

Avances en el diagnóstico y tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B

Marina Núñez^a, Javier García-Samaniego^b y Vicente Soriano^a

^aServicio de Enfermedades Infecciosas. ^bServicio de Hepatología. Hospital Carlos III. Madrid. España.

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es una causa significativa de morbimortalidad, sobre todo por la evolución a cirrosis y hepatocarcinoma. La prevalencia y la distribución genotípica del VHB tienen marcadas diferencias geográficas. La infección por el VHB es un proceso muy dinámico, con una fase de inmunotolerancia y alta replicación viral, seguida del aclaramiento del antígeno e de la hepatitis B (HBeAg), no siempre acompañado de remisión de la replicación viral. Es el caso de la hepatitis HBeAg negativa, que representa un grupo relativamente resistente al tratamiento. Los tres fármacos aprobados para el tratamiento del VHB (interferón alfa, lamivudina y adefovir) tienen eficacia limitada. Las recidivas son más frecuentes con lamivudina y adefovir, requiriendo frecuentemente tratamientos prolongados. Mientras la selección de mutaciones de resistencia a lamivudina es frecuente, adefovir tiene una barrera genética alta. La infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tiene una repercusión negativa sobre el VHB, por lo que son necesarias estrategias que atiendan simultáneamente a ambas infecciones.

Palabras clave: Hepatitis crónica B. Tratamiento anti-VHB. VIH.

Advances in the diagnosis and treatment of the infection by the hepatitis B virus

Infection by the hepatitis B virus (HBV) is a significant cause of morbidity and mortality, mainly due to involvement to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The prevalence and genotypic distribution of HBV infection has marked geographic differences. HBV infection is a very dynamic process, with a phase of immune tolerance and high viral replication, followed by HBeAg clearance, not always accompanied by complete suppression of HBV replication. The latter situation corresponds to negative HBeAg hepatitis, which represents a group relatively resistant to therapy. The three approved drugs for the

treatment of HBV infection (interferon alpha, lamivudine and adefovir) have limited efficacy. Relapses are more common with lamivudine and adefovir, requiring often long-term treatment. While the selection of lamivudine resistance mutations is frequent, adefovir has a high genetic barrier. HIV infection negatively impacts on HBV disease, requiring these coinfecting patients strategies aimed to manage both viruses.

Key words: Chronic hepatitis. Anti-HBV therapy. HIV.

Epidemiología

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es actualmente la décima causa de muerte en todo el mundo, debido fundamentalmente al desarrollo de cirrosis y sus complicaciones, y al hepatocarcinoma¹. Más del 25% de las personas infectadas crónicamente por VHB morirán por enfermedad hepática². El número de personas con infección crónica por el VHB se estima alrededor de 400 millones en todo el mundo¹⁻³. La prevalencia de la infección crónica por VHB varía de forma marcada según la localización geográfica y los distintos subgrupos poblacionales. Aproximadamente el 45% de los infectados por VHB viven en áreas de alta endemicidad, que incluyen el África subsahariana, Asia y el Pacífico (prevalencia del 10-20%)^{1,2}. En estas áreas los individuos son infectados en su mayoría a edades tempranas de la vida, en las que hasta un 90% evolucionan hacia la cronicidad. Otras regiones no endémicas pero con prevalencia alta incluyen el sur y el este de Europa, la cuenca del Amazonas, Oriente Medio y el subcontinente indio. En Estados Unidos, países de Europa occidental y del norte y en Australia la infección es poco frecuente (0,2-0,5%) y es adquirida sobre todo en la edad adulta².

El VHB se transmite por exposición percutánea y de las mucosas a sangre infectada o fluidos que contienen sangre. La transmisión vertical se produce durante el parto o en el período posnatal, ya que la placenta es una barrera eficaz para el antígeno e de la hepatitis B (HBeAg). La transmisión horizontal se produce a través de contacto sexual, adicción a drogas por vía parenteral y acupuntura. Así pues, los individuos drogodependientes, homosexuales y las personas que ejercen la prostitución son grupos de especial riesgo para la hepatitis B en nuestro medio. La transmisión del virus por transfusiones de sangre o uso de hemoderivados es rara desde la introducción hace dos décadas del cribado rutinario para el VHB en las donaciones.

Hay ocho genotipos identificados del VHB (A a H), con distinta distribución geográfica: el A es pandémico, el B y el C se encuentran en Asia y Oceanía, el D en el sur de Eu-

Correspondencia: Dra. M. Núñez.
Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Carlos III.
Silesio Delgado, 10. 28029 Madrid. España.
Correo electrónico: m_nunez_g@hotmail.com

Manuscrito recibido el 3-9-2004; aceptado el 7-9-2004.

ropa, el E en África, el F en Estados Unidos y Centroamérica, el G (claramente separado de los otros genotipos filogenéticamente) en Estados Unidos y Francia, y el H en Sudamérica^{2,4}. A diferencia de lo que ocurre con el virus de la hepatitis C (VHC), la influencia de los genotipos en la respuesta al tratamiento no está muy clara, pero sí parece haber alguna diferencia en la evolución de la enfermedad.

Historia natural de la infección por VHB

La historia natural de la hepatitis B es compleja y está influenciada por múltiples factores, tales como la edad en el momento de la infección, factores virales (genotipo, mutaciones), del huésped (edad, situación inmunitaria), y exógenos (otros virus hepatotropos, alcohol)⁵. Las dificultades para definir la historia natural de la hepatitis crónica B incluyen la evolución —a menudo asintomática—, la falta de síntomas durante las fases tempranas, y la heterogeneidad de la enfermedad. Es importante señalar que la infección por VHB es un proceso dinámico con fases de características y duración variables.

En la infección primaria, el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) se hace detectable en sangre tras un período de incubación de 4 a 10 semanas⁶, seguido justo después de la aparición de anticuerpos contra el antígeno del core de la hepatitis B (HBcAc), que en la infección temprana son en su mayoría del isotipo M. El espectro clínico de la infección aguda va de la forma subclínica a la hepatitis sintomática o, más raramente, a la hepatitis fulminante. La viremia está bien establecida cuando el HBsAg es detectable, y en la mayoría de los casos circula también el antígeno “e” (HBeAg). Cuando se produce daño hepático, los niveles de transaminasas no aumentan hasta que la infección no está establecida, reflejando el tiempo requerido para generar respuesta inmunitaria mediada por células T citotóxicas, que son las que inducen el daño hepático. Una vez se produce la respuesta inmunitaria, los niveles replicativos del virus descienden tanto en el plasma como en el hígado. El hecho de que la infección primaria también pueda aclararse de prácticamente todos los hepatocitos sin destrucción masiva hepática, pone de manifiesto la extraordinaria capacidad de los mecanismos de respuesta inmunitaria no citolíticos que también concurren. Con el aclaramiento de la infección, desaparecen el HBsAg y el HBeAg, y el anticuerpo anti-HBs (HBsAc) se hace detectable.

El riesgo de evolución a la cronicidad del VHB depende en gran medida de la edad en el momento de la infección, y

alcanza el 90% si se adquiere durante el primer año de vida, del 30% entre 1 y 5 años, y del 2% a edades superiores a los 5 años². Cuando la infección se cronifica, el espectro clínico va desde el portador del HBsAg (o antígeno Australia) sin enfermedad activa (portador inactivo del HBsAg), hasta la hepatitis crónica, y a la cirrosis y sus complicaciones. El HBsAg permanece en la sangre y la producción de virus continúa, a veces de por vida. Sin embargo, los niveles de viremia en la infección crónica por VHB generalmente son inferiores que en la enfermedad aguda, aunque varían considerablemente de persona a persona⁶. Niveles elevados de ADN-VHB en plasma (10^7 - 10^9 viriones/ml) generalmente indican la presencia de HBeAg. A lo largo de la vida, los niveles de ADN-VHB en plasma tienden a disminuir, y el HBeAg se elimina, a la vez que aparece el anticuerpo anti-HBe (HBeAc). El porcentaje de seroconversiones espontáneas HBeAc se estiman en 5-15% por año^{5,6}. Cuanto más temprana es la edad de adquisición de la infección, menores son las posibilidades de seroconversión a HBeAc. Con frecuencia la desaparición del HBeAg se acompaña o es precedida de un aumento de las transaminasas, lo que sugiere un proceso de destrucción de los hepatocitos infectados mediada por la respuesta inmunitaria. La seroconversión a HBeAc se acompaña de reducciones de la viremia B que pueden ser de hasta cinco órdenes de magnitud. Sin embargo, la desaparición del HBeAg no es sinónimo de remisión de la infección activa; así pues, se habla de dos tipos de hepatitis crónica B, con y sin HBeAg, como veremos a continuación. Finalmente, el aclaramiento espontáneo del HBsAg se produce raramente, con una tasa de 0,5-1% por año⁵.

