

Hepatitis B crónica

TRATAMIENTO
HBeAg +

EPIDEMIOLOGÍA *pág. 1*

HISTORIA NATURAL *pág. 6*

TRATAMIENTO antiHBe + *pág. 18*

LUISA GARCÍA^a Y
FERNANDO GONZÁLEZ^b

^aServicio de Gastroenterología.
Unidad de Hepatología. Hospital
Universitario de la Princesa.
Madrid, España.

^bSección de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario de
Guadalajara. Guadalajara, España.

Tratamiento de la hepatitis B crónica HBeAg positivo

Puntos clave

En pacientes con hepatitis crónica HBeAg positivo y valores elevados de transaminasas se puede utilizar cualquiera de los fármacos aprobados en la actualidad: interferón alfa (IFN- α), lamivudina o adefovir. Antes de comenzar el tratamiento se debe valorar la edad del paciente, la gravedad de la enfermedad hepática, la probabilidad de respuesta y los potenciales efectos adversos.

Las ventajas del IFN- α son un tratamiento de duración limitada, respuesta más duradera y ausencia de mutantes resistentes; sin embargo, tiene más efectos secundarios y contraindicaciones.

La lamivudina se tolera bien pero la durabilidad de la respuesta es menor y el tratamiento a largo plazo se asocia a mutantes resistentes que limitan su beneficio.

El adefovir tiene escasos efectos secundarios salvo riesgo de nefrotoxicidad y es activo frente a las mutantes resistentes a lamivudina pero se desconocen su eficacia y riesgo de resistencias a largo plazo.

En los pacientes con hepatitis crónica HBeAg positivo y valores normales de transaminasas o < 2 veces el valor normal, no se recomienda tratamiento antiviral a menos que los pacientes reciban tratamiento inmunosupresor o quimioterapéutico.

En la actualidad se dispone de 3 fármacos antivirales en el tratamiento de la hepatitis B crónica HBeAg positivo: interferón alfa (IFN- α), lamivudina y adefovir¹⁻⁵ (tabla 1). Se están investigando otras opciones terapéuticas. En este trabajo se revisan las recomendaciones terapéuticas establecidas en las más recientes conferencias de consenso internacionales organizadas por los Institutos Americanos de la Salud (NIH-2001)¹ y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL 2002)⁴, así como en la Guía de Práctica Clínica de la Asociación Americana para el Estudio del Hígado (www.aasld.org)^{2,3}.

Objetivo del tratamiento

A pesar de que hace más de dos décadas se dispone de una vacuna segura y eficaz, la hepatitis B continúa siendo un importante problema de salud pública¹⁻⁵. La hepatitis crónica HBeAg positivo atribuida a la cepa salvaje o estándar del virus, afecta por lo general a pacientes más jóvenes y se caracteriza por elevados valores de ADN-VHB circulante (en muchos casos superiores a 10⁷-10⁸ copias/ml), con mayor probabilidad de desarrollar cirrosis y hepatocarcinoma⁶. El principal objetivo del tratamiento de la hepatitis B crónica es la erradicación del VHB que, sin embargo, resulta muy difícil de alcanzar debido a la persistencia de ADN circular "cerrado de forma covalente" (ADNccc) en los hepatocitos, que es resistente a la acción de la mayoría de los fármacos antivirales y causante de la reactivación de la replicación del virus^{2,5}. Por ello, el objetivo más realista en el abordaje terapéutico de la hepatitis B es la supresión de la replicación viral que se acompaña de normalización o disminución de los valores de transaminasas, me-

joría de la lesión histológica hepática y evita la progresión de la enfermedad.

La decisión de tratar a un paciente con hepatitis por el VHB va a depender de la edad del paciente y de su estado general de salud, de la gravedad de la enfermedad hepática y otras comorbilidades, de la probabilidad de respuesta y del riesgo de los efectos adversos que pueda desarrollar con el tratamiento^{2,5}. Asimismo, deberá tenerse en cuenta la presencia de otros factores que puedan exacerbar la lesión hepática, como obesidad, consumo de alcohol, fármacos o drogas y recomendar vida saludable y la administración de la vacuna antihepatitis A en el caso de que los pacientes no estén inmunizados^{2,5}.

