

Hepatitis crónica B (HCB): ¿cuál es la mejor opción de tratamiento?

Fernando Bessone

Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Argentina

Acta Gastroenterol Latinoam 2007;37:152-160

Introducción

A pesar de las actuales medidas de profilaxis (vacunación, determinación del virus B en bancos de sangre, etc.), la hepatitis B continúa siendo un verdadero problema de salud pública. Esta situación se evidencia con mayor claridad en países que tienen una alta tasa de prevalencia del HBsAg en la población general (8 a 20%), como ocurre en el sudeste asiático, Amazonas, Alaska y algunas zonas de África. Estos pacientes son frecuentemente contagiados a una edad temprana de la vida y tienen un riesgo muy elevado de desarrollar cirrosis y hepatocarcinoma.¹

No deja de ser una situación preocupante, sobre todo si se toma en cuenta que casi la mitad del planeta vive en zonas endémicas de infección por el virus de la hepatitis B (HBV).

Por otra parte, la zona del oeste Amazónico brasilero presenta en Latinoamérica una de las más altas tasas de prevalencia de HBsAg (8-15%) y la mayor tasa de coinfección de HBV con virus Delta (HDV). En esta región, el porcentaje de portadores de HBsAg con anticuerpos anti-HDV alcanza el 32%.²

En contraposición a estos datos, estudios realizados en Argentina muestran que la mayoría de las provincias estudiadas corresponden a una zona de baja endemicidad, que manejan cifras de prevalencia inferiores al 1%.³

Es tanta la información recibida sobre el tratamiento del HBV durante los últimos años que no resulta tarea sencilla seleccionar y comentar los trabajos de mayor relevancia, a riesgo de dejar excluidas seguramente algunas investigaciones también dignas de ser discutidas. Sin embargo, mi selección

estará dirigida fundamentalmente a analizar aquellos estudios recientes que a mi entender tienen un fuerte impacto en el manejo terapéutico de la HCB.

Entecavir Therapy for up to 96 Weeks in Patients With HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B

Tratamiento con Entecavir durante 96 semanas en pacientes portadores de hepatitis crónica B con HBeAg-positivo

Robert G Gish, Anna S Lok, Ting-Tsung Chang, Robert A De Man, Adrian Gadano, José Sollano, Kwang-Hyub Han, You-Chen Chao, Shou-Dong Lee, Melissa Harris, Joanna Yang, Richard Colunno, and Helena Brett-Smith *Gastroenterology* 2007; 133:1437-1444.

Este trabajo analizó los resultados utilizando Entecavir (ETV) durante dos años, comparado con Lamivudine (LAM) en pacientes con HBeAg positivo y hepatitis crónica B.⁴ Los autores demostraron que el efecto benéfico observado en el estudio inicial realizado a 1 año de tratamiento⁵ continuó beneficiando a los pacientes tratados durante 2 años con ETV cuando se lo comparó con LAM.

En la investigación original de un año de duración se incluyeron 709 pacientes HBeAg positivos que fueron aleatorizados a recibir 0,5 mg de ETV (n= 355) o 100 mg de LAM (n= 355) administrados diariamente. Los pacientes incluidos en el estudio de Gish y col, a dos años, fueron aquellos que obtuvieron una respuesta definida por protocolo (HBV DNA sérica < a 0.7 MEq/ml que no incluyó la pérdida del HBeAg). El grupo tratado con ETV estuvo conformado por 243 pacientes,

Correspondencia: Fernando Bessone
Alvear 740, 1º piso, (2000).Rosario, Argentina
E-mail: fbessone@arnet.com.ar

mientras que 164 recibieron únicamente LAM. La tasa acumulativa de pacientes que lograron una HBV DNA < a 300 copias/ml (~50 UI/mL) fue del 80% para ETV vs. 39 para LAM ($p < 0.001$). Ningún caso desarrolló recaída virológica relacionada con una resistencia al ETV.

Comentarios: a pesar de que han existido algunos cuestionamientos acerca de la baja tasa de resistencia observada con ETV y la probable subestimación de mutantes debido al diseño del estudio original, recientes datos comunicados por Colonna y col, reafirman lo publicado hasta el momento con respecto a la alta barrera genética que esta droga posee en pacientes *naïves*. La probabilidad acumulativa de recaída virológica fue observada únicamente en el 0.8% de los casos. Este estudio analizó los resultados a 4 años de los pacientes tratados con ETV que presentaron HBV DNA detectable a las semanas 48, 96, 144 y 192, y que fueron genotipificados y fenotipificados únicamente si experimentaban una recaída virológica. De los 663, 278, 149 y 120 pacientes *naïves* de Núcleos(t)idos Análogos (NAs) tratados con ETV y monitoreados para la aparición de resistencia durante 1, 2, 3 y 4 años, únicamente se documentaron 2 casos de recaída virológica y uno de mutante resistente (< al 1%).⁶

Report of an international workshop: Roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis

Reporte internacional: hoja de ruta para el manejo de pacientes con hepatitis crónica B que son tratados con Núcleos(t)idos Análogos (NAs)

Emmet B Keeffe, Stefan Zeuzem, Raymond S Koff, Douglas T Dieteridh, Rafael Esteban-Mur, Edward J Gane, Ira m Jacobson, Seng G Lim, Nikolai Naoumov, Patrik Marcellin, Teerha Piratvisuth, and Fabien Zoulim. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, julio 2007.