Hepatitis crónica HBeAg positiva

En los pacientes en los que tras la infección aguda por VHB se produce cronificación de la infección tiene lugar un fenómeno de inmunotolerancia, debido a una insuficiente respuesta citotóxica por parte de las células T, que permite la perpetuación de la replicación viral. Esta replicación del VHB se refleja en la presencia en plasma del HBeAg, que es una proteína de secreción procesada por la región precore del virus. El perfil serológico que presentan estos pacientes es HBsAg positivo, HBeAg positivo y HBeAc negativo. Como consecuencia de la elevada actividad replicativa, los niveles plasmáticos de ADN-VHB son elevados (tabla 1). Esta fase replicativa de la infección crónica del VHB puede dar paso en algunos casos a una fase de aclaramiento espontáneo del HBeAg, como consecuencia de una respuesta inmunitaria más eficaz contra el virus, que consigue también negativizar el ADN-VHB plasmático. Sin embargo, la negativización del HBeAg y positivización del HBeAc no siempre indican ausencia de replicación y curación de la hepatitis, como veremos a continuación.

Hepatitis crónica HBeAg negativa

Estos pacientes presentan mutaciones de las regiones precore y core del genoma viral, y representan un grupo emergente de pacientes con hepatitis crónica B que tienen enfermedad hepática activa. En nuestro medio, al igual que en toda la cuenca mediterránea, estas mutaciones son bastante frecuentes. En las variantes precore está involucrada la mutación G1896A, mientras que las variantes core se deben a las mutaciones A1762T y G1764A en la ADN-polimerasa del VHB. Estas variantes

TABLA 1. Características serológicas y virológicas de la hepatitis crónica B de acuerdo con el estado del HBeAg

	HBeAg positivo	HBeAg negativo
HBsAg	+	+
HBeAc	-	+
ADN-polimerasa	Sin mutaciones	Mutaciones precore/core
Niveles ADN-VHB	Generalmente elevados	Bajos
Capacidad replicativa	Alta	Baja
Infectividad	Sí	Sí

HBeAg: antígeno e de la hepatitis B; HBsAg: antígeno de superficie de la hepatitis B; HBeAc: anticuerpos contra el antígeno e de la hepatitis B; VHB: virus de la hepatitis B.

interrumpen la producción del HBeAg durante la replicación viral. Por lo tanto, estos pacientes son HBsAg positivos, HBeAg negativos, y HBeAc positivos. Presentan enfermedad hepática crónica, niveles relativamente bajos de ADN-VHB en plasma, y generalmente transaminasas elevadas (tabla 1).

Además de las dificultades diagnósticas para distinguirlos de los portadores sin enfermedad activa, estos individuos representan un subgrupo relativamente resistente al tratamiento con interferón alfa (IFN- α) o lamivudina (3TC). Por otra parte, la historia natural de los mutantes YMDD que aparecen en estos pacientes con variantes pre-core/core durante el tratamiento con 3TC es desconocida. El tratamiento de este subgrupo de pacientes es objeto de investigación clínica.

Diagnóstico de la infección crónica por VHB

Las pruebas diagnósticas de la infección por VHB incluyen, en primer lugar, los tests serológicos, con la determinación de HBsAg, HBeAg y los anticuerpos HBeAc, HBcAc y HBsAc, por la técnica de análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas. La presencia de HBsAg durante 6 meses como mínimo define la infección crónica por VHB. Vital importancia tiene hoy en día la cuantificación de ADN-VHB plasmático. El ensayo comercializado más sensible utiliza la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa, con límite de detección inferior a 200 copias/ml. Las técnicas de hibridación y *branched* ADN, menos sensibles, tienen límites de detección de 140.000 y 700.000 copias/ml, respectivamente.

Tras la infección aguda por el VHB puede haber resolución de la infección o bien evolución a la cronicidad, con (es el caso de la hepatitis crónica) o sin (es el caso del portador inactivo) enfermedad activa (tabla 2). Como se puede apreciar, desde el punto de vista virológico, lo que diferencia a un portador HBsAg inactivo de un paciente con hepatitis crónica B HBeAg negativa es la presencia de ADN-VHB en plasma en este último. De forma arbitraria, se ha definido como indicativo de hepatitis activa un nivel de más de 10^5 copias/ml. Sin embargo, como corroboran algunos estudios, no es posible determinar un umbral de ADN-VHB que sirva para trazar de forma inequívoca la línea divisoria entre hepatitis crónica HBeAg negativa y portador HBsAg inactivo. Así pues, algunos autores han subrayado que los niveles de ADN-VHB son habitualmente bajos en los pacientes con hepatitis crónica HBeAg negativa, y además fluctúan, por lo que algunos pacientes con hepatitis activa podrían ser considerados portadores HBsAg inactivos si no se evalúan de forma longitudinal⁷. Estudios recientes han puesto de manifiesto que mientras niveles de ADN-VHB $> 10^5$ copias/ml están presentes casi exclusivamente cuando hay hepatitis crónica, niveles de ADN-VHB $< 10^5$ copias/ml pueden encontrarse tanto en portadores HBsAg inactivos como en pacientes con hepatitis crónica HBeAg negativa. Además, otros autores objetivaron que un grupo de pacientes con niveles de ADN-VHB $< 10^5$ copias/ml, el 20% tenían fibrosis significativa (Metavir F2-F4), y el 7,5% cirrosis.

Desde el punto de vista del daño hepático, la información histológica puede descartar o confirmar la presencia de inflamación y fibrosis hepáticas, aportando una información valiosa al perfil de marcadores serológicos y vira-

TABLA 2. Situaciones posibles tras la infección aguda por el VHB

Hepatitis crónica B
HBsAg+ durante más de 6 meses
HBeAc+
HBeAg+ con HBeAc-/HBeAg- con HBeAc+
ADN-VHB en el suero $> 10^5$ copias/ml
Generalmente elevación persistente o intermitente de las transaminasas
Hepatitis crónica demostrada en la biopsia hepática
Portador inactivo del HBsAg
HBsAg+ durante más de 6 meses
HBeAg- con HBeAc+
ADN-VHB en el suero $< 10^5$ copias/ml (?)
Generalmente niveles de transaminasas normales de forma persistente
Ausencia de hepatitis en la biopsia hepática
Hepatitis B resuelta
HBeAc+, con/sin HBsAc+
HBeAg-
Niveles indetectables de ADN-VHB en el suero
Niveles normales de las transaminasas

VHB: virus de la hepatitis B; HBsAg: antígeno de superficie de la hepatitis B; HBeAc: anticuerpos contra el antígeno del core de la hepatitis B; HBeAg: antígeno e de la hepatitis B; HBeAc: anticuerpos contra el antígeno e de la hepatitis B.

les. La biopsia hepática, si bien es recomendable de cara al conocimiento de la gravedad de la enfermedad hepática, no se considera una herramienta esencial para establecer la recomendación de tratamiento. La biopsia hepática tiene sus limitaciones, entre las que se encuentra el error de muestra —que disminuye su sensibilidad y especificidad— y los efectos colaterales propios de una maniobra invasiva. De igual forma, la elevación de transaminasas, que es un marcador de citólisis de los hepatocitos, informa indirectamente de la presencia de inflamación, inducida en este caso por el VHB. Sin embargo se ha visto que la hepatitis crónica B puede cursar con transaminasas normales⁸.

Tratamiento de la hepatitis crónica B

Objetivos del tratamiento

El objetivo del tratamiento en la práctica clínica actual es la inhibición de la replicación del VHB al mínimo nivel y durante el período más prolongado posible, con lo que se consiguen disminuir el daño histológico hepático (inflamación y fibrosis) y el riesgo de evolución de la enfermedad hepática a cirrosis y/o hepatocarcinoma. Desafortunadamente, incluso cuando se consigue la supresión eficaz de la replicación, puede persistir un *pool* residual de virus en forma de ADN circular cerrado covalentemente (cccADN), sobre el que apenas tienen efecto los fármacos actualmente disponibles, y que representa una fuente potencial de reactivación cuando se suspende el tratamiento.

