.
33. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2008;359:2442–55.
34. Pol S, Lampertico P. First-line treatment of chronic hepatitis B with entecavir or tenofovir in “real-life” settings: From clinical trials to clinical practice. *J Viral Hepat.* 2012;19:377–86.
35. Scaglione SJ, Lok AS. Effectiveness of hepatitis B treatment in clinical practice. *Gastroenterology.* 2012;142:1360–8.
36. Buti M, Morillas RM, Prieto M, Diago M, Pérez J, Solà R, et al., ORIENTE Study Group. Efficacy and safety of entecavir in clinical practice in treatment-naïve Caucasian chronic hepatitis B patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24:535–42.
37. Liaw YF, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, 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.
38. 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.
39. Leung NW, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY, et al., Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. 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.
40. Chang TT, Lai CL, Kew Yoon S, Lee SS, Coelho HS, Carrilho FJ, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2010;51:422–30.
41. Wang Y, Thongsawat S, Gane EJ, Liaw YF, Jia J, Hou J, et al. Efficacy and safety of continuous 4-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat.* 2013;20:e37–46.
42. Gane EJ, Wang Y, Liaw YF, Hou J, Thongsawat S, Wan M, et al. Efficacy and safety of prolonged 3-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int.* 2011;31:676–84.
43. Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, et al., GLOBE Study Group. 2-year GLOBE trial results: Telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2009;136:486–95.
44. 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.
45. 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.
46. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Sievert W, Tong M, Arterburn S, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2008;48:750–8.
47. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: A 5-year open-label follow-up study. *Lancet.* 2013;381:468–75.
48. Zoutendijk R, Reijnders JG, Zoulim F, Brown A, Mutimer DJ, Deterding K, et al., VIRGIL Surveillance Study Group. Virological response to entecavir is associated with a better clinical outcome in chronic hepatitis B patients with cirrhosis. *Gut.* 2013;62:760–5.
49. Schiff ER, Lee SS, Chao YC, Kew Yoon S, Bessone F, Wu SS, et al. Long-term treatment with entecavir induces reversal of advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:274–6.
50. Marcellin P, Asselah T. Long-term therapy for chronic hepatitis B: Hepatitis B virus DNA suppression leading to cirrhosis reversal. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28:912–23.
51. Martín-Mateos RM, Moreira-Vicente VF, Cuesta-López I, Rodríguez-Sagrado MA, García-Alonso FJ, González-Tallón AI, et al. Treatment adherence and persistence in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterol Hepatol.* 2012;35:293–4.
52. Invernizzi F, Lampertico P, Loglio A, Iavarone M, Viganò M, Facchetti F, et al. Nucleos(t)ide analogues can be safely

- discontinued in crónica hepatitis B patients achieving HBsAg seroclearance. *Hepatology*. 2012;56:338A.
53. Kim GA, Lim Y, An J, Lee D, Shim JH, Kim KM, et al. Is HBsAg seroclearance following nucleoside analogue therapy durable in patients with chronic hepatitis B? *Hepatology*. 2012;56:345A.
54. Fung S, Kwan P, Milotka JF, Horban A, Pelemis M, Hsu P, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF (TDF) in chronic hepatitis B virus infected patients with documented Lamivudine resistance (LAM-R). *Hepatology*. 2012;56:198A.
55. Lampertico P, Soffredini R, Vigano M, Minola E, Cologni G, Rizzi M, et al. Entecavir treatment for NUC naïve, real practice patients with chronic hepatitis B: Excellent viral suppression and safety profile over 5 years of treatment. *Hepatology*. 2012;56:370A.