En esta excelente revisión un grupo de virólogos y hepatólogos expertos se reunieron durante un día para revisar las actuales conductas de manejo en los pacientes con hepatitis crónica B que necesitan tratamiento con NAs.⁷

Se puso fundamental énfasis en lo publicado con

referencia a la importancia de la HBV DNA como marcador de respuesta al tratamiento. Se privilegiaron además las estrategias de monitoreo intra-tratamiento que ayudan a definir una respuesta virológica temprana, sobre todo para que éstas puedan ser predictivas de un bajo riesgo de resistencia viral. Este plan de tratamiento llamado ROADMAP, recomienda monitorear los niveles de la HBV DNA sérica para identificar los diferentes resultados del tratamiento. El fracaso primario de la terapia fue definido como una reducción de la HBV DNA en suero menor a 1 log₁₀ IU/mL en relación al nivel basal constatado en la semana 12 de la terapia. La cuantificación de la HBV DNA a la semana 4 fue considerada esencial para caracterizar la respuesta virológica como completa, parcial o inadecuada.

La respuesta virológica completa fue definida como una HBV DNA negativa (< a 60 UI/mL o 300 copias/mL); la respuesta parcial con una HBV DNA < a 2000 UI/mL (4 log₁₀ copias/mL) y la respuesta inadecuada aquella que presente niveles de HBV DNA de 2000 UI/mL o mayores a éste.

Las estrategias de manejo propuestas para este grupo de pacientes dependieron en parte de la velocidad en el descenso y negativización de la HBV DNA y la aparición de mutantes resistentes, las cuales reducen la efectividad del tratamiento. Este concepto se vio reforzado cuando se analizaron los resultados de un estudio en fase 2b que incluyó 104 pacientes tratados con Telbivudine, Lamivudine y la combinación de ambos fármacos.⁸ Aquí se pudo observar que el grado de supresión viral en la semana 24 se asoció estrechamente a la eficacia en la respuesta clínica y virológica observada en la semana 52. Esto significa que todos los pacientes con HBV DNA indetectable (< a 200 copias/mL) en la semana 24 continuaron con ese mismo nivel de viremia hasta la semana 52. En el estudio GLOBE de fase 3, 921 pacientes HBeAg positivos fueron aleatorizados a tratamiento por 2 años con Telbivudine vs Lamivudine. En el análisis multivariado se observó que el nivel de HBV DNA constatado en semana 24 fue el mejor predictor de respuesta clínica y virológica en semana 52, independientemente del estado serológico del HBeAg. Además, se observó que entre los pacientes que fueron HBV DNA negativa por PCR a la semana 24, el 90% continuaron con carga viral indetectable (< a 300 copias/mL) en semana 52.⁹ Posteriormente, los resultados analizados a 2 años también demostraron

que el nivel de HBV DNA observado en la semana 24 fue altamente predictivo de la eficacia al tratamiento en la semana 96.¹⁰

Comentario: esta propuesta, entre otras ventajas, rescata la utilidad de algunas drogas como el Telbivudine, que en un análisis inicial mostró una alta tasa de resistencia a los 2 años y que hoy en forma similar a otros potentes NAs, puede ser indicado como droga de primera línea, siempre y cuando se tenga en cuenta la respuesta virológica en semana 24.

Low Resistance to Adefovir Combined With Lamivudine: A 3-Year Study of 145 Lamivudine-Resistant Hepatitis B Patient

Baja resistencia al tratamiento combinado de Adefovir/ Lamivudine: un estudio a tres años en 145 pacientes con hepatitis crónica B resistentes al Lamivudine

Pietro Lampertico, Mauro Viganò, Elena Manenti, Massimo Iavarone, Erwin Sablon, and Massimo Colombo. *Gastroenterology* 2007;133:1445-1451.

En este trabajo, Lampertico y col, demuestran una baja tasa de resistencia al Adefovir (ADV) cuando es usado en combinación con Lamivudine (LAM) en pacientes con resistencia previa a LAM.¹¹ Se estudiaron 145 pacientes resistentes al LAM que fueron tratados con ADV 10 mg a pesar de seguir recibiendo la misma dosis de LAM. En un análisis realizado a los 42 meses de tratamiento, se observó que la tasa acumulativa a 4 años en la detección de una mutante *de novo* al ADV (rt 181T) fue del 4%, además de no haberse detectado ningún caso de recaída clínica ni virológica.