Definición y marcadores de respuesta

Son varias las variables-respuesta utilizadas para evaluar la eficacia del tratamiento anti-VHB. Diferencias en la definición de respuesta, falta de estandarización de los ensayos de ADN-VHB, y heterogeneidad en las poblaciones de pacientes estudiados hacen difícil la comparación de respuesta al tratamiento de los distintos estudios. Por ello se han definido de forma consensuada categorías de

TABLA 3. Definición de respuesta al tratamiento antiviral de la hepatitis crónica B

	Definida por
Categoría de la respuesta	
Bioquímica (RB)	↓ Transaminasas a rango normal
Viroológica (RV)	↓ ADN-VHB a niveles indetectables + pérdida HBeAg si basalmente HBeAg+
Completa (RC)	RB + RV + pérdida de HBsAg
Histológica (RH)	Índice actividad histológica ↓ ≥ 2 puntos
Tiempo de evaluación	
En tratamiento	Respuesta durante el tratamiento
Mantenida	Persiste a lo largo del tratamiento
Final de tratamiento	Al final de período definido de tratamiento
Fuera de tratamiento	Tras interrumpir el tratamiento
Sostenida a 6 meses (RS-6)	6 meses después
Sostenida a 12 meses (RS-12)	12 meses después

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

respuesta que se resumen en la tabla 3⁹. En caso de hepatitis crónica B con HBeAg negativo, la supresión del ADN-VHB y la normalización de las transaminasas son los únicos parámetros que se pueden utilizar para evaluar la respuesta al tratamiento. Esta propuesta, que data de 2001, precisa en la actualidad de una actualización. Por otra parte, las técnicas utilizadas actualmente en la monitorización de la infección por VHB son mucho más sensibles y pueden detectar niveles de ADN-VHB muy inferiores. El papel de la medición del ADN-VHB en la monitorización del tratamiento anti-VHB ha quedado de manifiesto en un reciente metaanálisis, en el que se objetivó una excelente correlación entre este parámetro y los tradicionalmente utilizados¹⁰.

Indicaciones del tratamiento

Hay controversia en cuanto a las indicaciones del tratamiento en determinados grupos de pacientes con hepatitis crónica B. Se recomienda una evaluación individual de cada paciente, valorando la edad, la actividad de la enfermedad hepática, la probabilidad de respuesta, y los efectos secundarios y complicaciones potenciales de los distintos fármacos disponibles.

Los pacientes con niveles de ADN-VHB < 10⁵ copias/ml, transaminasas normales (< 2 veces por encima del valor

normal) y sin otros marcadores de inflamación hepática no se consideran candidatos al tratamiento⁹. Sin embargo, algunos autores opinan que el umbral de 10⁵ copias/ml es demasiado alto, especialmente en el caso de las hepatitis HBeAg negativas, que se asocian a niveles plasmáticos de ADN-VHB más bajos. Hay pocos datos sobre qué nivel de ADN-VHB plasmático se asocia a enfermedad hepática progresiva. Además, dada la evolución fluctuante de las transaminasas, no es posible diferenciar con una simple determinación de ADN-VHB los portadores no activos de aquellos sujetos con una verdadera hepatitis con riesgo de evolucionar a cirrosis y/o hepatocarcinoma⁷. Algunos expertos han propuesto rebajar el umbral de ADN-VHB para iniciar el tratamiento en sujetos con hepatitis HBeAg negativa a 10⁴ copias/ml, y en cirróticos descompensados a 10³ copias/ml¹¹.

Si las transaminasas son normales y el ADN-VHB > 10⁵ copias/ml (o > 10⁴ copias/ml en hepatitis HBeAg negativa), dada la escasa eficacia del IFN-α y la 3TC en esta situación, se ha recomendado el seguimiento del paciente y considerar el tratamiento si las transaminasas se elevan eventualmente⁹. Sin embargo, algunos autores recomiendan la biopsia hepática en estos casos y prescribir el tratamiento si se demuestra actividad¹¹. Sí hay unanimidad en que está indicado el tratamiento de los pacientes con valores de transaminasas 2 veces por encima de lo normal y ADN-VHB > 10⁵ copias/ml (o > 10⁴ copias/ml en hepatitis HBeAg negativa)^{9,11}.

Fármacos disponibles para el tratamiento de la hepatitis B

Son tres los fármacos actualmente aprobados: IFN-α, 3TC y adefovir dipivoxilo (ADV); sin embargo algunas guías de recomendación son anteriores a la aprobación del ADV, por lo que todavía no lo incluyen⁹. Con los datos disponibles sobre ADV se podría decir que cualquiera de los tres fármacos aprobados para el tratamiento de la hepatitis B pueden ser utilizados solos o en combinación como tratamiento inicial, excepto en pacientes con cirrosis descompensada, para los que no está recomendado el uso de IFN-α. La tabla 4 resume tanto los fármacos aprobados para el tratamiento de la hepatitis B como los que están en fase de desarrollo clínico para dicha indicación.

TABLA 4. Fármacos aprobados y en diversas fases de investigación para el tratamiento de la infección por VHB

Fármaco	Clase	Fase de desarrollo	Actividad anti-VIH	Actividad mutantes YMDD
Aprobados				
IFN-α	Inmunomodulador	-	Sí	Sí
Lamivudina	Análogo nucleósidos	-	Sí	No
Adefovir	Análogo nucleótidos	-	Sí*	Sí
En desarrollo				
Tenofovir	Análogo nucleótidos	II**	Sí	Sí
Entecavir	Análogo nucleósidos	III	No	Sí
Emtricitabina	Análogo nucleósidos	III**	Sí	No
Telbivudina	Análogo nucleósidos	III	No	No
Clevudina	Análogo nucleósidos	III	No	Sí
DAPD	Análogo nucleósidos	II	Sí	Sí
L-Fd4C	Análogo nucleósidos	I/II	No	Sí
Val-LdC	Análogo nucleósidos	I/II	No	-

*Escasa a las dosis aprobadas para tratamiento contra la hepatitis B.

**Aprobado para tratamiento contra el VIH.

VHB: virus de la hepatitis B; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; IFN-α: interferón alfa; DAPD: análogo de guanosina.

Nos remitimos al capítulo de fármacos antivirales en el que se exponen los datos sobre IFN, 3TC y ADV, limitándonos en este apartado a hacer una valoración global del tratamiento de la hepatitis B y a comentar algunos aspectos particulares del uso de dichos fármacos.

Formas pegiladas de IFN

Las formulaciones pegiladas de IFN- α que confieren una vida media más prolongada del fármaco y un aumento de su potencia no están todavía aprobadas para el tratamiento de la hepatitis crónica por VHB. Un estudio reciente aleatorizado ha comparado el IFN- α tradicional con el IFN- α 2a pegilado (40KD) administrados durante 24 semanas en el tratamiento de la hepatitis crónica B HBeAg positiva¹². Un 28% en el grupo de IFN- α 2a pegilado y un 12% en el grupo de IFN- α convencional alcanzaron un descenso de ADN-VHB < 500.000 copias/ml, pérdida de HBeAg y normalización de transaminasas. Tanto los resultados globales como los de subpoblaciones con factores predictivos de respuesta desfavorables fueron superiores para el IFN- α pegilado. De la misma forma, también en hepatitis HBeAg negativa el IFN- α pegilado ha mostrado mejores resultados¹³. Aunque son necesarios nuevos estudios, los resultados hasta ahora obtenidos con IFN- α pegilado en el tratamiento de la hepatitis B son alentadores.

Tratamientos combinados

IFN- α y 3TC se han ensayado en varios estudios con resultados que no permiten decir que IFN- α confiera un ulterior beneficio sobre la 3TC, aunque las debilidades en el diseño y tamaño de la muestra de dichos estudios impiden extraer conclusiones definitivas^{14,15}. Más claro es el beneficio que aporta la combinación de IFN- α pegilado con 3TC administrada durante 24 semanas sobre la monoterapia con 3TC durante 48 semanas, con respuesta virológica (seroconversión HBeAc y negativización de ADN-VHB) según intención de tratar del 75 y 25% al final del tratamiento y sostenida del 50 y 15%, respectivamente, ambas con diferencias significativas¹⁶. En otro estudio más reciente, la rama de IFN- α pegilado más 3TC obtuvo un 36% de respuesta, superior al 14% de la rama con 3TC en monoterapia¹⁷. Se puede argumentar, sin embargo, que la 3TC probablemente no aumente la respuesta debida al IFN.

