

## Actualización en el tratamiento de la hepatitis crónica B

M. Buti

Servicio de Hepatología-Medicina Interna. Hospital General Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

### INTRODUCCIÓN

La hepatitis crónica B es un problema de salud pública importante. En el mundo se estima que hay 400 millones de personas infectadas por el virus de la hepatitis B (VHB), y en España la hepatitis B es la tercera causa de enfermedad hepática crónica después de la hepatitis C y el alcohol<sup>1</sup>.

Aproximadamente entre un 15 y un 40% de los pacientes infectados por el VHB van a desarrollar complicaciones importantes a lo largo de la vida. La hepatitis B es la causa más frecuente de cáncer hepático en el mundo y es la responsable de que haya un importante número de pacientes con enfermedad hepática avanzada. En los últimos años la aparición de nuevos fármacos, como los análogos de los nucleósidos y de los nucleótidos de administración oral, ha revolucionado el tratamiento de esta enfermedad<sup>1,2</sup>.

El objetivo del tratamiento de la hepatitis crónica B es erradicar la infección por el VHB. Sin embargo, este objetivo es difícilmente alcanzable y en la práctica clínica el principal objetivo es suprimir la replicación viral a valores indetectables o lo más bajos posibles durante períodos prolongados. La supresión de la replicación viral se acompaña de mejoría de la inflamación y de la fibrosis hepática, y evita la progresión de la enfermedad. La población de sujetos infectados por el VHB no es homogénea y pueden distinguirse 2 grupos de pacientes: *a*) aquellos con antígeno e de la hepatitis B (HBeAg) positivo, que en general son jóvenes, presentan valores elevados de viremia y lesiones de hepatitis crónica leve o moderada, y *b*) los pacientes con HBeAg negativo o anticuerpo frente al HBeAg (anti-HBe) positivo, que suelen ser de mayor edad, presentan concentraciones fluctuantes de alanina-

aminotransferasa y del ADN-VHB, y lesiones hepáticas más avanzadas. Es importante catalogar a los pacientes con hepatitis crónica B en uno de los siguientes grupos porque la respuesta terapéutica es distinta. En los pacientes con HBeAg positivo, los objetivos del tratamiento son la normalización de los valores de alaninaaminotransferasa, la negativización del ADN-VHB, la pérdida del HBeAg y la aparición de anti-HBe. La seroconversión a anti-HBe es un objetivo primordial, ya que al conseguirse puede interrumpirse el tratamiento con elevadas probabilidades de obtener una seroconversión duradera. Raramente se consigue el aclaramiento del antígeno de superficie del VHB. En los pacientes con HBeAg negativo, el objetivo primordial es la negativización del ADN-VHB y la normalización de las transaminasas. Por lo tanto, el tratamiento está indicado en los pacientes que presentan valores elevados de transaminasas, positividad del antígeno de superficie del VHB y títulos de ADN-VHB superiores a 100.000 copias/ml<sup>3,4</sup>.

La cuantificación del ADN-VHB se ha convertido en el parámetro más importante para indicar el tratamiento y valorar la respuesta a éste. Existen diversas pruebas de laboratorio para cuantificar las concentraciones de ADN-VHB con valores de sensibilidad diferentes y que expresan los resultados en distintas unidades, por lo que es muy importante su estandarización. Utilizando estas técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), en muchos pacientes con respuesta al tratamiento, es decir, con seroconversión a anti-HBe, pueden detectarse valores bajos de ADN-VHB y de cccADN, que representan pequeñas cantidades de virus residual y podrían ser una fuente potencial de reactivación de la infección al interrumpir el tratamiento. Los estudios históricos de tratamiento, especialmente con interferones y lamivudina, evaluaban y monitorizaban el tratamiento utilizando ensayos de hibridación molecular para determinar el ADN-VHB. Sin embargo, la disponibilidad de pruebas más sensibles de PCR para cuantificar los valores de ADN-VHB ha permitido detectar viremia en muestras negativas por técnicas de hibridación, y en la actualidad, para el óptimo abordaje terapéutico de los pacientes con hepatitis crónica

Correspondencia: Dra. M. Buti.  
Servicio de Hepatología. Hospital General Universitario Vall d'Hebron.  
P.º Vall d'Hebron, 117. 08035 Barcelona. España.  
Correo electrónico: mbuti@hg.vhebron.es

Recibido el 25-9-2003; aceptado para su publicación el 9-10-2003.

B, es imprescindible cuantificar los valores de ADN mediante PCR a fin de medir la respuesta y detectar los rebrotos asociados al desarrollo de resistencias virales al tratamiento. Existe «consenso» en que debe tratarse a los pacientes con cargas virales superiores a 100.000 copias/ml y definir la respuesta al tratamiento por valores de ADN-VHB inferiores a 100.000 copias/ml durante el tratamiento y como mínimo 6-12 meses después de finalizarlo<sup>4</sup>.

En la actualidad hay 3 tratamientos aprobados y disponibles para la hepatitis crónica B: los interferones, la lamivudina y el adefovir divopxil.