Estos resultados son llamativamente superiores a los reportados en comunicaciones previas, donde se demostraba que el 20-25% de los pacientes que presentaron resistencia al LAM y que fueron rotados a monoterapia con ADV, desarrollaron mutaciones a esta última droga durante los dos primeros años del tratamiento.¹²

Comentario: este estudio es muy importante desde el punto de vista del manejo de los pacientes con resistencia al LAM porque refuerza el concepto de que agregar el ADV al LAM brinda resultados altamente superiores a los obtenidos reemplazando el LAM por el ADV.

Tenofovir monotherapy is effective in hepatitis B patients with antiviral treatment failure to adefovir in the absence of adefovir-resistant mutations

La monoterapia con Tenofovir es efectiva en pacientes con hepatitis B que fracasaron al tratamiento con Adefovir en ausencia de mutantes resistentes al Adefovir

Jessica Tan, Bulent Degertekin, Stephen N. Wong, Munira Husain, Kelly Oberhelman, Anna S.F. Lok *Journal of Hepatology* 2008;48:391-398.

El objetivo del trabajo de Tan y col, fue identificar mutaciones asociadas al tratamiento con Adefovir (ADV) y determinar en estos pacientes la respuesta virológica al Tenofovir (TDF) solo o en combinación con Emticitabine (FTC). Para ello, se analizan las muestras de suero de 13 pacientes (por secuenciación directa y análisis clonal), antes y después de los cambios de tratamiento con TDF y TDF más FTC.¹³

Cinco pacientes presentaron una recaída virológica durante el tratamiento con ADV en ausencia de mutantes conocidas y 4 mostraron una respuesta subóptima al ADV. Todos ellos fueron rotados a monoterapia con TDF. Siete de ellos mostraron niveles no detectables de HBV DNA entre 3-18 meses. En contraposición a estos resultados, un paciente con una mutación resistente al ADV, mostró una respuesta virológica subóptima al TDF. Con el agregado de FTC en este caso se constató una marcada disminución en la carga viral del HBV. Otros dos pacientes que presentaron en forma basal una mutación resistente al ADV fueron rotados a terapia combinada con TDF más FTC, presentando HBV DNA indetectable luego de 3 y 12 meses de tratamiento respectivamente. Un dato interesante para destacar es la persistencia de la mutante resistente al ADV durante el tratamiento con TDF.

El último caso (número 9) tuvo una respuesta virológica subóptima al ADV y fue directamente rotado a FTC-TDF. Esta modificación resultó en una rápida indetectabilidad de la HBV DNA.

Comentario: si bien estos resultados son alentadores y ubican a estas drogas dentro de las nuevas alternativas farmacológicas útiles para tratar mutantes resistentes al ADV, las conclusiones de este

trabajo deben ser tomadas con cautela debido a que este estudio fue realizado sobre un pequeño y heterogéneo grupo de pacientes, los cuales recibieron diferentes esquemas de tratamiento. Seguramente debemos esperar la confirmación de estos datos en estudios que incluyan un mayor número de casos.

96 weeks combination of adefovir dipivoxil plus emtricitabine vs. adefovir dipivoxil monotherapy in the treatment of chronic hepatitis B

Tratamiento combinado durante 96 semanas con Adefovir Dipivoxil asociado a Emtricitabine vs. monoterapia con Adefovir dipivoxil en pacientes con hepatitis crónica B

Chee-Kin Hui, Hai-Ying Zhang, Scott Bowden, Stephen Locarnini, John M Luk, Kar-Wai Leung, Yui-Hung Yueng, April Wong, Frank Rousseau, Kwok-Yung Yuen, Nikolai N Naoumov, George KK Lau. *Journal of Hepatology* 2008 (en impresión).

El objetivo de este trabajo es demostrar la utilidad de la terapia combinada con ADV más Emtricitabina (FTC) sobre la monoterapia con ADV.¹⁴ Este punto de vista se basa en el concepto de que la combinación de NAs demostró tener una acción sinérgica antiviral.^{15,16} Sin embargo, los resultados publicados hasta el momento no han observado a largo plazo lo que sucede con el beneficio demostrado a corto plazo.

En este estudio realizado en la universidad de Hong Kong se incluyeron 30 pacientes *naives* de tratamiento, HBeAg positivo, los cuales fueron aleatorizados a terapia combinada con ADV más FTC (n=14) o ADV monoterapia (n=16) y tratados durante 96 semanas. La HBV DNA fue medida por PCR y el tratamiento fue discontinuado en aquellos pacientes que seroconvirtieron a Anti-HBe. La mediana de disminución de la HBV DNA en la semana 96 fue significativamente superior en el grupo de terapia combinada ADV/FTC vs. lo observado en el grupo tratado con monoterapia con ADV (5.30 vs. 3.98 log₁₀ copias/ml respectivamente, p = 0.05).