Respecto a la combinación de inhibidores de la transcriptasa, mantener 3TC junto con ADV cuando el VHB presenta mutaciones de resistencia al primero de estos fármacos no parece mejorar la respuesta al tratamiento; sin embargo, tras la retirada de la 3TC se han producido descompensaciones de la enfermedad hepática en algunos pacientes con cirrosis avanzada¹⁸. El papel de la terapia combinada 3TC + ADV en pacientes sin tratamiento previo para ambos fármacos está aún por determinar.

Umbral y perfiles de resistencia

La escasa duración de la respuesta y la correlación en el estudio asiático entre seroconversión y duración del tratamiento despertaron el interés por prolongar el tratamiento con 3TC. La seroconversión a HBeAc tuvo lugar en un 29% a los 2 años de tratamiento, y en un 40% a los tres^{19,20}. Sin embargo, la selección de mutaciones de resistencia a 3TC, que también se asocian a la prolongación del tratamiento (fig. 1), suponen una gran limitación para la eficacia de este fármaco. Las mutaciones de resistencia a 3TC más comu-

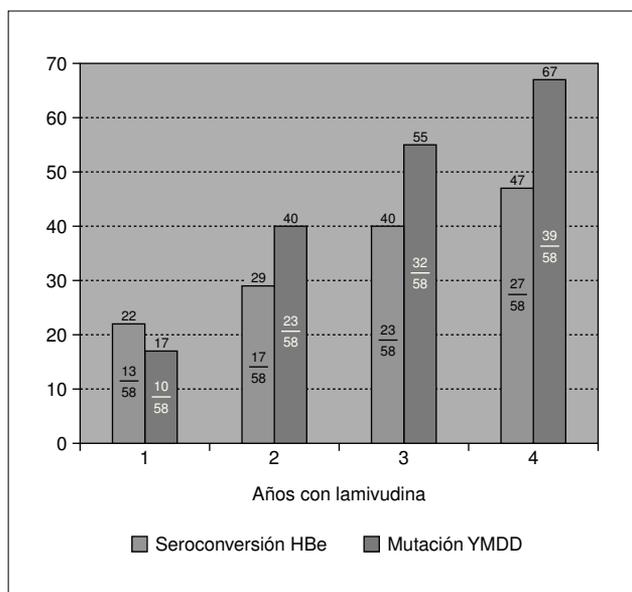


Figura 1. Porcentaje de pacientes que seleccionan mutaciones de resistencia a 3TC y seroconvierten a HBeAc en función del tiempo de tratamiento.

TABLA 5. Mutaciones de resistencia seleccionadas por los análogos de los nucleós(t)idos en el VHB

Fármaco	Mutaciones seleccionadas
Lamivudina	L180M, M204V/I, V173L
Emtricitabina	L180M, M204V/I, V173L
Adefovir dipivoxil	N236T
Entecavir	M250V*, T184G, S202I

*Junto con mutaciones de resistencia a lamivudina.
VHB: virus de la hepatitis B.

nes afectan a la región YMDD del gen de la ADN-polimerasa (metionina a valina o isoleucina M204V/I, anteriormente M552V/I) (tabla 5). Las mutaciones en la región YMDD se desarrollan en pacientes tratados con 3TC a un ritmo de aproximadamente un 15% por año de tratamiento.

Tras el uso prolongado de ADV se identificó la mutación rtN236T, con una incidencia a las 96 semanas de 2/114 (1,8%), resistencia que siempre se asoció a elevación de transaminasas y de ADN-VHB²¹. Cabe destacar que los 2 pacientes que seleccionaron resistencia al ADV habían suspendido 3TC. Esta mutación de resistencia a ADV es, sin embargo, sensible a la 3TC.

Fármacos en desarrollo

Hay varios fármacos con actividad frente al VHB actualmente en desarrollo, cuyas características principales se resumen en la tabla 4. El más próximo a su aprobación es el entecavir (ETV). Este fármaco se ha mostrado eficaz (26% niveles indetectables de ADN-VHB a las 48 semanas) y bien tolerado en todos los grupos de pacientes con hepatitis crónica B, con mejores resultados en aquellos que presentaban transaminasas elevadas basalmente²². También se ha mostrado eficaz en individuos previamente tratados con IFN, y cuando están presentes los cambios en YMDD de resistencia a 3TC²². Resultados preliminares de uno de estos estudios de fase II sugieren también que

los pacientes tratados con ETV tienen una respuesta más duradera tras suspender el tratamiento, especialmente en aquellos con hepatitis HBeAg negativa. En cuanto a la aparición de resistencias, de unos 5.000 individuos que han recibido ETV en estudios de fase II, dos han desarrollado resistencia a ETV. Ambos pacientes habían recibido tratamiento prolongado con 3TC, y presentaban las mutaciones de resistencia propias. Las sustituciones detectadas en estos 2 pacientes en tratamiento con ETV fueron la I169T en el dominio B, y la M250V en el dominio E en uno de ellos, y la A38E, T184G y S202I en el otro (tabla 5).

Perspectiva general del tratamiento de la hepatitis crónica B

El arsenal terapéutico de la hepatitis crónica B ha experimentado un desarrollo importante en los últimos años, con tres fármacos actualmente aprobados para dicha indicación, y varios en diversas fases de investigación. La respuesta al tratamiento con IFN- α , el primero de los tratamientos disponibles para VHB es pobre, especialmente cuando el HBeAg es negativo. Sin embargo, los resultados con las formas pegiladas son más prometedoras. La 3TC ha supuesto un segundo paso en el tratamiento de la hepatitis crónica B. Presenta como gran ventaja su administración oral y excelentes tolerancia y perfil de toxicidad, pero la respuesta también es escasa. Otra limitación de la 3TC es el desarrollo de mutaciones de resistencia con la prolongación del tratamiento. Los resultados del ADV en monoterapia son igualmente prometedores, tanto en pacientes HBeAg positivos como negativos. Además, por el momento, ADV ha mostrado un umbral elevado para el desarrollo de resistencias, con ventaja sobre la 3TC, por lo que algunos autores lo han propuesto como tratamiento de primera línea. Sin embargo, el ADV tiene como desventaja su elevado coste, en comparación con el de la 3TC. En un estudio reciente, que evaluaba distintas estrategias de tratamiento, se concluyó que el IFN representa el mejor perfil coste-beneficio en los pacientes HBeAg positivos, mientras la estrategia de 3TC en monoterapia seguida de ADV como rescate cuando aparecían resistencias a la 3TC fue la más ventajosa en los pacientes HBeAg negativos²³. En cuanto al uso de terapias combinadas, hay varios estudios en marcha evaluando diferentes estrategias.

Quedan otras muchas preguntas sin responder respecto al tratamiento de la hepatitis crónica B, tales como la duración adecuada del tratamiento, el tratamiento de pacientes con transaminasas normales o casi normales y/o con hepatitis HBeAg negativa, posibilidades de erradicación del virus bajo tratamiento, cuál de los fármacos disponibles deben utilizarse en primera línea y en rescate, etc.

Coinfección por VHB en pacientes infectados por VIH

Dimensión del problema

Los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y VHB comparten las mismas vías de transmisión, de tal forma que más del 80% de los pacientes infectados por VIH tienen marcadores de infección por VHB pasada o presente. La prevalencia de infección crónica por VHB en pacientes VIH positivos varía según la distribución geográfica y grupos de riesgo: más frecuente en países subdesarrollados y

en homosexuales seguido del colectivo de adictos a drogas por vía intravenosa. En este último grupo es frecuente la coinfección múltiple, por VIH, VHB, y virus de las hepatitis C (VHC) y D (VHD). Se han aportado cifras de prevalencia de infección crónica por VHB del 8-11% globalmente, y del 6% en una cohorte americana de homosexuales.

El peso de las hepatopatías virales crónicas en personas infectadas por VIH se ha hecho mucho más patente tras la introducción de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad (TARGA), debido al aumento de sus expectativas de vida, siendo en los últimos años una de las causas más frecuentes de hospitalización y mortalidad de estos pacientes²⁴. Según un estudio americano, la coinfección por VHB aumenta 12,7 veces la mortalidad por enfermedad hepática en los pacientes VIH positivos, especialmente entre aquellos con recuentos de linfocitos CD4 bajos²⁵.

