



Nuevas pautas de actuación en la hepatitis B crónica

OBJETIVOS E INDICACIONES DEL TRATAMIENTO *pág. 1* TIPOS Y FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA TERAPÉUTICA *pág. 6* ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS ACTUALES *pág. 11*

Puntos clave

El tratamiento de la hepatitis B tiene como principal objetivo la disminución de la incidencia de las complicaciones de la enfermedad hepática (cirrosis y carcinoma hepatocelular).

El fracaso del tratamiento antiviral puede deberse a la ausencia de respuesta primaria, a la aparición de *breakthrough* virológico durante el tratamiento (en casos de buen cumplimiento terapéutico siempre se debe al desarrollo de resistencias) y a una respuesta virológica parcial o subóptima.

En estas situaciones, es fundamental iniciar lo antes posible una terapia de rescate.

La adición de otro antiviral sin resistencia cruzada es la mejor opción terapéutica en los pacientes que desarrollan resistencia. En caso de respuesta parcial, se puede optar por el cambio por un antiviral más potente o añadir otro sin resistencia cruzada.

Fracaso terapéutico y nuevas opciones de terapia

MIRIAM ROMERO PORTALES Y JAVIER GARCÍA-SAMANIEGO REY

Unidad de Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Carlos III. CIBEREHD. Madrid. España.

A pesar de la existencia, desde hace más de 2 décadas, de una vacuna eficaz, la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) continúa representando un problema muy importante de salud pública. Las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) cifran en 350 millones el número de personas con hepatitis B crónica en el mundo y cada año mueren más de 500.000 pacientes por cirrosis hepática o carcinoma hepatocelular (CHC) en relación con el VHB.

El principal objetivo del tratamiento de la hepatitis B es prevenir la aparición de esas complicaciones y ello requiere una supresión de la replicación viral que permita alcanzar la remisión de la enfermedad hepática. Varios estudios han demostrado que los valores séricos del ADN del VHB se correlacionan de forma directa con el riesgo de desarrollar cirrosis o CHC^{1,2} y por ello el objetivo del tratamiento farmacológico no es otro que inducir una inhibición intensa y sostenida de la replicación del virus.

En la actualidad, se dispone de 7 fármacos con el registro de las autoridades sanitarias para el tratamiento de la hepatitis B: interferón estándar, interferón pegilado alfa 2a, lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina y tenofovir. A pesar de disponer de ese amplio abanico de opciones terapéuticas, el tratamiento no siempre alcanza su objetivo supresor de la replicación viral.

Fracaso del tratamiento y sus causas

Para una correcta toma de decisiones respecto de cuál es la opción terapéutica más apropiada

en los pacientes en los que no se alcanza una respuesta virológica óptima con el tratamiento antiviral, definida por la indetectabilidad de la viremia analizada por técnicas de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real en las primeras 48 semanas de tratamiento, es fundamental definir (y distinguir) 3 escenarios posibles: ausencia de respuesta primaria, respuesta virológica parcial y *breakthrough* virológico. Antes de adscribir a los pacientes a cualquiera de estas categorías, se debe investigar siempre el cumplimiento terapéutico por si este fuera la causa del fallo del tratamiento.

– Ausencia de respuesta primaria: se define por la disminución de la carga viral < 1 logaritmo después de 12 semanas de tratamiento. El fallo virológico primario se produce con mayor frecuencia en los pacientes tratados con adefovir (hasta en el 10-20%)³. La guía alemana de tratamiento de la hepatitis B define la falta de respuesta primaria como la presencia de títulos de ADN del VHB > 200 U/ml en la semana 24 de tratamiento y su no disminución continuada durante la terapia⁴.

– Respuesta virológica parcial: se define como la disminución de la carga viral, pero con ADN del VHB detectable después de 24 semanas de tratamiento con antivirales de barrera genética baja o de 48 semanas con fármacos de barrera genética elevada⁵.

– *Breakthrough* virológico o no respuesta secundaria: se produce cuando después de alcanzar la respuesta primaria tiene lugar un incremento de al menos un logaritmo en la cifra de la carga viral sobre el valor basal. En los pacientes con buen cumplimiento terapéutico, el *breakthrough* se debe siempre a la aparición de mutaciones de resistencia. La resistencia genotípica se define

como la detección de poblaciones virales en las que existen sustituciones de aminoácidos en la región de la transcriptasa inversa del VHB que confieren una disminución de la susceptibilidad del virus frente a los fármacos antivirales⁶. En la práctica clínica, se traduce por la aparición del *breakthrough* virológico, habitualmente seguido, después de un período variable, por el *breakthrough* bioquímico (elevación de las transaminasas).