Tabla 1. Tratamientos de la hepatitis B crónica HBeAg positivo

IFN- α

Dosis 5 MU/d o 9 - 10 MU 3 veces/semana/4-6 meses, vía subcutánea

Niños - 6 MU/m² 3 veces/semana/4-6 meses, vía subcutánea

PEG-IFN- α : Fase III

Análogos de nucleósidos/nucleótidos

Lamivudina - 100 mg/día, vía oral (niños 3 mg/kg/día)

Adefovir dipivoxil - 10 mg/día, vía oral

Tenofovir - 300 mg/día vía oral

Entecavir - Fase III

Emtricitabina (FTC) - Fase III

Clevudina (L-FMAU) - Fase III

β -L timidina (LdT) - Fase III

β -L-2 deoxicitudina (LdC) - Fase III

β -L-2 deoxiadenosina (LdA) - Fase III

IFN: interferón; PEG-IFN: interferón pegilado.

Lectura rápida



Antes de decidir el tratamiento se debe tener en cuenta la edad del paciente, la gravedad de la enfermedad hepática, la probabilidad de respuesta y los potenciales efectos secundarios.

Se debe recomendar siempre un estilo de vida saludable, evitar tóxicos y recibir la vacuna antihepatitis A en los pacientes no inmunes.

El tratamiento está indicado en pacientes con hepatitis crónica HbeAg positivo con valores elevados de transaminasas y actividad necroinflamatoria moderada-grave en la biopsia.

Como tratamiento de primera línea se puede indicar cualquiera de los fármacos registrados en la actualidad: interferón alfa (IFN- α), lamivudina o adefovir.



Criterios de respuesta terapéutica

La respuesta óptima al tratamiento antiviral requiere la combinación de las denominadas respuesta bioquímica, virológica e histológica y que estas respuestas se mantengan (respuesta mantenida o sostenida)^{1,5} (tabla 2). La respuesta bioquímica consiste en la normalización de los valores de transaminasas séricas; la respuesta virológica, en la supresión de la replicación viral con valores de ADN-VHB inferiores a 10^5 copias/ml, y en la seroconversión se debe tener en cuenta que en los pacientes con hepatitis crónica HBeAg+ la respuesta virológica se acompaña en ocasiones de la negativización del HBeAg y el desarrollo posterior de antiHBe. La pérdida de HBeAg indica la transición a un estado de baja replicación viral que se acompaña, a menudo, de una remisión de la enfermedad. No obstante, después de la seroconversión, en determinadas circunstancias se puede producir la reaparición del HBeAg o el desarrollo de mutaciones en la región *precore* que comporta la positividad del ADN-VHB en ausencia de HBeAg^{2,4,5}.

Resolución de la infección o respuesta completa

La resolución de la hepatitis crónica por el VHB viene dada por la pérdida del HBeAg y el desarrollo de antiHBs. En los diferentes estudios de tratamiento de la hepatitis B crónica

con IFN- α , lamivudina o adefovir, el porcentaje de seroconversión a antiHBs es pobre y oscila entre el 2 y el 8%^{2,4,5}.

Respuesta histológica

A pesar de que no existe consenso en su definición, la mayoría de los estudios clínicos definen la respuesta histológica como la disminución de al menos 2 puntos en los parámetros necroinflamatorios del índice de actividad histológica (Knodell, Scheuer, Metavir, Ishak) sin empeoramiento del estadio de fibrosis^{2,4,5}.

Respuesta sostenida

Se define como la que se mantiene más de 12 meses después de la finalización del tratamiento. En la hepatitis B pueden observarse recaídas después de un período de 12 meses, por lo que en cualquier caso es obligado efectuar un seguimiento clínico para confirmar el mantenimiento de la respuesta.

Fármacos antivirales

En la actualidad se dispone de 3 fármacos aprobados por las autoridades sanitarias para el tratamiento de la hepatitis crónica por el VHB (tabla 1). El IFN- α recombinante (durante muchos años el único agente terapéutico frente a la infección por el VHB) y la lamivudina (primer fármaco antiviral de administración oral en el tratamiento de esta enfermedad) están registrados y comercializados para el tratamiento de la hepatitis B crónica en la mayoría de los países. Por otro lado, un nuevo medicamento del grupo de los análogos de nucleótido denominado adefovir se aprobó en 2003 para el tratamiento de la hepatitis B en Estados Unidos y Europa y varios fármacos más están en fase de desarrollo clínico^{4,5} (tabla 1). Existen pocos datos de estudios clínicos que comparen la eficacia de estos 3 fármacos (tabla 3). La mayoría de los datos disponibles hacen referencia a su utilización en monoterapia y se está evaluando la eficacia de su posible combinación⁷⁻⁹.