Impacto de la coinfección por VHB en la progresión de la enfermedad por VIH

En la coexistencia de infección por VIH y VHB se producen interferencias bidireccionales. El VHB es fundamentalmente hepatotropo, pero también linfotropo; por lo tanto, VIH y VHB conviven en los linfocitos de pacientes coinfectados²⁶. Además, la detección de secuencias de ADN-VHB extracromosómicas en células mononucleares periféricas es más frecuente en pacientes con sida que en VIH positivos asintomáticos²⁶. Por otra parte, la proteína HBV-X (HBx) sobreinduce replicación persistente del VIH y transcripción de la región LTR (*long-terminal repeat*) del VIH-1²⁷.

Estos hallazgos sugieren una interacción compleja entre el VIH y el VHB, y algunos autores han sugerido que el VHB podría alterar el curso de la infección por VIH, induciendo una progresión a sida más rápida. En varios estudios longitudinales no se objetivó asociación alguna entre coinfección por VHB y depleción de linfocitos CD4, progresión a sida, o mortalidad inducida por sida^{28,29}. Por el contrario, otros autores han observado una asociación entre coinfección por VHB y evolución más grave de la enfermedad por VIH, con aumento de la progresión a sida, y menor supervivencia de estos pacientes con hepatitis B y sida^{29,30}. Limitaciones metodológicas como el pequeño tamaño muestral, insuficientes datos (CD4 basales, tiempo de infección y marcadores serológicos completos), e incompleta representación de las categorías de transmisión son algunos de los factores que podrían explicar la disparidad en los resulta-

TABLA 6. Interferencias entre la infección por VIH y la infección por VHB

VHB → VIH	VIH → VHB
Inducción de la replicación del VIH	↑ Cronificación VHB ↑ Replicación VHB
↑ Hepatotoxicidad del TARGA	↓ Seroconversión HBeAc y HBsAc ↑ Reactivaciones hepatitis
↓ CD4 en cirrosis por hiperesplenismo	↑ Progresión a cirrosis ↑ Incidencia hepatocarcinoma?
↓ CD4 por infección por VHB?	↓ Eficacia tratamiento VHB - ↓ Respuesta al IFN - ↑ Mutaciones resistencia a 3TC

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VHB: virus de la hepatitis B; HBeAc: anticuerpos contra el antígeno de la hepatitis B; HBsAc: anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; IFN: interferón; 3TC: lamivudina.

dos. Finalmente, mencionar la mayor dificultad para mantener la supresión de la replicación del VIH debido al mayor riesgo de toxicidad hepática por TARGA en coinfectados por VHB.

Impacto de la coinfección por VIH en la progresión de la enfermedad por VHB

Tal y como queda reflejado en la tabla 6, el VIH modifica el curso de la infección por el VHB por varios motivos. Por una parte, las probabilidades de cronificación de la infección por VHB son más altas en sujetos VIH positivos, sobre todo cuando los recuentos de linfocitos CD4 son bajos^{30,31}. Además, es menos frecuente la desaparición espontánea de los HBeAg y HBsAg y la seroconversión a HBeAc y HBsAc en presencia de coinfección por VIH^{30,31}. Por otra parte, el número de reactivaciones también es mayor³². Sin embargo, la persistencia de niveles bajos de ADN-VHB en el plasma de individuos con HBsAg negativo, un fenómeno conocido como "hepatitis B oculta", no parece frecuente en pacientes infectados por VIH³³.

Desde el punto de vista virológico se observan niveles de replicación del VHB más elevados cuando coexiste infección por VIH, incluso en presencia de superinfección por VHD^{30-32,34}. Esto puede ser debido o bien a una inducción directa por parte del VIH, o bien a un menor control inmunológico de la infección por VHB derivada de la inmunodeficiencia celular derivada del VIH. Desde el punto de vista histológico, hay datos contradictorios, con algunos estudios que han objetivado menor actividad necroinflamatoria (lo que se podría explicar por la menor respuesta inmunitaria citotóxica, dada la naturaleza inmunológica de la patogenia de la infección crónica por VHB), y otros que han demostrado una actividad necroinflamatoria aumentada en pacientes VIH positivos³⁴⁻³⁷. Tampoco hay acuerdo sobre el impacto del VIH en la progresión de la hepatitis B a cirrosis y hepatocarcinoma, con resultados a favor y en contra de una influencia desfavorable de la coinfección por VIH^{32,34,35,37}. Diferencias en la prevalencia de cofactores asociados a enfermedad hepática (alcohol, VHC, VHD, etc.) y de genotipos de VHB y cepas mutantes que no expresan HBeAg, así como en el grado de inmunosupresión entre las distintas cohortes, podrían explicar estas discrepancias. Un estudio más reciente aporta datos más concluyentes sobre la influencia negativa de la infección por VHB en sujetos VIH positivos; se identificó al VHB como factor predictivo independiente de mortalidad, especialmente cuando los recuentos de linfocitos CD4 son bajos²⁵.

Tratamiento de la hepatitis B en pacientes coinfectados por VIH

El tratamiento de la hepatitis crónica B plantea problemas específicos cuando coexiste infección por VIH (tabla 7). Por un lado, algunos de los tratamientos empleados ofrecen peores resultados, o se desarrollan resistencias a largo plazo con mayor frecuencia. Por otro, los análogos de los nucleósidos hasta ahora empleados tienen actividad frente al VIH, por lo que se pueden desarrollar mutaciones de resistencia si no se utilizan en multiterapia. Por lo tanto, el tratamiento de la infección por VHB debe estar perfectamente coordinado con el de la infección por VIH.

TABLA 7. Peculiaridades del tratamiento del VHB en pacientes coinfectados por VIH

↓ Respuesta al IFN- α
Necesaria terapia múltiple con NRTI
NRTI indefinidamente
Mayor probabilidad de desarrollar mutaciones de resistencia a la 3TC
Uso de adefovir dipivoxilo con cautela
Frecuentes "reactivaciones" durante el tratamiento TARGA

VHB: virus de la hepatitis B; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; IFN: interferón; NRTI: análogos de los nucleósidos; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; 3TC: lamivudina.

IFN- α

Dentro de los estudios controlados sobre el tratamiento de la hepatitis crónica B con IFN antes de la identificación del VIH se incluyó a 55 pacientes coinfectados VHB/VIH, y en sólo tres de ellos se describe la respuesta estratificada por coinfección VIH^{29,38}. Tras su identificación, la infección por VIH se consideró un criterio de exclusión en la mayoría de los estudios, por lo que los datos son escasos. Un metaanálisis sugiere que IFN- α es más efectivo que el no tratamiento para la seroconversión a HBeAc, pero es necesario tratar al menos a 10 pacientes para obtener una respuesta. En un estudio más reciente se analizó a 76 pacientes (26 VIH positivos y 50 VIH negativos) que recibieron 6 meses de tratamiento con IFN- α entre 1987 y 1997, y la respuesta virológica fue superior en los pacientes VIH negativos que en los coinfectados por VIH (15 % frente a 52%), aunque no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas³⁹. Los niveles de transaminasas y recuentos de linfocitos CD4 se correlacionaron positivamente con una mejor respuesta. La seroconversión se mantuvo a largo plazo solamente en los pacientes VIH negativos, mientras que las reactivaciones de la hepatitis B fueron significativamente más frecuentes en VIH positivos, sobre todo con linfocitos CD4 bajos. Estos resultados confirman los de un metaanálisis de 16 estudios controlados y distribuidos de forma aleatoria en el que se objetivó una menor respuesta a IFN- α en coinfectados por VIH, con una diferencia en la proporción de respondedores de 0,38 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,06-0,70)³⁸. Las nuevas formulaciones pegiladas, más potentes y eficaces, que han desbancado al IFN- α tradicional en el tratamiento de la hepatitis C, podrían conseguir también en coinfectados por VIH y VHB una mejor respuesta al tratamiento que el IFN convencional.

