

Guía Latinoamericana de Tratamiento de la Hepatitis Crónica B

Jorge Daruich,¹ Adrián Gadano,² Hugo Fainboim,³ Mario Pessoa,⁴ Hugo Cheinquer⁵

¹ Sección Hepatología, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Argentina - ² Sección Hepatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina - ³ Unidad 4 "Hepatopatías Infecciosas" Hospital Francisco Javier Muñoz, Buenos Aires, Argentina - ⁴ Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil. - ⁵ Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul y Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas, Porto Alegre, Brasil

Acta Gastroenterol Latinoam 2007;37:168-177

Participantes

Blanca Olaechea (Bolivia), Nelía Hernández (Uruguay): **Epidemiología, seroprevalencia y estrategias.**

Hugo Tanno (Argentina), Hoel Sette (Brasil): **Terminología e historia natural de la Hepatitis B.**

Margarita Dehesa (México): **Candidatos a tratamiento. Evaluación de pruebas de laboratorio e histología.**

Marcelo Silva (Argentina), Víctor Idrovo (Colombia): **Drogas disponibles: indicaciones, contraindicaciones y efectos adversos.**

Hugo Cheinquer (Brasil), Miguel Garassini (h) (Venezuela): **Drogas en desarrollo.**

Adrián Gadano (Argentina), Angelo Mattos (Brasil): **Tratamiento de pacientes HBe Ag positivo.**

Hugo Fainboim (Argentina), David Kershenovich (México): **Tratamiento de pacientes HBe Ag positivo.**

Mario Pessoa (Brasil), Jorge Ferrandiz Quiroz (Perú). **Tratamiento de pacientes resistentes a Lamivudine y Adefovir.**

Eduardo Fassio (Argentina), Jaime Poniachik (Chile): **Tratamiento de la cirrosis descompensada, hemodializadas, trasplantados y en pacientes tratados con inmunosupresores.**

Raimundo Parana (Brasil), Edna Strauss (Brasil): **Tratamiento de pacientes coinfectados (HDV, HCV y HIV) y Hepatitis aguda B.**

Cristina Galoppo (Argentina), Gilda Porta (Brasil): **Tratamiento de pacientes pediátricos.**

Glosario

HBV: Hepatitis B Virus

HCC: Hepatocarcinoma

HBsAg: Antígeno de superficie de Hepatitis B

HBeAg: Antígeno de superficie de Hepatitis B

HBV DNA: DNA de la Hepatitis B

ALT: Alanina Aminotransferasa

anti-HBc: Anticuerpo anti-Antígeno del core de la Hepatitis B

anti-HBs: Anticuerpo anti-Antígeno de superficie de la Hepatitis B

xVN: Veces por encima del valor normal

PEG IFN alfa 2^a: Interferon pegilado alfa 2a

LVD: Lamivudina

ADV: Adefovir dipivoxil

ETV: Entecavir

LdT: Telvibudina

MUI/d: Millones de Unidades Internacionales por día

HCV: Hepatitis C virus

HDV: Hepatitis D virus

TDV: Tenofovir

Introducción

Se estima que el virus de la Hepatitis B (HBV) ha infectado a más de 2000 millones de personas en el mundo. De éstas, alrededor de 400 millones persisten con una infección crónica y por lo tanto, presentan un riesgo aumentado para desarrollar cirrosis, insuficiencia hepática y Hepatocarcinoma (HCC).¹ Estas complicaciones pueden ocasionar, a nivel global, entre 500 mil y un millón de muertes por año. Si bien el 75% de los casos se encuentran en Asia y África, la enfermedad por HBV también es un importante problema de salud en Latinoamérica.^{2,3}