Cuando se cuantificó la HBV DNA en la semana 96 tomando como mediada un valor de corte < a

300 copias /mL, también se observó que el descenso de la carga viral fue significativamente superior en el grupo de terapia combinada vs. monoterapia [11 de 14 pacientes (78.6%) vs. 6 de 16 (37.5%), p = 0.03]. Sin embargo, la tasa de seroconversión no mostró valores diferentes entre los dos grupos estudiados [2/14 (14.3%) para ADV/FTC vs. 4/16 (25.0%) para ADV monoterapia, p = NS]. Como otros datos importantes no se documentó ningún caso de mutante resistente y en aquellos pacientes que seroconvirtieron a Anti-HBe se constató un 50% de recaída postratamiento.

Comentario: a pesar de haberse observado un efecto antiviral más potente con la terapia combinada, este estudio no demuestra que con este esquema haya una menor aparición de mutantes resistentes debido a que no fue uno de los *end points* propuestos en el trabajo. Otra de las limitaciones del estudio es que utilizó como control al ADV y sabemos que éste es uno de los NAs con menor potencia antiviral. Sin embargo, de igual manera a lo que ocurre en la terapia anti-HIV, es probable que el futuro del tratamiento de la hepatitis crónica B descansa sobre la combinación de dos o más drogas capaces de aumentar la potencia antiviral y disminuir la posibilidad de resistencia.

Discusión

Los resúmenes de los trabajos aquí seleccionados son apenas una muestra mínima de la explosión en la información sobre la terapéutica de la HCB en el último año y el enorme conocimiento adquirido sobre una gran variedad de drogas y nuevas modalidades de tratamiento para esta enfermedad.

Con el objetivo de tratar de comenzar a contestar lo cuestionado en el título de este manuscrito nos surge la primera pregunta: ¿a qué pacientes tratar? Hoy debemos tener el concepto de que la terapia antiviral debe estar dirigida fundamentalmente a dos grupos de pacientes: 1) los que se encuentren en la fase de *inmuno-clearance* (HBeAg positivo, con aumento de ALT e histología con inflamación hepática activa); 2) aquellos que demuestren estar en la fase de reactivación (HBeAg negativo, con elevación de transaminasas y biopsia hepática con cambios que indiquen actividad histológica). Los estadios de inmunotolerancia y portador inactivo no necesitan tratamiento debido a que habitualmente no presentan actividad bioquímica ni injuria hepática evolutiva.¹⁷

La segunda pregunta que debemos formularnos es: ¿con qué drogas contamos para el tratamiento? Existen actualmente aprobados dos grupos de fármacos para tratar la HCB:

| Inmunomoduladores | Núcleos(t)idos Análogos (NAs) |
|-----------------------|-------------------------------|
| - Interferon Alfa | - Lamivudina |
| - Interferon Pegilado | - Adefovir |
| - Alfa Timosina | - Entecavir |
| | - Telbivudine |

¿Cómo comienza la historia terapéutica de la HCB ?

El Interferon Alfa (IFN) fue el primero en ser aprobado en 1992, pero los estudios de fase 3 comenzaron a comienzos de 1984. Los interferones son compuestos que actúan a través de un doble mecanismo. Uno de ellos, antiviral más débil (inhibiendo la síntesis de HBV DNA) y otro inmunomodulador, más potente y encargado de la activación de las células T *helper*, linfocitos T citotóxicos y células asesinas (*killer cells*). Estas dos últimas, son las encargadas de la destrucción de los hepatocitos infectados.

El IFN se recomienda a una dosis de 5 MU diaria o 10 MU tres veces por semana, y mostró en la mayoría de los metaanálisis realizados en pacientes HBeAg positivo una tasa de seroconversión de alrededor del 30%.¹⁸ En general se prefiere la utilización del Interferon pegilado, del cual nos ocuparemos más adelante.