Análogos de los nucleósidos/nucleótidos: lamivudina, tenofovir dioxoproxil fumarato y adefovir dipivoxilo

La 3TC, análogo de los nucleósidos con actividad frente a los VIH y VHB, en pacientes coinfectados por VIH se administra a dosis de 300 mg/día, y en el contexto de un régimen TARGA, para evitar la selección de mutaciones de resistencia por parte del VIH. La 3TC ha demostrado que produce en pacientes coinfectados VHB/VIH, inhibición de la replicación del VHB en el 86,4% (IC 95%, 75,7-93,6) de los pacientes^{40,42}. Aunque la seroconversión a HBeAc se alcanza sólo en una minoría, se han objetivado tanto mejoría de la histología hepática como reversión de descompensaciones hepáticas en aquellos con cirrosis avanzada^{40,42}. Sin embargo, la aparición de mutaciones de

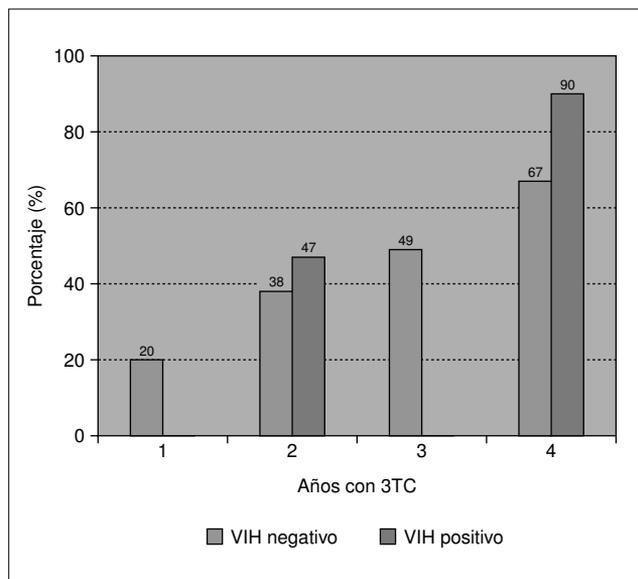


Figura 2. Desarrollo de mutaciones de resistencia a 3TC según serología VIH.

resistencia a 3TC en el VHB es mucho más frecuente en los enfermos coinfectados por VIH, con prevalencias de 50 y 90% al cabo de 2 y 4 años, respectivamente (fig. 2). El desarrollo de mutaciones de resistencia a 3TC se correlaciona con la duración del tratamiento, pero no con los niveles plasmáticos basales de ADN-VHB y transaminasas, o el recuento de linfocitos CD4⁴⁰⁻⁴². La aparición de mutaciones de resistencia a 3TC se ha asociado a elevación de las transaminasas en una minoría de pacientes, que en algún caso ha evolucionado a fallo hepático con desenlace fatal⁴⁰⁻⁴³. Por lo tanto, en ausencia de otro fármaco con actividad frente al VHB, es recomendable mantener el tratamiento con 3TC a pesar de la presencia de mutaciones de resistencia, puesto que se han descrito casos de reactivación del VHB tras retirar el 3TC⁴³.

La 3TC ha perdido parte de su protagonismo en el tratamiento de la infección por VHB en pacientes VIH positivos desde la introducción del tenofovir disoproxil fumarato (TDF), un análogo de los nucleótidos con actividad tanto anti-VIH como anti-VHB. El TDF inhibe la replicación del VHB también en presencia de mutaciones de resistencia

a 3TC. Los resultados del tratamiento del VHB con TDF en pacientes VIH positivos se resume en la tabla 8. Un descenso de los niveles plasmáticos de ADN-VHB en torno a 4 log₁₀ fue la norma en estos estudios, siendo la mayor parte de los pacientes portadores de virus con mutaciones de resistencia a 3TC⁴⁴⁻⁴⁹. Por el momento no se han detectado reactivaciones de la infección como consecuencia de la aparición de resistencias al TDF, pero en la mayoría de estos estudios el seguimiento no supera las 24 semanas.

El ADV, que a dosis de 10 mg/día empleadas en el tratamiento del VHB no es teóricamente activo frente al VIH (sí lo es a dosis 10 veces superiores), podría suponer un riesgo para la selección de mutaciones de resistencia en el VIH. En un estudio realizado en 13 pacientes coinfectados por VHB/VIH tratados con ADV y TARGA durante más de un año no se objetivaron mutaciones en los codones 65 ni 70 de la transcriptasa inversa⁵⁰. Todavía no hay datos sobre pacientes sin TARGA tratados con ADV.

La emtricitabina (FTC) está próxima a su comercialización. Tiene actividad también frente al VIH y se tolera muy bien, pero su administración no está indicada tras la aparición de fracaso virológico con 3TC ya que presentan resistencias cruzadas. Aunque a ritmo de desarrollo más lento comparado con la 3TC (19% a los 2 años), la selección de mutaciones supone una limitación de la eficacia de este fármaco en el tratamiento de la infección por VHB⁵¹.

Recomendaciones para el tratamiento de la hepatitis crónica B en enfermos coinfectados por VIH

Todos los pacientes con infección activa por VHB (HBsAg positivo y ADN-VHB detectable) y transaminasas elevadas se consideran candidatos para tratamiento de la hepatitis B, aun en el caso de que el sujeto no cumpla criterios para el tratamiento de la infección por VIH por encontrarse en estadios iniciales de la enfermedad. Esta recomendación se basa, por una parte, en que la hepatitis B se comporta como una infección oportunista en la coinfección por VIH y; por otra, en que, como hemos visto, la respuesta al tratamiento frente al VHB es directamente proporcional al grado de preservación de la inmunidad celular.

En cuanto al tratamiento a utilizar, es necesario abordar la estrategia de ambos virus (VIH y VHB) de forma conjunta.

Tal y como han recomendado recientemente algunos paneles de expertos, si sólo se desea tratar el VHB, se podría considerar la prescripción de IFN-α pegilado, particularmente en pacientes con hepatitis crónica HBeAg positivo^{52,53}. Sin embargo, dada la baja respuesta a las formulaciones tradicionales de IFN y a la ausencia de datos con las formas pegiladas en enfermos coinfectados, sería deseable tratar a estos enfermos en el contexto de estudios clínicos. El ADV en monoterapia es una opción razonable para el tratamiento del VHB en aquellos pacientes que no cumplen criterios de tratamiento frente al VIH, aunque existe el riesgo potencial de selección de mutaciones de resistencia a análogos de los nucleótidos en el VIH con su uso a largo plazo. El ADV es de elección en esta situación según recientes recomendaciones europeas para el tratamiento de la hepatitis B⁵⁴. El uso aislado de 3TC o TDF se desaconseja en pacientes sin TARGA porque seleccionarían mutaciones de resistencia en el VIH. Otra estrategia

Tabla 8. Resultados del tratamiento con TDF a 24 semanas

Autor (ref.)	N	3TC Mutantes	Media ↓ ADN-VHB (log ₁₀) 12 semanas 24 semanas	Seroconversión HBeAc/HBsAc
Dore et al ⁴⁴	12	7	-4,9	1/10 0/10
Van Bömmel et al ⁴⁵	5	5	-4,5	0/4 0/5
Núñez et al ⁴⁶	12	8	-3,8*	1/9 1/12
Ristig et al ⁴⁷	6	3	-3,1-4,3	0/6 0/6
Nelson et al ⁴⁸	20	11	-4,0*	2/20 0/20
Benhamou et al ⁴⁹	12	10	-3,1-3,8	0/? 0/12

*Mediana.

TDF: tenofovir disoproxil fumarato; 3TC: lamivudina; VHB: virus de la hepatitis B; HBeAc: anticuerpos contra el antígeno e de la hepatitis B; HBsAc: anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B.

posible es administrar de forma transitoria una terapia TARGA que incluya 3TC y/o TDF, pudiendo retirar el tratamiento es caso de conseguir respuesta (seroconversión a HBeAc). Para minimizar el riesgo de recidiva, el tratamiento debe mantenerse al menos durante 6 meses tras alcanzar respuesta^{52,53}. Sin embargo, la curación es poco probable (seroconversión a HBeAc y desaparición del HBsAc), y es posible que sea necesario mantener el tratamiento indefinidamente.

En aquellos pacientes con indicación de tratamiento también para el VIH se debe administrar un régimen TARGA que incluya 3TC, FTC y/o TDF. Hay que tener en cuenta que el TDF es más potente que la 3TC y la FTC, y tiene una barrera genética más alta; sin embargo su uso es más reciente, por lo cual no disponemos de datos a largo plazo. Además es preciso realizar monitorización de la fosfatemia y de la función renal, ya que recientemente se han comunicado casos aislados de síndrome de Fanconi asociado al uso de TDF. Para los pacientes que ya han recibido 3TC y tienen viremia VHB detectable debe sospecharse la presencia de mutaciones de resistencia. En esta situación, tanto ADV como TDF son activos frente al VHB mutante y ambos representan opciones válidas. En cuanto al papel de la terapia múltiple para el VHB, todavía está por determinar.