De acuerdo a la prevalencia de infección por

Correspondencia: Jorge Daruich
E-mail: jdhcv7@gmail.com

HBV, se define como regiones de endemicidad baja a aquellas con una prevalencia de HBsAg de 0.1 a 2%, intermedia cuando el porcentaje oscila entre 2 y 7% y, elevada, cuando es >7%. A pesar de carecer de datos oficiales, se podría estimar que en Latinoamérica la infección crónica afecta aproximadamente hasta un 2% de la población.³

En los últimos años se ha avanzado mucho en el conocimiento del HBV, tanto en los aspectos virológicos como en aquellos vinculados con la enfermedad propiamente dicha. Paralelamente, se han incorporado nuevos fármacos para su tratamiento, los cuales seguramente se incrementarán aún más en un futuro próximo. El empleo racional de las diferentes drogas permite realizar un mejor control de esta patología y disminuir su impacto socioeconómico.

La "Guía Latinoamericana de Tratamiento de la Hepatitis Crónica B" está dirigida a hepatólogos, gastroenterólogos e internistas, y a toda la comunidad médica en general, así como a las autoridades del área de la salud y a las organizaciones no gubernamentales de Latinoamérica con la finalidad de estimular el conocimiento de la enfermedad y su tratamiento de acuerdo con la realidad de nuestra región.

Epidemiología del HBV en Latinoamérica

El conocimiento de la epidemiología del HBV en Latinoamérica es incompleto. Predominan los datos obtenidos en bancos de sangre con la subvaloración que esto implica. Con la información disponible en la actualidad se puede inferir que la mayoría de los países de nuestra región tienen una endemicidad baja. Existen regiones con endemicidad intermedia y alta como la cuenca del Amazonas, parte del noroeste argentino, y países como Haití y República Dominicana.³ Es probable que existan otras áreas de intermedia-alta endemicidad.

Menos aún se conoce sobre la distribución de los genotipos del HBV. Hasta el momento los pocos datos disponibles muestran una fuerte presencia de genotipos autóctonos como F y H.^{4,6} Esta particularidad podría tener implicancias en la historia natural de la enfermedad y en la respuesta al tratamiento.

Para conocer la epidemiología del HBV en Latinoamérica y realizar las estrategias adecuadas para su control es imprescindible la realización de estudios poblacionales que permitan definir la real distribución del HBV, sus genotipos y el impacto que esta enfermedad tiene.

Historia natural y terminología

Después de una infección aguda, aproximadamente el 5% de los adultos, más del 90% de los neonatos y hasta el 30% de los niños menores de 5 años pueden evolucionar a la cronicidad.⁷ Alrededor del 1% de los cuadros sintomáticos agudos pueden desarrollar insuficiencia hepática.⁷

Se define infección crónica por HBV a la persistencia del HBsAg por más de 6 meses. En ésta, se distinguen cuatro fases de acuerdo a presencia o ausencia del HBeAg, niveles séricos de HBV DNA y de ALT, y hallazgos histológicos.^{7,8}

Las fases de la infección crónica por HBV son: a) Inmunotolerancia, b) Inmunoeliminación, c) Portación inactiva, y d) Hepatitis crónica HBeAg (-).

a) Inmunotolerancia: se observa en aquellos que adquieren la infección en el momento del nacimiento y puede durar hasta cuatro décadas. Se caracteriza por la presencia de HBeAg (+), HBV DNA muy elevado, aminotransferasas normales y ausencia de lesiones histológicas significativas. En esta fase la seroconversión espontánea es muy infrecuente.

b) Inmunoeliminación: se caracteriza por la presencia de HBeAg (+), HBV DNA elevado o fluctuante, ALT elevada y biopsia hepática con grados variables de necroinflamación. La duración de esta fase y las elevaciones persistentes o intermitentes de las aminotransferasas se asocian con un mayor riesgo de cirrosis y sus complicaciones. En esta fase la seroconversión espontánea anual puede llegar hasta el 10%.