## INTERFERONES

Durante años han sido el único tratamiento para la hepatitis crónica B. Los interferones poseen una importante actividad inmunomoduladora y efectos antivirales. Los metaanálisis con interferones en pacientes con hepatitis crónica HBeAg positiva han demostrado que son capaces de producir la negativización del HBeAg en el 30% de los casos, mientras que espontáneamente ocurre en el 10%, y se acompaña de la pérdida del HBsAg en el 5% de los casos durante el primer año. Los estudios de seguimiento en los pacientes que responden a este tratamiento demuestran que esta respuesta es estable y persistente<sup>2,4</sup>.

En la hepatitis crónica HBeAg positiva, los interferones se administran por vía subcutánea a la dosis de 5 millones diarios o 10 millones 3 veces por semana durante 16-24 semanas. En la hepatitis crónica anti-HBe positivo, los interferones proporcionan una buena respuesta durante el tratamiento, pero la respuesta mantenida, una vez finalizado el tratamiento, es más baja, del 20%. El tiempo de tratamiento recomendado es de un mínimo de 12 meses, y las dosis, entre 6 y 9 millones, 3 veces por semana. Los principales inconvenientes de los interferones son la vía de administración subcutánea y los efectos adversos, que son frecuentes y en ocasiones limitan el tratamiento. La respuesta más elevada al tratamiento se observa en pacientes con concentraciones elevadas de transaminasas y títulos bajos de ADN-VHB. En los pacientes con cirrosis hepática evolucionada o enfermedad hepática descompensada el tratamiento suele estar contraindicado y la respuesta es peor. No se han descrito mutaciones del VHB en relación con el tratamiento. En la actualidad se están realizando estudios con interferón pegilado, que tiene una vida media más prolongada y permite su administración una vez por semana. La negativización del HBeAg ocurre en el 26% de los tratados con interferón pegilado frente al 12% con el interferón estándar.

## LAMIVUDINA

La lamivudina fue el primer antiviral de administración oral aprobado para el tratamiento de la hepatitis B y ha tenido una amplia difusión y aceptación para el tratamiento de esta enfermedad. Es un análogo del nucleósido, la (-)-2',3'-didesoxi-3'-tiacitidina, y posee una potente activi-

dad frente al VHB inhibiendo la síntesis del ADN viral. Los estudios con lamivudina (100 mg al día) en pacientes con HBeAg positivo demostraron una tasa de seroconversión a anti-HBe del 16-18%, en comparación con el 6% del grupo control<sup>5</sup>. La respuesta virológica se asocia a una mejoría de la actividad necroinflamatoria y de la fibrosis hepática, a una reducción de la progresión a cirrosis y a la normalización de los valores de las transaminasas. La lamivudina es eficaz en los pacientes que no han respondido previamente al interferón, con una respuesta similar a la de los que no han sido tratados. Globalmente, la lamivudina produce una inhibición más rápida e intensa que la observada con el interferón, y en los estudios comparativos utilizando lamivudina e interferón los resultados entre ambos fármacos son similares cuando se utilizaban durante menos de un año<sup>6</sup>.

La tasa acumulativa de seroconversión a anti-HBe fue mayor en los pacientes con valores basales de alanina-aminotransferasa elevados<sup>5,6</sup>, y aumentaba hasta el 50% cuando el tratamiento con lamivudina se prolongaba hasta 5 años. El perfil de seguridad de la lamivudina es excelente, similar al placebo, y esto permite su uso en pacientes con enfermedad hepática avanzada y en cirrosis descompensada.

En los pacientes con anti-HBe positivo, la respuesta es similar a la de los pacientes con infección por el virus salvaje. En el 65% de los pacientes tratados con lamivudina durante un año se negativiza el ADN-VHB y se normalizan los valores de las transaminasas<sup>7</sup>. Sin embargo, al interrumpir el tratamiento la respuesta únicamente se mantiene en el 12-14% de los casos. En la actualidad se están realizando estudios prolongando el tratamiento con lamivudina hasta 5 años.

El principal inconveniente de este fármaco es el desarrollo de variantes del VHB resistentes a la lamivudina. Estas variantes se producen en el gen *P*, que codifica la polimerasa del VHB, en el motivo YMDD de esta región. Las variantes YMDD se multiplican con una eficiencia menor que la cepa salvaje del VHB y empiezan a detectarse a los 9 meses de tratamiento. Al año de tratamiento se observan en el 14-32% de los pacientes y se incrementan hasta más del 50% de los pacientes a los 3 años. La emergencia de estas cepas se acompaña de un incremento de los valores de las transaminasas y de la reaparición del ADN de VHB, y su aparición se correlaciona directamente con las concentraciones séricas basales de ADN-VHB, los valores de las transaminasas y un elevado índice de masa corporal. La mayoría de los pacientes infectados por cepas del VHB que presentan mutaciones en la región YMDD están asintomáticos, pero el significado de este hecho a largo plazo todavía se desconoce. De manera excepcional se han descrito complicaciones en forma de descompensación de la enfermedad hepática que suelen ocurrir en pacientes con enfermedad hepática avanzada<sup>8,9</sup>.