El Lamivudine (LAM) fue aprobado para su uso en Hepatitis B en 1998 y despertó en su momento grandes expectativas debido a su alta eficacia para descender los niveles de HBV DNA además de su excelente tolerancia. Mostró, por otra parte, gran utilidad en aumentar la supervivencia del paciente cirrótico¹⁹ y capacidad para revertir clínica y bioquímicamente cuadros severos de cirrosis descompensada y otros de insuficiencia hepática aguda asociados al HBV. En un brote de hepatitis severa y fulminante ocurrido en nuestra unidad en 15 pacientes sometidos a hemodiálisis, observamos una mayor supervivencia en aquellos casos en los cuales pudo administrarse LAM en forma precoz.²⁰ La frecuente aparición de formas mutantes cuando esta droga es indicada a largo plazo (~ 70% a los 4 años) limita su uso como alternativa de primera elección.²¹

El Adefovir (ADV) fue aprobado para su uso en HBV en 2002, y al igual que la mayoría de los NAs, tiene la capacidad de frenar la síntesis de HBV

DNA a través de la inhibición de la transcriptasa reversa y la DNA polimerasa, incorporando su molécula al virus B para finalizar con la cadena replicativa. En un estudio pionero de fase 3 realizado a 48 semanas el ADV demostró normalizar las transaminasas, mejorar la histología y descender la HBV DNA (< 400 copias /mL) en el 72%, 64% y 51% de los pacientes, respectivamente.²²

Se indica una dosis de 10 mg/día y su respuesta en pacientes HBeAg positivo se incrementa con el tiempo de administración. Luego de 144 semanas de tratamiento se observó una tasa de seroconversión anti-HBe del 46%, una indetectabilidad de la HBV DNA por PCR del 48% y una normalización de la ALT en el 80% de los casos.²³ A pesar de que la aparición de mutantes resistentes es menor a las observadas con LAM; un 30% de los pacientes tratados durante 5 años están en riesgo de presentar alguna de ellas (N236T y A181V).

El Interferon Pegilado alfa 2a (IFN PEG) es el único aprobado (año 2005) hasta el momento para el tratamiento de la HCB. Este tipo de compuesto se logró agregando al IFN convencional una molécula de polietilén-glicol que aumenta su vida media en plasma, reduciendo su excreción renal y aumentando su acción terapéutica durante 7 días (aplicación semanal). En un análisis retrospectivo del polémico trabajo de Cooksley y col, los autores observaron una respuesta significativamente superior con IFN PEG vs. IFN convencional en aquellos pacientes no respondedores a este último (alta carga viral y bajo nivel de ALT).²⁴ A pesar de que la tasa de seroconversión anti-HBe es similar para las dos formas de Interferon (1/3 de los casos), estos datos sugieren una mayor potencia de la forma pegilada sobre el IFN *standard*. Por otra parte, el tratamiento con IFN PEG indicado como monoterapia fue superior al LAM y mostró resultados similares a la combinación IFN PEG / LAM.³⁴

En relación al tiempo de administración, recientes datos comunicados por Rezzonico y col, del Hospital Italiano de Buenos Aires, demuestran que 24 semanas de tratamiento con IFN PEG en pacientes HBeAg positivo asociados a buenos predictores de respuesta, fueron similares a los resultados obtenidos en los pacientes tratados por un año (normalización de ALT, pérdida del HBsAg y tasa de seroconversión anti-HBe).²⁵

El Entecavir (ETV) fue aprobado a comienzos de 2006 y es el más potente de los NAs. Su mecanismo de acción es ejercido a través de la inhibición

en las tres funciones de la DNA polimerasa. En su estudio original de fase 3, en pacientes HBeAg positivo, demostró ser superior al LAM en su capacidad de inhibir a la HBV DNA, tomando valores de corte < a 300 copias/mL (ETV 67% vs. LAM 36%). Sin embargo, la tasa de seroconversión no pudo alcanzar valores significativos entre los dos grupos (ETV 21% vs. LAM 18%).⁴

En pacientes HBeAg negativo también el ETV fue superior al LAM, tanto desde el punto de vista bioquímico (normalización de ALT: 78% vs 71%), histológico (70% vs. 61%) y virológico (90% vs. 72%, respectivamente).²⁶

La durabilidad de la seroconversión en pacientes HBeAg positivo que suspendieron el tratamiento a las 48 semanas fue de aproximadamente el 70%.^{4,5}

Su potencia antiviral y la alta barrera genética convierten al ETV en una de las opciones de primera línea para tratar la hepatitis crónica B.

El Telbivudine fue el último de los NAs en ser aprobado (2007). También se caracteriza por ser un potente inhibidor del HBV que en el estudio GLOBE (el más grande realizado con NAs en hepatitis B) demostró ser estadísticamente superior al LAM. Los resultados finales analizados a 2 años en pacientes HBeAg negativo mostraron una significativa superioridad del Telbivudine vs. LAM (5.7 vs. 4.4 log₁₀ copias/mL; $p < .05$), con valores que fueron también estadísticamente significativos en relación a la no detectabilidad de la HBV DNA (82% vs. 57%; $p < .0001$).¹⁰ El Telbivudine no es recomendado en pacientes con mutantes resistentes al LAM debido a que presenta resistencia cruzada con este último. Este concepto está avalado por estudios *in vitro* que demostraron que la variante M240V (una de las dos mutaciones YMDD de la polimerasa asociada al LAM) es actualmente susceptible al Telbivudine.