c) Portación inactiva: se caracteriza por ausencia del HBeAg, bajos niveles de HBV DNA (<10⁴ copias/ml) y niveles de ALT persistentemente normales. Habitualmente la biopsia hepática muestra ausencia de actividad necroinflamatoria. Es importante destacar que en este grupo se puede observar distintos grados de fibrosis e incluso cirrosis inactiva, como consecuencia de una severa injuria hepática desarrollada en la etapa de inmunoeliminación. En algunos casos puede producirse una reactivación espontánea o secundaria a inmunosupresión.

d) Hepatitis crónica HBeAg (-): se caracteriza por HBeAg (-), elevaciones persistentes o intermitentes del nivel del HBV DNA (>10⁴ copias/ml) y de los valores de ALT. Histológicamente se observa actividad necroinflamatoria. Esta fase puede presentarse luego de la fase de portación inactiva o directamente a continuación de la fase de inmunoeliminación.

Hepatitis B resuelta: se define por la negativización del HBsAg luego de una infección aguda o cró-

nica y se caracteriza por la presencia de anti-HBc con o sin anti-HBs, ALT normal y ausencia de actividad necroinflamatoria.

Infección HBV oculta: se define por la presencia de HBV DNA con HBsAg negativo (con o sin marcadores serológicos de infección previa por el HBV).

Reactivación de la Hepatitis B: se define por la reaparición de la actividad necroinflamatoria en un portador inactivo o en un individuo que presentaba un perfil serológico de Hepatitis B resuelta.

Objetivos de tratamiento en pacientes con Hepatitis crónica B

El objetivo de la terapia de la Hepatitis crónica B es erradicar o disminuir en forma significativa y sostenida la replicación viral. De esta manera se puede lograr una mejoría de la lesión hepática y prevenir la evolución a formas más severas de la enfermedad.⁷

La elección del tratamiento inicial debe ser individualizada en base a los siguientes parámetros:^{7,8}

1. Probabilidad de respuesta
2. Edad
3. Comorbilidades
4. Presencia de cirrosis
5. Rapidez de acción
6. Resistencia a drogas
7. Costo de las drogas
8. Efectos colaterales
9. Preferencia del paciente

En la Hepatitis crónica B se reconocen dos grupos de pacientes: Hepatitis crónica HBeAg (+) y Hepatitis crónica HBeAg (-).

Criterios de respuesta

Respuesta Bioquímica: normalización de los niveles de ALT.

Respuesta virológica: HBV DNA no detectable por técnica de PCR, y negativización del HBeAg en pacientes HBeAg (+).

Ausencia de respuesta primaria (no aplicable a IFN): disminución del nivel de HBV DNA < 2 log UI/ml después de 24 semanas de tratamiento.

Respuesta virológica subóptima: disminución inicial del nivel de HBV DNA > a 2 log UI/ml con persistencia de HBV DNA detectable por técnica de PCR en controles posteriores.

Recaída virológica: aumento del HBV DNA sérico igual o > a 1 log después de 4 semanas de finali-

zado el tratamiento.

Respuesta histológica: disminución de 2 puntos del índice de actividad histológica, sin progresión de la fibrosis.

Respuesta completa: respuesta bioquímica y virológica con negativización del HBsAg.

Candidatos a tratamiento

Hepatitis crónica HBeAg (+)

Los candidatos a tratamiento son aquellos que presentan HBV DNA por encima de 10^5 copias/ml, aminotransferasas elevadas en forma persistente o intermitente e histología hepática con actividad necroinflamatoria y/o fibrosis. En pacientes con cirrosis compensada los candidatos a tratamiento son aquellos que presentan HBV DNA mayor a 10^4 copias/ml, independientemente del nivel de transaminasas. En pacientes con cirrosis y ALT elevada podría considerarse tratamiento con carga viral menor a 10^4 copias/ml, quedando esta decisión supeditada al criterio del médico tratante. En los pacientes con cirrosis descompensada con HBV DNA detectable se debe indicar tratamiento, independientemente del nivel de viremia.⁷

La elevación de ALT deberá observarse al menos en 2 oportunidades dentro de un período de tiempo de 3 a 6 meses. En pacientes con enfermedad hepática compensada es necesario un período de observación de 3 a 6 meses ya que puede haber seroconversión espontánea del HBeAg.