La lamivudina es un fármaco especialmente útil en pacientes con enfermedad hepática terminal y en candidatos a trasplante hepático por su excelente perfil de seguridad y su elevada tasa de negativización del ADN-VHB.

## ADEFOVIR DIPIVOXIL

El adefovir dipivoxil, profármaco del adefovir, es un análogo de los nucleótidos de administración oral que se ha aprobado recientemente para el tratamiento de la hepatitis crónica B. Actúa inhibiendo la transcriptasa inversa del VHB, la ADN polimerasa del VHB y se incorpora al ADN-VHB interrumpiendo la formación de la cadena del ADN. En los pacientes con HBeAg positivo, la administración de 10 mg de adefovir durante un año consigue disminuir el índice de actividad inflamatoria hepática en el 53% de los pacientes tratados, la pérdida del HBeAg en el 24% y la seroconversión a anti-HBe en el 12% de los casos<sup>10</sup>. No existen todavía estudios publicados con tratamiento prolongado, aunque los resultados preliminares apuntan a un incremento de la respuesta al prolongar el tratamiento, al igual que ocurre con la lamivudina.

En los pacientes con anti-HBe positivo, el adefovir durante un año produce una mejoría de la histología hepática en el 64% de los pacientes tratados, la normalización de los valores de transaminasas en el 72% y la negativización del ADN-VHB por PCR en el 51% de los casos<sup>11</sup>. La prolongación del tratamiento con adefovir durante 2 años consigue que un porcentaje elevado de pacientes con anti-HBe positivo continúen con supresión de la replicación viral, es decir, con ADN-VHB negativo, por lo que el tratamiento con adefovir es especialmente útil en estos pacientes.

El adefovir es un fármaco especialmente útil en los pacientes con resistencia a la lamivudina, que consigue suprimir la replicación viral, normalizar las transaminasas y mejorar la histología hepática. En estos pacientes la administración de adefovir es suficiente para inhibir la replicación viral y continuar el tratamiento con lamivudina no produce ningún beneficio<sup>12</sup>. El perfil de seguridad del adefovir es excelente, solamente deben vigilarse las concentraciones de creatinina y ajustar las dosis de acuerdo con la función renal. La posibilidad de desarrollar resistencia al adefovir es inferior a la de desarrollarla a la lamivudina; se ha detectado en el 2% de los pacientes tratados con adefovir durante 2 años. Las variantes resistentes al adefovir (mutaciones N236T) son sensibles a la lamivudina. La experiencia con adefovir es todavía limitada; la mayoría de los tratamientos se han realizado a 2 años y la duración de la respuesta, una vez finalizado el tratamiento, no está todavía bien documentada, aunque probablemente sea similar a la observada con la lamivudina.

Por último, en este momento uno de los enfoques más interesantes para el tratamiento de la hepatitis crónica B es la combinación de varios fármacos. Se están realizando

estudios en los que se combinan el interferón pegilado y la lamivudina, o el adefovir y la lamivudina, con resultados prometedores.

## CONCLUSIÓN

En la actualidad existen 3 fármacos aprobados para el tratamiento inicial de la hepatitis crónica B y varios en fase de investigación. La elección entre los distintos fármacos no es fácil en ocasiones y el tratamiento debe individualizarse considerando las ventajas e inconvenientes de cada uno de los fármacos. Un aspecto que también debe considerarse, especialmente en los países donde la infección por el VHB es muy prevalente, es el coste económico de los diversos tratamientos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997;337:1733-45.
2. Hoofnagle JH, di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997;336:347-6.
3. Rosenberg PM, Dienstag JL. Therapy with nucleoside analogues for hepatitis B virus infection. *Clin Liver Dis* 1999;3:349-60.
4. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001;120:1828-53.
5. Dienstag JL, Schiff ER, Wight TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999;341:1256-63.
6. Liaw Y-F, Leung NWY, Chang T-T, Guan R, Tai D-I, Ng K-Y, et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000;119:172-80.
7. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (*precore* mutant) chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999;29:889-96.
8. Stuyver LJ, Locarnini S A, Lok A, et al. Nomenclature for antiviral-resistant human hepatitis B virus mutations in the polymerase region. *Hepatology* 2001;33:751-7.
9. Zoulim F, Trepo C. Drug therapy for chronic hepatitis B: antiviral efficacy and influence of hepatitis B virus polymerase mutations on the outcome of therapy. *J Hepatol* 1999;29:151-68.
10. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Siffman M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of patients hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808-16.
11. Hadziyannis S, Tassopoulos N, Heathcote J, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of patients hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:800-7.
12. Peters M, Hann HW, Martin P, Heathcote E, Buggisch P, Moorat AE, et al. Adefovir dipivoxil alone and in combination with lamivudine suppresses YMDD mutant hepatitis B virus replication: 48 week preliminary analysis. *Hepatology* 2002;36:374A.