Los pacientes con hepatitis crónica HBeAg positivo con valores elevados de transaminasas y enfermedad hepática compensada deben estar en observación durante 3-6 meses antes de iniciar el tratamiento por si se produce la seroconversión espontánea de HBeAg a antiHBe^{2,3}. Los pacientes con hepatitis crónica HbeAg positivo, valores elevados de ADN-VHB sérico y normales de transaminasas no deben tratarse salvo si están recibiendo tratamiento inmunosupresor o quimioterapia¹⁻⁵.

Tabla 2. Criterios de respuesta terapéutica

Respuesta bioquímica

ALT normal

Respuesta virológica

Inhibición de la replicación viral:
ADN-VHB-

Seroconversión: HbeAg-/antiHBe+

Resolución de la infección o respuesta completa:

HbsAg (-) anti HBs (+)

Eliminación del ADNccc en el tejido hepático

Respuesta histológica

Mejoría de los índices de actividad necroinflamatoria y detención de la fibrosis

Respuesta sostenida

Respuesta que se mantiene más de 12 meses después de la suspensión del tratamiento

Interferón alfa

El IFN- α tiene propiedades antivirales, inmunorreguladoras, antiproliferativas, antifibrogénicas y antiangiogénicas. En los pacientes adultos con hepatitis crónica HBeAg positivo la dosis habitual es de 5 millones de unidades (MU) diarios o 9-10 MU 3 veces por semana administrado por vía subcutánea durante un período de 4-6 meses^{1-5,10}. Para los niños, 6 MU/m² 3 veces por semana, con un máximo de 10 MU¹¹. Hay pocos datos sobre cursos de tratamientos más prolongados¹².

Durante el tratamiento se observan descensos de los valores de ADN-VHB, pero la seroconversión del HBeAg puede ocurrir incluso meses después de finalizar la administración de IFN. Por ello, la respuesta se debe valorar al menos 1 año después del inicio del tratamiento. En dos tercios de los casos, la seroconversión del HBeAg a anti HBe es precedida por una elevación brusca de los valores de transaminasas como reflejo de la repuesta inmunitaria del huésped. Este "pico" de ALT suele ser asintomático, si bien en casos de cirrosis hepática puede acompañarse de manifestaciones de insuficiencia hepatocelular. En diversos metaanálisis^{10,13} se ha podido demostrar que la repuesta terapéutica eficaz, definida por la seroconversión del HBeAg se observa en el 25-40% de los pacientes con valores elevados de transaminasas a los 12 meses de iniciar el tratamiento (tabla 3). En comparación, la pérdida espontánea de HBeAg en los controles no tratados se produce en el 10-15% de los casos, por lo que el beneficio terapéutico se establece en aproximadamente el 15-25% de los pacientes tratados. La mayoría de los pacientes respondedores tienen una respuesta sostenida^{14,15}, pero la reactivación (más frecuente en los pacientes asiáticos)

se puede producir hasta en un 10-20%, generalmente durante el primer año después de haber suspendido el tratamiento. La respuesta en niños es similar a la observada en adultos^{13,16}, con una tasa de seroconversión del HBeAg de alrededor del 30% en los pacientes tratados, en comparación con el 10% observado en los controles. Los pacientes con valores normales de transaminasas o mínimamente elevados y valores elevados de ADN-VHB (> 10⁶ copias/ml) responden mal al IFN. En este grupo la tasa de negativización del HBeAg es inferior al 10% y probablemente se relaciona con el estado de inmunotolerancia que presentan estos pacientes⁵. Por otra parte, la negativización del HBeAg con IFN ocurre en el 5% de los pacientes en el primer año de tratamiento y aumenta con el paso de los años en los que desarrollan seroconversión a antiHBe. La mejoría histológica se produce lentamente. Los pacientes respondedores tienen mayor probabilidad de supervivencia y menor riesgo de experimentar una descompensación de la hepatopatía y/o desarrollo de hepatocarcinoma¹⁷⁻¹⁹. Los factores que predicen la repuesta terapéutica son la existencia de valores elevados de transaminasas, valores bajos de ADN-VHB en suero, una corta duración de la enfermedad, histología hepática con un estadio leve de fibrosis y ausencia de inmunosupresión^{1,2,4,5}. Debe recordarse que los factores que predicen la respuesta al IFN- α son los mismos que predicen la posibilidad de que se produzca una seroconversión espontánea de HBeAg, por lo que puede ser preciso realizar un seguimiento de estos pacientes antes de iniciar el tratamiento. Por otro lado, recientemente se ha sugerido que el genotipo del VHB podría influir en la respuesta terapéutica al IFN⁵.

Lectura rápida



El objetivo del tratamiento es conseguir la seroconversión de HBeAg a antiHBe, la respuesta completa se conseguiría con la seroconversión de HBsAg a antiHBs.