En este grupo de pacientes el principal criterio de respuesta es la seroconversión del HBeAg a anti-HBe. Este hecho se asocia habitualmente con un descenso significativo del nivel de HBV DNA, normalización de las transaminasas y mejoría de la histología. Evidencias recientes indican que en caso de tratamiento con análogos nucleos(t)idos, ante la ausencia de respuesta primaria o una respuesta subóptima durante el primer año de tratamiento, se debe considerar otra opción terapéutica debido al alto riesgo de desarrollar resistencia. La negativización del HBsAg puede ocurrir, aunque en un número reducido de pacientes.

En estos pacientes es posible un tiempo limitado de terapia en caso de obtenerse la seroconversión del HBeAg. Por este motivo, si bien se recomienda realizar una biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento, este procedimiento podría evitarse si existen factores predictivos de buena respuesta como: ALT elevada, niveles bajos de HBV DNA y edad <40

años. También podría obviarse el estudio histológico en aquellos pacientes que presentan una cirrosis diagnosticada por otros métodos. En todos los otros pacientes, previo al inicio del tratamiento, es recomendable realizar una biopsia hepática.

Los pacientes con ALT normal deben ser monitorizados y no deben ser tratados inicialmente, ya que la respuesta a los fármacos disponibles en la actualidad es baja. Sin embargo, en pacientes mayores de 40 años con transaminasas normales o con elevación leve de las mismas (entre 1-2 xVN), pero con HBV DNA persistentemente elevado en forma significativa ($>10^5$ copias/ml), es recomendable realizar una biopsia hepática. En caso de que la misma evidencie daño histológico significativo (fibrosis y/o necroinflamación moderada/severa), el paciente debe considerarse candidato a tratamiento.

Hepatitis crónica HBeAg (-)

Los candidatos a tratamiento son aquellos que presentan HBV DNA por encima de 10^4 copias/ml y lesión histológica hepática con daño histológico significativo (fibrosis y/o necroinflamación moderada/severa). En pacientes con cirrosis compensada los candidatos a tratamiento son aquellos que presentan HBV DNA $> 10^4$ copias/ml, independientemente del nivel de transaminasas. En pacientes con cirrosis y ALT elevada podría considerarse tratamiento con carga viral menor a 10^4 copias/ml, quedando esta decisión supeditada al criterio del médico tratante. En los pacientes con cirrosis descompensada con HBV DNA detectable se debe indicar tratamiento, independientemente del nivel de viremia.⁷

En este grupo de pacientes el principal criterio de respuesta es la supresión sostenida de la replicación viral. Este hecho se asocia habitualmente a normalización de ALT y a una mejoría histológica. Hasta el momento no hay acuerdo sobre el nivel de HBV DNA a alcanzar. Evidencias recientes sugieren que se debería procurar niveles por debajo de 10^3 copias/ml o preferentemente, indetectables por la técnica de PCR (opinión de expertos).

Evidencias recientes indican que en caso de tratamiento con análogos nucleos(t)idos, ante la ausencia de respuesta primaria o una respuesta subóptima durante el primer año de tratamiento, se debe considerar otra opción terapéutica debido al alto riesgo de desarrollar resistencia. La negativización del HBeAg ocurre en un número reducido de pacientes.

Contrariamente al grupo HBeAg positivo, en es-

tos pacientes no es usualmente posible alcanzar una respuesta sostenida con un tiempo limitado de tratamiento. Por este motivo la biopsia hepática previa a la terapia es muy importante, ya que permite identificar aquellos pacientes con daño hepático significativo. Este último procedimiento puede obviarse en los pacientes que presentan una cirrosis diagnosticada por otros métodos.