Si bien la aparición de mutantes resistentes fue elevada cuando se analizaron globalmente los resultados a los dos años de tratamiento (19%), la tasa de rebote virológico por mutantes genotípicas fue extremadamente baja en aquellos pacientes HBeAg positivo que lograron una negativización del HBV DNA a las 24 semanas de tratamiento.⁹ Por lo tanto, existe un algoritmo -ya comentado por nosotros en uno de los trabajos seleccionados en este manuscrito-, que propone que la eficacia del tratamiento puede ser mejorada en los pacientes tratados con NAs que presentan una HBV DNA indetectable a los 6 meses.

La Alfa Timosina es un compuesto que ha mostrado buena tolerancia, pero sus resultados son conflictivos y las guías en general no autorizan todavía su utilización en la práctica clínica.^{27,28}

¿Cuál es el mejor candidato a IFN y qué paciente debe recibir NAs?

La elección del tratamiento ideal para la HCB suele ser todavía una situación controvertida. La mayoría de las guías que tratan sobre el manejo de la enfermedad (AASLD,¹¹ EASL,²⁹ APASL,³⁰ ALEH³¹), proponen tanto para pacientes HBeAg positivo como HbeAg negativo una variada lista de opciones farmacológicas, que en ocasiones, no están dirigidas a privilegiar la utilización de cada compuesto en un grupo determinado de pacientes. La elección del fármaco específico para cada subgrupo en particular no es tarea fácil y debe previamente pasar por un riguroso análisis de variables, de las cuales depende la elección definitiva del tratamiento (edad, nivel de ALT, nivel de HBV DNA, estado del HBe y presencia de cirrosis, entre los más importantes). En algunas zonas grises la histología hepática suele tener la última palabra.

Encontrar en nuestro medio el candidato ideal para ser tratado con IFN a veces no suele ser tarea sencilla. En ocasiones, el paciente es joven, vital, tiene HBeAg positivo y no presenta contraindicaciones para el IFN, pero no reúne las características bioquímicas y virológicas para recibir este tratamiento (baja carga viral del HBV y elevados niveles de transaminasas).

Los NAs, por su parte, son drogas con un mejor perfil de tolerancia y más fáciles de usar, a pesar de que en un importante número de casos los pacientes recaen luego de suspendidas; situación por la cual deben ser habitualmente indicadas a largo plazo.

El ETV es el que posee mayor potencia antiviral y está asociado a una alta barrera genética. Debe tenerse en cuenta como droga de primera elección tanto en pacientes HBeAg positivo como HBeAg negativo, sobre todo en aquellos que presenten una elevada carga viral y contraindicaciones para el uso de IFN. El ADV, debido a su menor potencia para descender la HBV DNA, es más adecuado para aquellos casos HBeAg negativo que presenten una carga viral menor a 10⁷ copias/mL. El Telbivudine, ve reforzada también su indicación como droga de primera línea cuando se analizan los recientes resultados presentados por Zeuzem y col, donde se demuestra una alta tasa de eficacia terapéutica asociada a una muy baja resistencia a 2 años en pa-

cientes con ALT elevada y HBV DNA < a 10^9 en el HBeAg positivo y < a 10^7 en pacientes HBeAg negativo.³² Por último, el LAM debe ser reservado, en lo posible, para aquellos casos donde se desee tener una rápida respuesta virológica (insuficiencia hepática aguda o profilaxis de terapia inmunosupresora) y donde el tratamiento no necesite extenderse en lo posible más allá de 1 año, debido a la alta probabilidad de generar cepas mutantes de la polimerasa.³³

¿Qué terapia ofrecerle a los pacientes cirróticos?

Un rebote virológico en un paciente cirrótico puede ser lo suficientemente grave como para generarle un cuadro de severa insuficiencia hepática. Por lo tanto, está justificada la indicación de dos NAs que posean un mecanismo de acción complementario y diferentes perfiles de resistencia desde el inicio de la terapia (por ejemplo ADV/LAM)

¿Cuáles son los pacientes que presentan mayor riesgo de desarrollar mutantes?

Los factores asociados a una mayor posibilidad de generar mutantes resistentes al tratamiento son aquellos asociados a una alta carga viral pretratamiento, los que tienen una inadecuada o lenta supresión viral y aquellos casos que ya presentaron resistencia a NAs en tratamientos previos.³⁴

¿Qué aprendimos acerca de la cuantificación de la carga viral?

La medición de la HBV DNA es seguramente la forma más apropiada de determinar la respuesta al tratamiento y se ha transformado hoy en uno de los grandes protagonistas en el estudio del HBV. Debido al avance en el conocimiento de la cinética viral y la aparición de nuevos métodos capaces de detectar mínimos niveles de partículas virales en suero, se ha contribuido enormemente con el diseño de gran parte de los criterios que hoy rigen la toma de decisiones en el tratamiento de la HCB.