El tratamiento debe demorarse 3-6 meses en personas con enfermedad hepática compensada por si ocurre seroconversión espontánea del HBeAg.

Los pacientes con hepatitis crónica HbeAg positivo, ADN-VHB positivo y valores normales de transaminasas o casi normales no deben recibir tratamiento porque resulta poco eficaz. Solamente se indicaría tratamiento si aumentan los valores de transaminasas o reciben tratamiento inmunosupresor o quimioterapéutico.



Tabla 3. Eficacia del tratamiento en la hepatitis B crónica HbeAg positivo

	Interferón α		Lamivudina		Adefovir	
	12-24 s	Control	52 s	Control	48 s	Control
Pérdida de ADN-VHB	37%	17%	44%	16%	21%	0
Pérdida de HBeAg	33%	12%	17-32%	6-11%	24%	11%
Seroconversión HbeAg	Diferencia del 18%		16-18%	4-6%	12%	6%
Pérdida de HbsAg	7,8%	1,8%	< 1%	0	0	0
Normalización de ALT	Diferencia del 23%		41-72%	7-24%	48%	16%
Mejoría histológica	ND	ND	49-56%	23-25%	53%	25%
Durabilidad de la respuesta	80-90%		50-80%		ND	

ND: No disponible. Adaptado de Lok et al.

Lectura rápida



En los niños se recomienda el tratamiento con IFN- α o lamivudina. El adefovir no está suficientemente investigado.

Las ventajas del IFN- α son un tratamiento de duración limitada, respuesta más duradera y ausencia de mutantes resistentes. Sin embargo, tiene efectos secundarios y contraindicaciones; en este último caso se utilizaría lamivudina o adefovir.

La lamivudina se tolera bien pero la durabilidad de respuesta es menor y el tratamiento a largo plazo se asocia a mutantes resistentes que limitan su beneficio.



El IFN- α se asocia a muchos efectos secundarios (tabla 4). El síndrome pseudogripal, la astenia, la depresión y las citopenias son los más frecuentes. El IFN- α puede exacerbar o desarrollar enfermedades autoinmunes. Un análisis de 9 ensayos controlados con 552 pacientes mostraba que el 35% de ellos requería reducción de dosis y el 5% supresión del tratamiento¹⁴.

Interferón alfa pegilado

Recientemente se ha comercializado una nueva formulación del IFN- α denominada IFN pegilado (PEG-IFN), fruto de la unión del IFN- α con polietilenglicol. La mayor eficacia terapéutica del PEG-IFN en la hepatitis C crónica ha motivado la realización de ensayos clínicos con este fármaco en la hepatitis B crónica. En un estudio reciente, en el que se incluyó a 194 pacientes con hepatitis crónica HBeAg positivo el PEG-IFN- α -2a fue superior al IFN- α convencional²⁰.

Lamivudina

La lamivudina, también denominada 3TC, un análogo del nucleósido desoxicidina, produce una inhibición intensa de la replicación del VHB y bloquea de forma competitiva la actividad ADN-polimerasa. Está indicada en el tratamiento de pacientes con hepatitis B crónica y evidencia de replicación viral, y también se utiliza para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) como parte de los regímenes de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). Se administra en una única dosis de 100 mg/día, con o sin alimentos. En niños la dosis recomendada es de 3 mg/kg/día (tabla 1). En la infección por el VIH la dosis de lamivudina es de 300 mg/día. En los pacientes HBeAg positivo la lamivudina debe administrarse hasta que tenga lugar la seroconversión

del antígeno "e" y mantenerse al menos durante 6 meses más. Por el contrario, debe considerarse su interrupción si se produce la seroconversión del HBsAg o en el caso de pérdida de eficacia.

La mayoría de los estudios clínicos con lamivudina en pacientes con hepatitis crónica HBeAg positivo coinciden en señalar que la lamivudina suprime rápida y profundamente la replicación del VHB. Tres grandes ensayos aleatorizados que incluyeron a 731 pacientes han demostrado que el tratamiento con lamivudina durante 1 año produjo la seroconversión del HBeAg en el 16-18% de los pacientes tratados (tabla 3), en comparación con el 4-6% de los pacientes del grupo control^{5,7,21,22}. Además, se observó mejoría histológica en el 49-56% de los pacientes tratados frente al 23-25% de los del grupo control. Estudios realizados en Asia^{23,24} han demostrado que con la prolongación del tratamiento se consiguen mayores tasas de seroconversión, de tal forma que tras 2, 3 y 4 años de tratamiento la proporción de pacientes con respuesta se eleva al 30, 40 y 50%, respectivamente (tabla 5). Sin embargo, es necesario tener en cuenta que en estos estudios no había pacientes que hubieran recibido placebo durante más de 1 año y, por tanto, no se pudo conocer la tasa de seroconversión espontánea, ya que se prolongó el período de seguimiento. La respuesta después de la seroconversión del HBeAg con lamivudina se mantiene en la mayor parte de los pacientes, si bien se han comunicado elevadas tasas de recaídas en pacientes asiáticos. En algunos estudios se ha relacionado la corta duración de la respuesta con la infección por genotipos B y C del VHB²⁵. La experiencia con lamivudina en niños es limitada. Un estudio multicéntrico controlado, en el que se administró lamivudina a dosis 3 mg/kg/día hasta 100 mg/día frente a placebo, durante 52 se-