En cualquiera de las 3 situaciones mencionadas, es fundamental iniciar una terapia de rescate lo antes posible con el propósito de minimizar el riesgo de aparición de multiresistencias y evitar el empeoramiento de la enfermedad, que en pacientes con hepatopatía avanzada puede dar lugar a descompensaciones graves.

Tratamiento de los pacientes con respuesta viral inadecuada (ausencia de respuesta primaria)

Esta situación, como ya se ha mencionado, es más frecuente en los pacientes tratados con adefovir y mucho más rara con el resto de los antivirales orales (lamivudina, telbivudina, entecavir o tenofovir). En el caso de que el pa-

Tabla 1. Tratamiento de los pacientes con ausencia de respuesta virológica primaria*

Tratamiento inicial	Tratamiento opcional
Lamivudina	Adefovir Tenofovir Entecavir Telbivudina
Adefovir	
Pacientes no tratados con lamivudina	Entecavir Telbivudina Tenofovir
Pacientes tratados previamente con lamivudina	Tenofovir Añadir entecavir
Entecavir	Tenofovir Adefovir
Telbivudina	Tenofovir Entecavir Adefovir
Tenofovir	Entecavir Telbivudina

*Modificada de Cornberg et al⁴.

ciente estuviese recibiendo un tratamiento con interferón (estándar o pegilado), se debe indicar el retratamiento con análogos de nucleós(t)ido. Si, por el contrario, la terapia es con análogos, se debe cambiar por un tratamiento alternativo más potente⁷ (tabla 1). Los pacientes *naïves* con un tratamiento inicial con adefovir pueden tratarse con entecavir, tenofovir o telbivudina. En caso de resistencia previa a lamivudina, el adefovir podría sustituirse por tenofovir y considerar, asimismo, la sustitución de lamivudina por entecavir.

Tratamiento de pacientes con respuesta virológica parcial y *breakthrough* virológico

Lamivudina

La continuación del tratamiento con lamivudina en monoterapia, una vez que se detectan mutaciones de resistencia, no aporta ningún beneficio clínico al paciente y puede originar “brotes” de actividad necroinflamatoria hepática y un empeoramiento clínico que puede ser grave en pacientes cirróticos. Diversos estudios⁷⁻¹¹ han demostrado la eficacia del tratamiento con adefovir en los casos de resistencia a lamivudina. Los datos de estos estudios sugieren que la opción de la terapia combinada de adefovir más lamivudina es preferible a la sustitución de un fármaco por otro (siguiendo el principio de que “añadir es mejor que cambiar”), porque el mantenimiento de la lamivudina reduce la aparición de resistencias a adefovir. Sin embargo, la disponibilidad en el momento actual de opciones terapéuticas más potentes como el tenofovir hace de este fármaco la primera elección frente a adefovir en pacientes con respuesta parcial/resistencia a lamivudina. En un estudio reciente, Leemans et al¹² han demostrado que sustituir la terapia combinada de tenofovir y lamivudina por la combinación de adefovir y lamivudina tiene como consecuencia un rebote virológico en el 60% de los pacientes. En este estudio, la vuelta a la terapia inicial disminuyó de nuevo la carga viral B y confirmó la mayor potencia antiviral de tenofovir.

El uso de entecavir en pacientes resistentes a lamivudina se ha evaluado en diferentes estudios^{13,14}. En un pequeño subestudio que incluyó a 19 pacientes con resistencia a lamivudina incluidos en un ensayo clínico controlado¹⁴, se analizó el tratamiento con 2 dosis de entecavir

Lectura rápida

La hepatitis B continúa siendo un problema de salud pública global. Cada año mueren alrededor de medio millón de personas en el mundo por las complicaciones de la hepatitis B.

El principal objetivo del tratamiento de la hepatitis B es la supresión intensa y duradera de la replicación viral.

En la actualidad, se dispone de 7 fármacos para tratar la hepatitis B. A pesar de ello, el tratamiento no siempre alcanza su objetivo supresor de la replicación viral.

En todos los casos de ausencia de respuesta al tratamiento antiviral es obligado investigar el grado del cumplimiento terapéutico.