La mayor parte de las pruebas actuales de detección de la HBV DNA son basadas en la reacción de polimerasa en cadena (PCR) y actualmente existe una marcada tendencia a utilizar pruebas de PCR en tiempo-real (*real-time* PCR). Ésta se caracteriza por tener un aumento en la sensibilidad con respecto a los demás métodos y un mayor rango dinámico de cuantificación (desde 10^1 a 10^9 UI por ml).³⁵

¿Qué situaciones siguen aún sin resolverse en el tratamiento del HBV?

El primer punto se relaciona con lo expresado anteriormente, donde uno de los objetivos futuros

más importantes es flexibilizar los criterios de selección para el tratamiento. El segundo, es preguntarnos: ¿cómo deben ser interpretados los niveles intermedios de la HBV DNA? Los niveles de HBV DNA entre 10^2 y 10^5 copias/mL no tienen claras consideraciones de manejo en ninguna de las guías de tratamiento.

Otra situación conflictiva suele ser si la indicación de tratamiento debe ser únicamente basada en la presencia de inflamación o debe también ser tenido en cuenta el grado de fibrosis.

Por otra parte, existe una manifiesta necesidad de dirigir la mirada a la ampliación de algunos de los objetivos de los ensayos terapéuticos. Por ejemplo, evaluar en los estudios la seroconversión del HBeAg, realizar trabajos que combinen inmunomoduladores y NAs, analizar la respuesta virológica e histológica a largo plazo para poder determinar con confiabilidad la tasa de mortalidad en los pacientes respondedores y realizar pruebas terapéuticas en pacientes refractarios al tratamiento. Por último, no deja de ser interesante evaluar si la terapia con NAs puede tener un curso finito. Existe ya un trabajo que demostró remisión virológica durante un año de seguimiento luego de suspendido el tratamiento a largo plazo con ADV.³⁶

Conclusiones

- La actual terapia antiviral está indicada para la enfermedad activa y progresiva.
- El tratamiento para los casos HBeAg positivo posee aún una eficacia limitada.
- Los pacientes jóvenes y motivados, con ALT elevada y baja carga viral, más aún si son HBeAg positivo, se convierten en los mejores candidatos para el INF PEG.
- Los casos que presenten un avanzado grado de fibrosis y/o carga viral muy alta y/o contraindicaciones para INF, deben ser seleccionados para tratamiento con NAs.
- El ETV es el antiviral más potente y está asociado a una baja tasa de resistencia. En forma similar al resto de los NAs tiene una modesta tasa de seroconversión anti-HBe.
- El ADV es una buena indicación en pacientes HBeAg negativo que no presenten una elevada carga viral y en coinfectados HIV/HBV sin tratamiento HAART.

- El Telbivudine debe ser tenido en cuenta como monoterapia de primera elección en los casos que presenten HBV DNA negativa en la semana 24.
- El LAM debe reservarse para los casos donde se necesite una rápida respuesta virológica y de corta duración.