Tabla 4. Comparación de los tres tratamientos aprobados de la hepatitis B crónica (HC) HBeAg positivo

	Interferón	Lamivudina	Adefovir
Indicaciones			
HbeAg + y ALT N	-	-	-
HC HbeAg +	+	+	+
Duración			
HC HbeAg +	4-6 meses	> 1 año	> 1 año
Vía	Subcutánea	Oral	Oral
Efectos secundarios	Frecuentes	No	Nefrotoxicidad
Resistencia	-	~ 20%/1 año ~ 70%/5 años	~ 3%/2 años

Lectura rápida



El adefovir se tolera bien y es eficaz frente a los mutantes resistentes a la lamivudina, pero es económicamente más caro y se desconocen su eficacia y riesgo de resistencias a largo plazo.

El IFN- α se administra por vía subcutánea a una dosis en adulto de 5 MU/día o 10 MU 3 veces por semana durante 4-6 meses. La dosis en niños es de 6 MU/m² 3 veces por semana.

La lamivudina se administra de forma oral y en adultos con función renal normal y sin coinfección por el VIH la dosis es de 100 mg/día. En niños la dosis es de 3 mg/kg/día. La duración mínima recomendada del tratamiento es de 1 año, aunque puede ser ilimitada hasta que aparezcan resistencias.

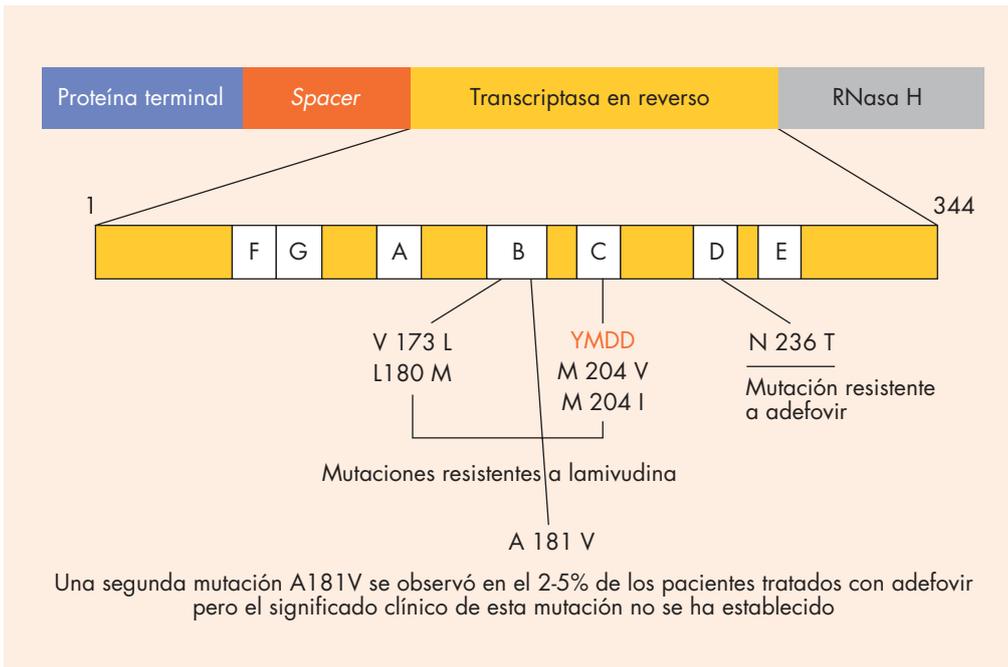


Figura 1. Localización de mutaciones de la polimerasa-virus de la hepatitis B.

manas, demostró que la respuesta era muy similar a la obtenida en adultos²⁶.