Tratamiento

En Latinoamérica las drogas disponibles para el tratamiento de la Hepatitis crónica B son: Interferón estándar alfa 2a y alfa 2b, Interferón pegilado alfa 2a (PEG IFN alfa 2a), Lamivudina (LVD), Adefovir dipivoxil (ADV), Entecavir (ETV) y Telvibudina (LdT).

En todos los pacientes se debe disponer de una determinación cuantitativa de HBV DNA previo al inicio del tratamiento. Los controles del nivel de viremia intratratamiento dependerán de la droga a utilizar y/o del estadio de daño histológico. De manera general, una vez iniciado el tratamiento con nucleos(t)idos se debe controlar cada 6 meses los niveles de HBV DNA y de ALT, así como el HBeAg, y anti-HBe en aquellos con hepatitis crónica HBeAg (+). En pacientes tratados con LVD los controles de carga viral deberían realizarse cada 3 meses para poder detectar precozmente la aparición de resistencia. El nivel de viremia también debe controlarse cada 3 meses en aquellos pacientes que presentan una cirrosis ya constituida.

Tratamiento en pacientes con Hepatitis crónica HBeAg (+)

Las drogas actualmente recomendadas para este grupo de pacientes son: ADV, ETV, LdT y PEG IFN alfa 2a. El PegIFN a2a estaría indicado como tratamiento inicial en pacientes jóvenes, sin comorbilidades y con criterios de buena respuesta al tratamiento (ALT elevada, niveles bajos de HBV DNA y genotipo A en caso de disponer del mismo). En pacientes con viremia muy elevada y/o niveles de ALT <2 xVN, es preferible la utilización de ADV, ETV o LdT. El uso de LVD como tratamiento de primera línea no está recomendado en estos pacientes debido a la alta frecuencia de resistencia a esta droga. Sin embargo, en pacientes con factores predictivos de buena respuesta (ALT >5 xVN) se podría indicar LVD en caso de no disponer de tratamientos de pri-

mera línea y siempre que sea factible controlar periódicamente la respuesta virológica intra-tratamiento, como ya se mencionó. Evidencias recientes indican que cuando el nivel de HBV DNA, a los 6 meses para LVD o a los 12 meses para ADV, sea superior 10^3 copias/ml, debe considerarse otra opción terapéutica debido al alto riesgo de desarrollar resistencia. En aquellos que reciben LdT se debe realizar una determinación de HBV DNA en la semana 24 de tratamiento, pudiéndose continuar esta terapia cuando la carga viral sea negativa (<300 cp/ml) ya que estos son los pacientes en quienes la droga presenta alta eficacia y mínima resistencia.

Esquema terapéutico y respuesta

Interferón alfa: se administra por vía subcutánea en dosis de 5 MUI/d a 10 MUI tres veces por semana, durante 4 a 6 meses. La respuesta observada en la supresión del HBV DNA es de aproximadamente 38%, la pérdida del HBeAg de 33% y el desarrollo de anti-HBe de 18%. La seroconversión a anti-HBe se mantiene en el 80% de los casos a largo plazo.⁹

PEG IFN alfa 2a: se administra por vía subcutánea en dosis de 180 ug por semana durante 48 semanas. La seroconversión del HBeAg es de aproximadamente 27% a la semana 48, elevándose a 32% a 24 semanas después de finalizado el tratamiento. La seroconversión a anti-HBe se mantiene en el largo plazo (12 meses) en alrededor del 90% de los casos.