Referencias

1. Bosch FX, Ribes J, Cleries R, Diaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005;9:191-211.
2. Parana R, Kay A, Molinet F, Viana S, Silva L, Salcedo J, et al. Hdv genotypes in the Western Brazilian Amazon Region: A preliminary report. *Am J Trop Med Hyg* 2006;75:475-479.
3. Consenso Argentino de Hepatitis B. *Acta gastroenterol latinoam* 2004;34:138-148.
4. Gish RG, Lok AS, Chang TT, De Man R, Gadano A, Sollano J, et al. Entecavir therapy up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007;133:1437-1444.
5. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao Y, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001-1010.
6. Colonna RJ, Rose RE, Pokornowski K, et al. Four year assessment of ETV resistance in nucleoside-naïve and lamivudine refractory patients [abstract 781]. *J Hepatol* 2007;46:S294.
7. Keeffe B, Zeuzem S, Koff S, Dieteridh D, Esteban-Mur R, Gane J, et al. Report of an international workshop: Roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:890-897.
8. Lai CL, Leung N, Teo EK, Tong M, Wong F, Hann HW, et al. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2005;129:528-536.
9. Lai CL, Gane E, Chao-Wei H, Thongsawat S, Wang Y, Chen Y, et al. Two-Year results from the Globe Trial in patients with hepatitis B: Greater clinical and antiviral efficacy for telbivudine (LDT) vs. lamivudine [Abstract]. *Hepatology* 2006;44:S222.
10. Di Bisceglie AM, Lai CL, Gane E, Chen Y-C, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine Globe Trial: Maximal early HBV suppression is predictive of optimal two-year efficacy in nucleoside-treated hepatitis B patients. *Hepatology* 2006;44:S230-S231.
11. Lampertico P, Viganò M, Manenti E, Iavarone M, Sablon E, And Colombo M. Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients. *Gastroenterology* 2007;133:1445-1451.
12. Lok A, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghan M, Pawlotsky JM, et al. Antiviral drug-resistant HBV: Standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology* 2007;46:254-265.
13. Tan J, Degertekin B, Wong SN, Husain M, Oberhelman K, Lok ASF. 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: 391-398.
14. Hui C, Zhang H, Bowden S, Locarnini S, Luk J, Leung K, et al. 96 weeks combination of adefovir dipivoxil plus emtricitabine vs. adefovir dipivoxil monotherapy in the treatment of chronic hepatitis B. *J hepatol* 2008 (in press).
15. Lau GK, Cooksley H, Ribeiro RM, Powers KA, Shudo E, Bowden S, et al. Impact of early viral kinetics on T-cell reactivity during antiviral therapy in chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2007;12:705-718.
16. Lau GK, Tsiang M, Hou JL, Yuen ST, Carman WF, Zhang L, et al. Combination therapy with lamivudine and famciclovir for chronic hepatitis B infected Chinese patients: A viral dynamics study. *Hepatology* 2000;32:394-399.
17. Keeffe E. Hepatitis B: Explosion of new knowledge. *Gastroenterology* 2007;133:1718-1728.
18. Krogsgaard K. The long-term effect of treatment with interferon-alpha 2a in chronic hepatitis B. The long-term follow-up investigator group. The European study group on viral hepatitis (EUROHEP). Executive team on anti-viral treatment. *J Viral Hepat* 1998;5:389-397.
19. Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP, Vierling JM, Wright T, Rakela J, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology* 2002;123:719-727.
20. Bessone F, Campodonico M, Paez M, Guerrina C, Fay F, Reggiardo V, et al. Outbreak of fulminant hepatitis associated with a precore mutant HBV strain in hemodialysis patients. *Hepatology* 2005;42:93A.
21. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-539.
22. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:800-807.
23. Marcellin P, Chang T, Lim S, et al. Increasing serologic, virologic, and biochemical response over time to adefovir dipivoxil (ADV) 10 mg in HBeAg⁺ chronic hepatitis B (CHB) [patients abstract]. *J Hepatol* 2005;42:31.

24. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, Mahachai V, Chao YC, Tanwandee T, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003;10:298-305.
25. Rezzonico L, Galdame O, Frider B, Solari J, Villamil A, Casciato P, et al. Twenty-four weeks therapy with Peg Interferon alfa - 2a is similar to 48 weeks therapy in patients HBeAg positive chronic hepatitis B and good response predictors. *Hepatology* 2007;48:673A.
26. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1011-1020.
27. Andreone P, Cursaro C, Gramenzi A, Zavagliz C, Rezakovic I, Altomare E, et al. A randomized controlled trial of thymosin-alpha1 versus interferon alfa treatment in patients with hepatitis B e antigen antibody-and hepatitis B virus DNA-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 1996;24:774-777.
28. Chan HL, Tang JL, Tam W, Sung JJ. The efficacy of thymosin in the treatment of chronic hepatitis B virus infection: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1899-1905.
29. EASL International Consensus Conference On Hepatitis B. *Journal of Hepatology* 2003;38:533-540.
30. Liaw Y-F, Leung N, Guan R, Lau GKK, Merican I, McCaughan G, Gane E, Kao J-H, Omata M. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver international* 2005;25:472-489.
31. Daruich J, Gadano A, Fainboim H, Pessoa M, Cheinquer H. Guía latinoamericana de tratamiento de la hepatitis crónica B. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2007;37:168-177.
32. Zeuzem S, Buti M, Gane E, Liao Y, Di Bisceglie A, Liaw G, Di Bisceglie A, Heathcote j, et al. Baseline parameters predict both early virological response and longer term outcomes for Telbivudine treated-patients with chronic hepatitis B. (The GLOBE study) *Hepatology* 2007;46:681A.
33. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006;43:209-220.
34. Zoulim F. Management of hepatitis B virus drug-resistant mutants: A growing problem for a growing monster. In: *Advances in the therapy of Liver Disease 2007*. *Ars Medica*. 239-244.
35. Hoofnagle J, Doo E, Liang T, Fleischer R, and Lok A. Management of hepatitis B: Summary of a clinical research Workshop. *Hepatology* 2007;45:1056-1075.
36. Hadziyannis SJ, Sevastianos V, Rapti IN, Tassopoulos N. Sustained biochemical and virological remission after discontinuation of 4 to 5 years of adefovir dipivoxil (ADV) treatment in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006;44:231A.