El valor de ALT pretratamiento es el factor de predicción de respuesta más importante²⁷. En pacientes asiáticos tratados con lamivudina durante 1 año la tasa de seroconversión del HBeAg fue del 5% en los que tenían valores de transaminasas inferiores a 2 veces el valor normal, del 21% en los que los valores de ALT habían aumentado entre 2 y 5 veces el valor normal, y del 47% en los que tenían valores que superaban más de 5 veces el valor normal²⁷. Los pacientes con valores normales de transaminasas se benefician escasamente del tratamiento con lamivudina^{1,2,5,28}.

La lamivudina es un fármaco con un perfil de seguridad excelente y, en general, muy bien tolerado (tabla 4). En la mayoría de los ensayos clínicos la incidencia de efectos adversos fue similar a la observada en los pacientes que recibieron placebo^{7,21,22}.

Tabla 5. Eficacia y resistencia del tratamiento con lamivudina a largo plazo en la hepatitis B crónica HBeAg positivo

Tasa de seroconversión HBeAg y ADN-VHB negativo		Resistencia a la lamivudina	
Primer año	22%	Primer año	17%
Segundo año	29%	Segundo año	40%
Tercer año	40%	Tercer año	55%
Cuarto año	47%	Cuarto año	67%

Resistencia a lamivudina. Durante el tratamiento con lamivudina es frecuente la aparición de mutaciones de resistencia del VHB que acaban convirtiéndose en la población viral dominante¹⁵. Esto representa el principal problema del tratamiento con lamivudina porque puede limitar su eficacia a largo plazo¹⁻⁵. La aparición de variantes resistentes determina el desarrollo de fracaso virológico, que se traduce en una reaparición del ADN-VHB circulante o el incremento del ADN por PCR, seguido en algunos casos de elevaciones de los valores de transaminasas que, en último término, condicionan un empeoramiento de la lesión histológica hepática. Aunque la mayoría de los pacientes con mutaciones de resistencia están asintomáticos, en ocasiones se han descrito descompensaciones graves en pacientes con hepatopatía avanzada. Las mutaciones se producen en el gen P, que codifica la polimerasa del VHB por cuya región YMDD la lamivudina presenta una gran afinidad²⁹. Se han descrito 3 mutaciones en la región YMDD que confieren resistencia al tratamiento^{29,30}: sustitución de metionina por valina o isoleucina (M204 V/I; secuencia de aminoácidos tirosina-metionina-aspartato-aspartato) en el dominio C y sustitución de leucina por metionina (L180M) en el dominio B (fig. 1).

Las mutaciones resistentes comienzan a aparecer a partir de los 6 meses de tratamiento y su incidencia aumenta a medida que es-

Las mutaciones resistentes comienzan a aparecer a partir de los 6 meses de tratamiento y su incidencia aumenta a medida que es-

Lectura rápida



La dosis recomendada de adefovir para adultos con función renal normal es de 10 mg/día y la duración del tratamiento es de un mínimo de 1 año, pero puede ser ilimitada hasta que aparezcan resistencias.

El tratamiento con lamivudina o adefovir se prolongará al menos durante 4-6 meses después de haber conseguido la respuesta virológica (ADN-VHB < 10⁵ copias/ml y HBeAg-/antiHBe+).

te se prolonga, de tal forma que las variantes mutantes están presentes en aproximadamente el 20, 40, 55 y 65% de los pacientes tratados durante 1, 2, 3 y 4 años, respectivamente (tabla 5)^{5,23,24}. La aparición de resistencias es más frecuente en pacientes con valores muy elevados de ADN-VHB antes de comenzar el tratamiento. En la actualidad se dispone del adefovir, eficaz en el tratamiento de los pacientes con mutaciones de resistencia a la lamivudina^{2-5,8,9}.

Adefovir

El adefovir dipivoxil, profármaco del adefovir, es un análogo nucleótido acíclico de la desoxiadenosina monofosfato (dAMP) que ha demostrado tener una potente actividad inhibidora de la ADN-polimerasa y transcriptasa inversa de los hepadnavirus (VHB), retrovirus y herpes virus. Se administra por vía oral a la dosis de 10 mg/día. El intervalo en la dosificación debe ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. La nefrotoxicidad representa el principal efecto adverso y se caracteriza por una tubulopatía renal dependiente de la dosis. No se ha estudiado el adefovir en niños.