Prevención de la infección por VHB

El medio más eficaz para prevenir la infección aguda por el VHB es la inmunización. Las vacunas actuales consisten en proteína HBsAg recombinante producida en hongos. La administración intramuscular de tres dosis sucesivas induce niveles de HBsAc protectores (> 10 U/ml) en más del 95% de los niños y del 90% de los adultos sanos vacunados, pero la respuesta disminuye con el tabaco, la obesidad, la diabetes, la insuficiencia renal, la edad avanzada y la inmunodeficiencia⁴. Se recomienda la vacunación a todos los bebés, a los niños y adolescentes que no estén vacunados, y a los adultos que pertenezcan a grupos de alto riesgo; en este último grupos figuran: personal sanitario, drogodependientes, personas promiscuas, pareja y miembros de la familia de la persona con infección conocida por VHB, residentes en instituciones de larga estancia, pacientes con insuficiencia renal, receptores de factores de coagulación y viajeros a zonas endémicas para VHB. En los grupos de alto riesgo es aconsejable realizar una prueba posvacunación para asegurarse de la presencia de HBsAc, pero se considera innecesaria en niños y adolescentes. Si no ha habido respuesta, se recomienda una segunda vacunación con tres dosis, con lo que se consigue respuesta hasta en el 75% de no respondedores⁴. Si hay respuesta a la inmunización, el individuo está protegido frente al VHB incluso si con el tiempo descienden los niveles del anticuerpo protector a niveles indetectables, y excepto en pacientes en hemodiálisis, no es necesaria la revacunación. Otras medidas de prevención de la infección por VHB incluyen el cribado de la sangre y hemoderivados para transfusiones, así como de tejidos y órganos donados, la inactivación del virus en productos derivados de plasma, el asesoramiento para evitar riesgos, y los programas de control de infección.

Bibliografía

- Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures: a review. *J Viral Hepat* 2004;11:97-107.
- Lai C, Ratziu V, Yuen M, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet* 2003;362:2089-94.
- Alter M. Epidemiology and prevention of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003; 23:39-46.
- Shaw T, Locarnini S. Hepatitis B. En: *Encyclopedia of Gastroenterology*. Elsevier, 2004.
- Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003;23:47-58.
- Ganem D, Prince A. Hepatitis B virus infection. Natural History and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118-29.
- Chu C, Hussain M, Lok A. Quantitative serum HBV-DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 2002;36:1408-15.
- Geier A, Dietrich C, Gartung C. Antiviral therapy in HBeAg-positive hepatitis B with normal aminotransferase levels. *Hepatology* 2003;37:712-3.
- Lok A, McMahon B. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:1225-41.
- Mommeja-Marín H, Mondou E, Blum MR, Rousseau F. Serum HBV-DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic HBV infection: analysis and review of the literature. *Hepatology* 2003;37:1309-19.
- Keeffe E, Dieterich D, Han S, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States. *Clinical Gastroenterol Hepatol* 2004;2:87-106.
- Cooksley W, Piratvisuth T, Lee S, et al. Peginterferon alfa-2a (40KD): An advance in the treatment of HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003;10:298-305.
- Brunetto M, Oliveri F, Colombatto P, Coco B, Ciccorossi P, Bonino F. Treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B with interferon or pegylated interferon. *J Hepatol* 2003;39(Suppl 1):164-7.
- Tatulli I, Francavilla R, Rizzo G, et al. Lamivudine and alpha-interferon in combination long-term for precore mutant chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2001;35:805-10.
- Schiff E, Karayalçin S, Dienstag J, et al. Lamivudine and 24 weeks of lamivudine/interferon combination therapy for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B in interferon non-responders. *J Hepatol* 2003;38:818-26.
- Barbaro G, Zechini F, Pellicelli A, et al. Long-term efficacy of interferon alpha-2b and lamivudine combination compared to lamivudine monotherapy in patients with chronic hepatitis B. An Italian multicenter randomized trial. *J Hepatol* 2001;35:406-11.
- Sung J, Chan H, Hui A, Wong V, Liew C, Chim A, et al. Combination of peginterferon alfa-2b and lamivudine is superior to lamivudine alone in the treatment of chronic hepatitis B [abstract 410]. *Gastroenterology* 2004; 126(Suppl 2):A-682.
- Peters M, Hann H, Martin P, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2004;126:91-101.
- Liaw Y, Leung N, Chang T, et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000;119:172-80.
- Leung N, Lai C, Chang T, 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.
- Westland C, Villeneuve J, Terrault N, Zoulim F, Brosgart C, Wulfsohn M, et al. Resistance surveillance of liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) after 96 weeks of adefovir dipivoxil treatment [abstract #10]. *Hepatology* 2003;38(Suppl 1):160A.
- Chang T, Hadziyannis S, Cianciara J, Rizzeto M, Schiff G, Pastore G, et al. Sustained viral load and ALT reduction following 48 weeks of entecavir treatment in subjects with chronic hepatitis B who have failed lamivudine [abstract 550]. *Hepatology* 2002; 36:300A.
- Kanwal F, Spiegel B, Dulai G, Martin P, Bralnek T, et al. Adefovir salvage therapy is cost-effective in chronic hepatitis B [abstract 6]. *Gastroenterology* 2004;126(Suppl 2):A-661.
- Soriano V, Martín-Carbonero L, García-Samaniego J, Puoti M. Mortality due to viral liver disease among patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2001;33:1793-4.
- Thio C, Seaberg E, Skolasky R, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002; 360:1921-6.
- Laure F, Zagury D, Saimont A, et al. Hepatitis B virus DNA sequences in lymphoid cells from patients with AIDS and AIDS-related complex. *Science* 1985;229:561-3.
- Gómez-Gonzalo M, Carretero M, Rullas J, et al. The hepatitis B virus X protein induces HIV-1 replication and transcription in synergy with T-cell activation signals. *J Biol Chem* 276;38:35435-43.
- Gilson R, Hawkins A, Beecham M, et al. Interaction between HIV and hepatitis B virus in homosexual men: effects on the natural history of infection. *AIDS* 1997;11:597-606.