La disminución < 1 logaritmo de la viremia B después de 12 semanas de tratamiento se define como ausencia de respuesta primaria.



Lectura rápida



Los pacientes con respuesta virológica parcial presentan disminución de la viremia durante el tratamiento sin llegar a su negatividad.

El aumento de un logaritmo de la carga viral sobre el valor nadir se define como *breakthrough* virológico y generalmente se asocia a la aparición de resistencias.

En los pacientes con ausencia de respuesta virológica primaria, se debe sustituir rápidamente el tratamiento por otro análogo de nucleósido/nucleótido más potente sin resistencia cruzada o con una barrera genética elevada.

Los pacientes que experimentan un *breakthrough* virológico o en los que existe una respuesta viral incompleta deben añadir a su tratamiento otro fármaco antiviral con distinto perfil de resistencias.

En los pacientes con respuesta parcial o resistencia a análogos de nucleósido, se debe utilizar tenofovir como primera opción frente a adefovir.

(0,5 y 1 mg) durante un período de seguimiento de 3 años. La respuesta bioquímica se observó en el 90% de los pacientes y el ADN del VHB se negativizó en el 20-40%. Sin embargo, la eficacia del entecavir se puede ver comprometida a largo plazo en esta población de pacientes por la aparición de resistencias, cuya incidencia puede alcanzar el 39% a los 4 años y alrededor del 50% a los 5 años de tratamiento.

Adefovir

La guía de la EASL recomienda el cambio a tenofovir y añadir un segundo antiviral sin resistencia cruzada³. Si se objetiva la presencia de la mutación N236T, se puede añadir cualquier análogo de nucleósido (lamivudina, entecavir o telbivudina), mientras que si se detecta la A181T/V es preferible añadir entecavir, si bien la seguridad a largo plazo de la combinación tenofovir + entecavir no es todavía bien conocida. Otra opción es la administración de tenofovir y emtricitabina en un solo comprimido, presentación disponible para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), pero aún no autorizada para la hepatitis B. La guía alemana, por el contrario, no recomienda tan taxativamente el cambio a tenofovir y opta por aconsejar la adición de un análogo de nucleósido al adefovir, preferentemente entecavir, en casos de pacientes previamente resistentes a lamivudina.

En un estudio reciente, Tan et al¹⁵ evaluaron la respuesta a la terapia con tenofovir o tenofovir y emtricitabina en un grupo de pacientes con respuesta virológica parcial o *breakthrough* durante el tratamiento con adefovir. El estudio demostró que el tratamiento con tenofovir en mono-

terapia es eficaz en los pacientes con respuesta subóptima sin resistencia previa a adefovir, pero en el caso de los pacientes resistentes es más recomendable la terapia de combinación con un análogo de nucleósido.

Telbivudina

En el caso de los pacientes con resistencia a la telbivudina, se debe añadirse un análogo de nucleótido (preferentemente tenofovir porque es más potente que adefovir). No deben utilizarse los análogos de nucleósido (lamivudina y entecavir).

Entecavir

En los pacientes con resistencia a entecavir la mejor opción es añadir tenofovir (o adefovir si no se dispone de tenofovir), aunque no hay datos de la seguridad a largo plazo de esta combinación.

Tenofovir

Hasta el momento presente no se han comunicado resistencias a tenofovir. El tratamiento más adecuado en este escenario es la adición de un análogo de nucleósido (entecavir o telbivudina). Por el contrario, no se debe utilizar adefovir.

En la tabla 2 se resume el tratamiento de los pacientes con respuesta virológica parcial o resistencia a los antivirales.

Tabla 2. Tratamiento de rescate de los pacientes con respuesta virológica parcial o *breakthrough* virológico

Tratamiento inicial	Tratamiento opcional
Lamivudina	Añadir adefovir o tenofovir Menos recomendable: sustituir por entecavir
Adefovir	Añadir entecavir (pueden utilizarse también la telbivudina o la lamivudina si no hay resistencia previa a lamivudina) Cambio a tenofovir más análogo de nucleósido Tenofovir + emtricitabina
Entecavir	Añadir tenofovir
Telbivudina	Añadir tenofovir
Tenofovir	Añadir un análogo de nucleósido