En un estudio multicéntrico de fase III³¹ en el que se asignó aleatoriamente a 515 pacientes para recibir tratamiento con adefovir 10 mg/día, adefovir 30 mg/día o placebo durante un período de 48 semanas³¹, la respuesta bioquímica (ALT normal) se observó en el 48, el 55 y el 16%, respectivamente (tabla 3). La respuesta virológica con pérdida del HBeAg fue del 24, el 27 y el 11% con seroconversión a antiHBe en el 12, el 14 y el 6%, respectivamente. El ADN-VHB sérico, determinado por PCR, disminuyó 3,5 log₁₀, 4,8 log₁₀ y 0,6 log₁₀ copias/ml. Se produjo mejoría histológica en el 53, el 59 y el 25%. El perfil de seguridad del adefovir, particularmente en el grupo que recibió 10 mg/día, fue similar al placebo; sin embargo, el 8% de los pacientes tratados con adefovir 30 mg/día presentó nefrotoxicidad. En la actualidad no se dispone de estudios publicados con pautas de tratamiento más prolongadas, pero algunos datos preliminares sugieren un incremento en la tasa de respuesta al prolongar el tratamiento.

El adefovir se ha utilizado como tratamiento de rescate en pacientes con mutantes resistentes a la lamivudina^{8,9}. En la actualidad se des-

conoce si ambos fármacos deben administrarse simultánea o secuencialmente, pero un estudio reciente⁸ demostraba que el beneficio de mantener el tratamiento con lamivudina una vez iniciado el tratamiento de rescate con adefovir es más bien escaso.

Resistencia a adefovir. Si se compara con la lamivudina, el adefovir induce resistencias en un porcentaje muy bajo de pacientes tratados. Después de 1 año de tratamiento no se han descrito mutaciones de resistencia por adefovir y al final del segundo año de tratamiento la incidencia de resistencia fue del 2,9% (tabla 4). La mutación mejor caracterizada N236T, sustitución de asparragina por treonina en el dominio D de la polimerasa³², es sensible a la lamivudina y al entecavir³².

Otros tratamientos antivirales y fármacos en investigación (tabla 1)

Entecavir. Es un análogo carbocíclico de desoxiguanosina de administración oral y bien tolerado que puede tener mayor eficacia antiviral que la lamivudina y es eficaz frente a las mutaciones resistentes desarrolladas con la lamivudina³³. Están a punto de concluir los ensayos en fase III y probablemente se registre muy pronto.

Tenofovir. Es otro análogo de nucleótido con actividad frente al VIH y el VHB. En la actualidad se utiliza en el tratamiento de la infección por el VIH y en la coinfección VIH-VHB en una dosis única de 300 mg/día. El fármaco inhibe la polimerasa del VHB y, al igual que el adefovir, produce una disminución de la carga viral del VHB^{34,35}. Aunque se trata de un fármaco bien tolerado, se han descrito casos de nefrotoxicidad.

Se están investigando nuevos fármacos, como la emtricitabina (derivado 5-fluorado de la lamivudina), los β-L nucleósidos (L-2'-deoxicitidina (L-dc) y la L-timidina (L-dt), la clevidina (L-FMAU), los oligonucleótidos antisentido y las ribozimas. También se investigan tratamientos combinados (lamivudina más PEG-IFN-α, lamivudina más adefovir) y otra línea de investigación son fármacos inmunomoduladores, como la timosina y la interleucina 12 e inmunoterapia con vacunas terapéuticas específicas frente al VHB⁵.



Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis

■ Ensayo clínico controlado

■ Epidemiología

- Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000- Summary of a Workshop. *Gastroenterology*. 2001;120:1828-53.
- Lok ASF, McMahon BJ. AASLD Practice guidelines: chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2001;34:1225-41.
- Lok ASF, McMahon BJ. AASLD Practice Guideline. Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology*. 2004;39:857-61.
- The EASL Jury. EASL International consensus conference on hepatitis B 13-14 September 2002. Geneva, Switzerland. Consensus statement. *J Hepatol*. 2003;38:533-40.
- Conjeevaram HS, Lok ASF. Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2003;38:S90-S103.
- Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SI, Sun CA, Wang LY, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2002;347:168-74.
- Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, Farrell G, Sherman M, Willems B, et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut*. 2000;46:562-8.
- Peters MG, Hann HWL, Martin P, Heathcote EJ, Buggisch P, Rubin R, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2004;126:91-101.
- Perrillo R, Hann H, Mutimer D, Willems B, Leung N, Lee WH, et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology*. 2004;126:81-90.
- Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1993;119:312-23.
- Bortolotti F, Jara P, Barbera C, Gregorio GV, Vegnente A, Zancan L, et al. Long term effect of alpha interferon in children with chronic hepatitis B. *Gut*. 2000;46:715-8.
- Janssen HL, Gerken G, Carreno V, Marcellin P, Neuman NV, Craxi A, et al. Interferon alfa for chronic B infection increased efficacy of prolonged treatment. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *Hepatology*. 1999;30:238-43.
- Torre D, Tambini R. Interferon-alpha therapy for chronic hepatitis B in children: a metaanalysis. *Clin Infect Dis*. 1996;23:131-7.
- Wong JB, Koff RS, Tine F, Pauker SG. Cost-effectiveness of interferon-alpha 2b treatment for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med*. 1995;122:664-75.
- Krogsgaard K. The long-term effect of treatment with interferon-alpha 2a in chronic hepatitis B. The Long-Term Follow-up Investigator Group. The European Study Group on Viral Hepatitis (EUROHEP). Executive Team on Anti-Viral Treatment. *J Viral Hepat*. 1998;5:389-97.
- Sokal EM, Conjeevaram HS, Roberts EA, Álvarez F, Bern EM, Goyens P, et al. Interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in children: a multinational randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 1998;114:988-95.
- Niederer C, Heintges T, Lange S, Goldman G, Niederer CM, Mohr L, et al. Long-term follow-up of HBeAg positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 1996;334:1422-7.
- Lin SM, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 1999;29:971-5.
- Lau DT, Everhart J, Kleiner DE, Park Y, Kergalla J, Schmid P, et al. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa. *Gastroenterology*. 1997;113:1660-7.
- Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, Mahachai V, Chao YC, Tanwadee T, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepatitis*. 2003;10:298-305.
- 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.
- 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.
- Liaw YF, Leung NW, Chang TT, Guna 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.
- Leung NWY, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology*. 2001;33:1527-32.
- 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.
- Jonas MM, Kelley DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2002;346:1706-13.
- Chien RN, Liaw YF, Atkins M. Pretherapy alanine transaminase level as a determinant for hepatitis B e antigen seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Trial Group. *Hepatology*. 1999;30:770-4.
- Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, Dienstag JL, Schiff ER, Schalm SW, et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2002;36:186-94.
- Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW, Tipples GA, Walters KA, Tyrrell DL, et al. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. Lamivudine Clinical Investigation Group. *Hepatology*. 1998;27:1670-7.
- Stuyver LJ, Locarnini SA, Lok A, Richman DD, Carman WF, Dienstag JL, et al. Nomenclature for antiviral-resistant human hepatitis B virus mutations in the polymerase region. *Hepatology*. 2001;33:751-7.
- Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2003;348:808-16.
- Angus P, Vaughan R, Xiong S, Yang H, Delaney W, Gibbs C, et al. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology*. 2003;125:292-7.
- Lai CL, Rasmawati M, Lao J, Van Vilerberghe H, Anderson FH, Thomas N, et al. Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology*. 2002;123:1831-8.
- Ristig MB, Crippin J, Aberg JA, Powderly WG, Lisker-Melman M, Kessels L, et al. Tenofovir disoproxil fumarate therapy for chronic hepatitis B in human immunodeficiency virus/hepatitis B virus-coinfected individuals for whom interferon-alpha and lamivudine therapy have failed. *J Infect Dis*. 2002;186:1844-7.
- Benhamou Y, Tubiana R, Thibault V. Tenofovir disoproxil fumarate in patients with HIV and lamivudine-resistant hepatitis B virus. *N Engl J Med*. 2003;348:177-8.

Bibliografía recomendada

Lok ASF, McMahon BJ. AASLD Practice guidelines: chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2001;34:1225-41.

Lok ASF, McMahon BJ. AASLD Practice Guideline. Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology*. 2004;39:857-61.

Guía práctica para el diagnóstico, prevención y tratamiento de la hepatitis B crónica aprobada por la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD). Incluye una revisión actualizada de los trabajos publicados y establece las más novedosas recomendaciones. Puede encontrarse en: <http://www.aasld.org>

The EASL Jury. EASL International consensus conference on hepatitis B 13-14 September 2002. Geneva, Switzerland. Consensus statement. *J Hepatol*. 2003;38:533-40.

Muestra las recomendaciones terapéuticas para los pacientes con hepatitis B consensuadas en la conferencia de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado de septiembre de 2002.

Conjeevaram HS, Lok ASF. Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2003;38:S90-S103.

Magnífica revisión sobre el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con hepatitis B crónica.

Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1993;119:312-23.

Metaanálisis de 15 ensayos controlados aleatorizados con 837 pacientes adultos donde se encontró un porcentaje significativamente más elevado de respuesta virológica en pacientes tratados con interferón alfa (IFN-α) en comparación con los pacientes del grupo control. El tratamiento con IFN-α está plenamente vigente para el tratamiento de pacientes con hepatitis crónica HBeAg positivo.