29. Puoti M, Airoidi M, Bruno R, et al. Hepatitis B virus co-infection in HIV-infected subjects. *AIDS Clin Rev* 2002;4:27-35.
30. Eskil A, Magnus P, Petersen G, et al. Hepatitis B antibodies in HIV-infected homosexual men are associated with more rapid progression to AIDS. *AIDS* 1992;6:571-4.
31. Weller I, Brown A, Morgan B, et al. Spontaneous loss of HBeAg and the prevalence of HTLV-III / LAV infection in a cohort of homosexual hepatitis B virus carriers and the implication for antiviral therapy. *J Hepatol* 1986;3 (Suppl 2):9-16.
32. Colin J, Cazals-Hatem D, Liorot A, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology* 1999;29:1306-10.
33. Núñez M, Ríos P, Pérez-Olmeda M, Soriano V. Lack of "occult" hepatitis B virus infection in HIV-infected patients. *AIDS* 2002;16:2099-101.
34. Bodsworth N, Donovan B, Nightingale B. The effects of concurrent human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B: a study of 150 homosexual men. *J Infect Dis* 1989;160:577-82.
35. Perrillo R, Regenstein F, Roodman S. Chronic hepatitis B in asymptomatic homosexual men with antibody to the human immunodeficiency virus. *Ann Intern Med* 1986;105:382-3.
36. Bonacini M, Govindarajan S, Redeker A. Human immunodeficiency virus infection does not alter serum transaminases and hepatitis B virus (HBV) DNA in homosexual patients with chronic HBV infection. *Am J Gastroenterol* 1991;86:570-3.
37. Housset C, Pol S, Carnot F, et al. Interactions between human immunodeficiency virus-1, hepatitis delta and hepatitis B virus infection in 260 chronic carriers of hepatitis B virus. *Hepatology* 1992;15:578-83.
38. Wong D, Cheung A, O'Rourke Naylor C, Detsky A, 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.
39. Di Martino V, Thevenot T, Colin J, et al. Influence of HIV infection on the response to interferon therapy and the long-term outcome of chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2002;123:1812-22.
40. Dore J, Cooper D, Barret C, et al. Dual efficacy of lamivudine treatment in human immunodeficiency virus hepatitis B coinfecting persons in a randomized, controlled study (CAESAR). *J Infect Dis* 1999;180:607-13.
41. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus infected patients. *Hepatology* 1999;30:1303-6.
42. Hoff J, Bani-Sadr F, Gassin M, et al. Evaluation of chronic hepatitis B virus (HBV) infection in co-infected patients receiving lamivudine as component of anti-human immunodeficiency virus regimen. *Clin Infect Dis* 2001;32:963-9.
43. Bessesen M, Ives D, Condreay L, Lawrence S, Sherman K. Chronic active hepatitis B exacerbations in human immunodeficiency virus-infected patients following development of resistance to or withdrawal of lamivudine. *Clin Infect Dis* 1999;285:1032-5.
44. Dore G, Cooper D, Pozniak A, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral therapy-naïve and -experienced patients coinfecting with HIV-1 and hepatitis B virus. *J Infect Dis* 2004;189:1185-92.
45. Van Bömmel F, Wünsche T, Schürmann D, Berg T. Tenofovir treatment in patients with lamivudine-resistant hepatitis B mutants strongly affects viral replication. *Hepatology* 2002;36:507-8.
46. Núñez M, Pérez-Olmeda M, Díaz B, Ríos P, González-Lahoz J, Soriano V. Activity of tenofovir on hepatitis B virus replication in HIV-co-infected patients failing or partially responding to lamivudine. *AIDS* 2002;16:2352-4.
47. Ristig M, Crippin J, Aberg J, et al. Tenofovir disoproxil fumarate therapy for chronic hepatitis B in human immunodeficiency virus/hepatitis B virus-coinfected individuals for whom interferon- α and lamivudine therapy have failed. *J Infect Dis* 2002;186:1844-7.
48. Nelson M, Portsmouth S, Stebbing J, et al. An open-label study of tenofovir in HIV-1 and hepatitis B virus co-infected individuals. *AIDS* 2003;17:F7-F10.
49. 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.
50. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, et al. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine resistant hepatitis B virus: an open-label pilot study. *Lancet* 2001;358:718-23.
51. Gish R, Leung N, Wang C, Corey L, Sacks S, Fried N, et al. Antiviral activity, safety and incidence of resistance in chronically infected hepatitis B patients (CHB) given once daily emtricitabine for 2 years [abstract 383]. *Hepatology* 2002;36:372A.
52. Brook M, Gilson R, Wilkins E. British HIV Association. BHIVA guidelines: co-infection with HIV and chronic hepatitis B virus. *HIV Med* 2003;4 (Suppl 1):142-51.
53. Soriano V, Miró J, García-Samaniego J, et al. Consensus conference on chronic viral hepatitis and HIV infection: updated Spanish recommendations. *J Viral Hepat* 2004;11:2-17.
54. The EASL Jury. EASL International Consensus Statement Conference on Hepatitis B. *J Hepatol* 2003;38:533-40.

NOTA

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

Una vez concedida la acreditación, ésta se anunciará oportunamente en la Revista y se abrirá un período de inscripción gratuito para los socios de la SEIMC y suscriptores de la Revista, al cabo del cual se iniciará la evaluación, durante 1 mes, que se realizará a través de la web de Ediciones Doyma.

RELACION DE SERIES ACREDITADAS:

"Actualización en antimicrobianos" (2003).

Disponibile en <http://www.doyma.es/eimc/formacion>

5 abril / 31 oct. 2004

ANEXO 1. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B

- 1. Sobre la epidemiología de la infección por VHB, elija la respuesta correcta:**
 - a) La prevalencia de infección crónica por VHB es homogénea en todo el mundo, independientemente de la situación de desarrollo.
 - b) La infección por VHB se adquiere mayoritariamente en la infancia en áreas endémicas y en la edad adulta en áreas de baja incidencia.
 - c) El genotipo A se encuentra sólo en América Central.
 - d) La transmisión vertical se produce intraútero.
 - e) Los homosexuales no son un grupo de riesgo para la infección por VHB.
- 2. La historia natural de la infección por VHB se caracteriza por:**
 - a) Ser muy dinámica.
 - b) La infección se cronifica en el 90% de los niños que adquieren la infección antes del año de vida.
 - c) La seroconversión a HBeAc es tanto menos probable cuanto más temprana la edad de la infección.
 - d) Todas las respuestas son ciertas.
 - e) Todas las respuestas son falsas.
- 3. Señalar la respuesta correcta:**
 - a) La persistencia de HBsAg durante más de un año define la infección crónica por VHB.
 - b) La persistencia de HBsAg durante más de 6 meses define la infección crónica por VHB.
 - c) Los pacientes con HBeAg negativo y HBeAc positivo tienen siempre ADN-VHB indetectable en plasma.
 - d) Las respuestas a y c son ciertas.
 - e) Las respuestas b y c son ciertas.
- 4. En la hepatitis crónica HBeAg negativa:**
 - a) Los niveles de ADN plasmáticos son generalmente más bajos que en la hepatitis HBeAg positiva.
 - b) La seroconversión a HBeAc es el mejor marcador de respuesta al tratamiento.
 - c) El descenso de ADN-VHB en plasma es el mejor marcador de respuesta al tratamiento.
 - d) Las respuestas a y b son ciertas.
 - e) Las respuestas a y c son ciertas.
- 5. Sobre el tratamiento de la infección por el VHB, es cierto que:**
 - a) Los porcentajes de pacientes que alcanzan seroconversión HBeAc son bajos, tanto con IFN como con 3TC.
 - b) No está claro el papel de la terapia combinada.
 - c) Algunos de los objetivos del tratamiento son detener la evolución de la hepatitis hacia la cirrosis y evitar el desarrollo de hepatocarcinoma.
 - d) El ADV es el fármaco más reciente de los que están actualmente aprobados.
 - e) Todas las respuestas son ciertas.
- 6. Sobre el tratamiento de la infección por el VHB, es cierto que:**
 - a) Hay escasos datos sobre la eficacia de las nuevas formas de IFN pegilado.
 - b) No hay unanimidad respecto a la indicación de tratamiento en pacientes con transaminasas normales.
 - c) Los fármacos disponibles son muy eficaces.
 - d) Todas las respuestas son ciertas.
 - e) Las respuestas a y b son ciertas.
- 7. Señalar la respuesta falsa:**
 - a) La selección de mutaciones de resistencia a 3TC es frecuente con el uso prolongado de 3TC.
 - b) En pacientes VIH positivos las mutaciones de resistencia a 3TC aparecen antes y en un porcentaje más alto de pacientes que en mono infectados por VHB.
 - c) El adefovir es el fármaco anti-VHB que con mayor facilidad selecciona mutaciones de resistencia.
 - d) El adefovir es eficaz en el tratamiento de VHB con mutaciones de resistencia a 3TC.
 - e) La emtricitabina y la 3TC tienen resistencias cruzadas.
- 8. En pacientes infectados por VIH:**
 - a) La cronificación de la infección por VHB es más frecuente que en VIH negativos.
 - b) La viremia del VHB suele ser más alta en coinfectados por VIH/VHB que en mono infectados por VHB.
 - c) Son frecuentes las reactivaciones de la hepatitis en el curso de la infección crónica por VHB.
 - d) Las respuestas a y b son ciertas.
 - e) Todas las respuestas son ciertas.
- 9. Sobre el tratamiento del VHB en pacientes coinfectados por VIH, señale la opción que *no* es correcta:**
 - a) Si el paciente no precisa tratamiento antirretroviral para el VIH, pueden administrarse 3TC o tenofovir en monoterapia.
 - b) Las posibilidades de respuesta al tratamiento son menores que en enfermos no infectados por VIH.
 - c) El tenofovir es un análogo de los nucleótidos con actividad frente al VHB y al VIH.
 - d) De momento no se ha descrito la aparición de mutaciones de resistencia en el genotipo del VHB en los pacientes tratados con tenofovir.
 - e) Todas las respuestas son ciertas.
- 10. Sobre la prevención de la infección por VHB, es cierto que:**
 - a) Las personas que ejercen la prostitución se consideran un grupo de alto riesgo que debe ser vacunado.
 - b) Los individuos que no responden a tres dosis de vacuna es muy posible que sí respondan tras administrar otras tres dosis.
 - c) Las vacunas empleadas actualmente utilizan HBsAg recombinante.
 - d) Las respuestas a y b son ciertas.
 - e) Todas las respuestas son ciertas.