Bibliografía

GH www.ghcontinuada.com
 Encontrará enlaces a los resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006;295:65-73.
- Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*. 2006;130:678-86.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2009;50:227-42.
- Cornberg M, Protzer U, Dollinger MM, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, et al. The German guideline for the management of hepatitis B virus infection: short version. *J Viral Hepat*. 2008;15 Suppl 1:1-21.
- Planas R, Morillas RM. Tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B. Estado actual y perspectivas. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:349-55.
- Ayoub WS, Keeffe EB. Current antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:167-77.
- Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. AASLD practice guidelines. *Hepatology*. 2007;45:507-39.
- Perrillo R, Schiff E, Yoshida E, Staltler A, Kirshc K, Wright T, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutants. *Hepatology*. 2000;32:129-34.
- Zoulim F, Parvaz P, Marcellin P, Zarski JP, Beaugrand M, Benhamou Y, et al. Adefovir dipivoxil is effective for the treatment of cirrhotic patients with lamivudine failure. *Liver Int*. 2009;29:420-6.



10. Hosaka T, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Someya T, et al. Adefovir dipivoxil for treatment of breakthrough hepatitis caused by lamivudine-resistant mutants of hepatitis B virus. *Intervirology*. 2004;47:362-9.
11. Vassiliadis T, Nikolaidis N, Gioulema O, Tziomalos K, Grammatikos N, Patsiaoura K, et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine therapy in patients with lamivudine-resistant hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:531-7.
12. Leemans WF, Janssen HLA, Niesters HGM, de Man RA. Switching patients with lamivudine resistant chronic hepatitis B virus from tenofovir to adefovir results in less potent HBV-DNA suppression. *J Viral Hepat*. 2008;15:108-14.
13. Suzuki Y, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, et al. Efficacy of entecavir treatment for lamivudine-resistant hepatitis B over 3 years: histological improvement or entecavir resistance. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24:429-35.
14. Suzuki F, Toyoda J, Katano Y, Sata M, Moriyama M, Imazeki F, et al. Efficacy and safety of entecavir in lamivudine-refractory patients with chronic hepatitis B: randomized controlled trial in Japanese patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23:1320-6.
15. Tan J, Degertekin B, Wong SN, Husain M, Oberhelman K, Lok A. Tenofovir monotherapy is effective in hepatitis B patients with antiviral treatment failure to adefovir in the absence of adefovir-resistant mutations. *J Hepatol*. 2008;48:391-8.

Bibliografía recomendada

Berg T, Moller B, Trihn H, Chan S, Marcellin P, Suarez E, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) versus emtricitabine plus TDF (FTC/TDF) for treatment of chronic hepatitis B (CHB) in patients with persistent viral replication receiving adefovir dipivoxil. *J Hepatol*. 2009;50 Suppl 1:A903.

Compara la eficacia de tenofovir en monoterapia con la combinación tenofovir/emtricitabina en pacientes con respuesta virológica incompleta tras tratamiento con 6 meses de adefovir. A las 72 semanas de tratamiento un mayor número de pacientes tratados con la combinación alcanzó el objetivo de ADN VHB < 400 copias/ml, si bien la diferencia no alcanzó significación estadística.

Cornberg M, Protzer U, Dollinger MM, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, et al. The German guideline for the management of hepatitis B virus infection: short version. *J Viral Hepat*. 2008; 15 Suppl 1:1-21.

La guía alemana sobre el manejo de la hepatitis B utiliza un formato en el que a una serie de preguntas siguen las recomendaciones del panel de expertos. Plantea casi todas las situaciones a las que suelen enfrentarse los hepatólogos en el contexto del tratamiento de la hepatitis B.

Leemans WF, Janssen HLA, Niesters HGM, De Man RA. Switching patients with lamivudine resistant chronic hepatitis B virus from tenofovir to adefovir results in less potent HBV-DNA suppression. *J Viral Hepat*. 2008;15:108-14.

Estudio retrospectivo que analiza los cambios en la viremia tras sustituir el tenofovir en combinación con lamivudina por adefovir.

Zoulim F, Parvaz P, Marcellin P, Zarski JP, Beaugrand M, Benhamou Y, et al. Adefovir dipivoxil is effective for the treatment of cirrhotic patients with lamivudine failure. *Liver Int*. 2009;29:420-6.

En este estudio se evalúan la eficacia y la seguridad de adefovir en un subgrupo especial de pacientes con cirrosis y edad avanzada, resistentes a lamivudina.