Los eventos adversos más frecuentes asociados a IFN estándar o pegilado son: fiebre, cansancio, neutropenia, plaquetopenia y depresión. Estos efectos sólo requieren disminución o discontinuación del tratamiento en un 5% de los tratados. Las contraindicaciones a su administración son: enfermedad psiquiátrica activa, enfermedades autoinmunes, leucopenia o trombocitopenia severas o cirrosis descompensada.¹⁰

Lamivudina: la dosis indicada es de 100 mg/d por vía oral. La duración del tratamiento debe extenderse hasta los 6-12 meses después de haber obtenido la seroconversión del HBeAg. La seroconversión del HBeAg es de 16-20% al año, pudiendo llegar a casi 50% a los 5 años de tratamiento.^{11,12} La seroconversión a anti-HBe se mantiene en el largo plazo (3 años) en el 77% de los casos. La limitación que tiene el tratamiento prolongado con LVD se debe a la alta incidencia de variantes resistentes (YMDD), que ocurre en 15% o más por año, alcanzando al 70% de los tratados durante 5 años. La tolerancia a

LVD es muy buena. Se aconseja ajustar la dosis de acuerdo a la función renal del paciente cuando la depuración de creatinina es menor a 50 ml/min.

Adefovir dipivoxil: la dosis indicada es de 10 mg/d por vía oral. La duración del tratamiento debe extenderse hasta los 6-12 meses después de haber obtenido la seroconversión del HBeAg. La seroconversión del HBeAg es de 12% al año, pudiendo llegar a 46% a los 3 años de tratamiento.¹³ La seroconversión a anti-HBe se sostiene en el largo plazo en el 91% de los casos (1 año). La incidencia de resistencia es nula en el primer año y se incrementa progresivamente alcanzando al 15% de los tratados a los 4 años. La tolerancia a ADV es muy buena. Se aconseja ajustar la dosis de acuerdo a la función renal del paciente cuando la depuración de creatinina es menor a 50 ml/min. Debido a la posibilidad de nefrotoxicidad, se deberá controlar la función renal durante el tratamiento.

Entecavir: la dosis indicada en pacientes sin evidencia de resistencia a LVD es de 0,5 mg/d por vía oral. La duración del tratamiento debe extenderse hasta los 6-12 meses después de haber obtenido la seroconversión del HBeAg. La seroconversión del HBeAg es de 21% al año, incrementándose hacia los 3 años de tratamiento.¹⁴⁻¹⁶ La seroconversión a anti-HBe se sostiene en el 82% de los casos (6 meses). La incidencia de resistencia, reportada hasta el momento, es menor a 1% a los 3 años de tratamiento.¹⁷ La tolerancia a ETV es muy buena. Se aconseja ajustar la dosis de acuerdo a la función renal del paciente cuando la depuración de creatinina es menor a 50 ml/min.

Telbivudina: la dosis indicada es de 600 mg/d por vía oral. La duración del tratamiento debe extenderse hasta los 6-12 meses después de haber obtenido la seroconversión del HBeAg. La seroconversión del HBeAg es de 22% al año, pudiendo llegar a 30% a los 2 años de tratamiento. La seroconversión a anti-HBe se mantiene en alrededor del 80% de los casos (6 meses).¹⁸ La incidencia de resistencia reportada hasta el momento es de 5% al año de tratamiento y 22% a 2 años. La tolerancia a telbivudina es muy buena. Se aconseja ajustar la dosis de acuerdo a la función renal del paciente cuando la depuración de creatinina es <50 ml/min.

Tratamiento en pacientes con Hepatitis crónica HBeAg (-)

Las drogas actualmente recomendadas para este

grupo de pacientes son: ADV, ETV, LdT y PEG IFN alfa 2a. Debido a que en este grupo de enfermos son necesarios tratamientos prolongados, no se recomienda utilizar LVD como tratamiento de primera línea por la alta emergencia de resistencia (70% a los 4 años).

El PEG IFN alfa 2a estaría indicado como tratamiento inicial en pacientes jóvenes, sin comorbilidades y con criterios de buena respuesta al tratamiento (ALT elevada, niveles bajos de HBV DNA). En pacientes con HBV DNA muy elevado y/o niveles de ALT $<2 \times \text{VN}$ es preferible la utilización de ADV o ETV o LdT. Evidencias recientes indican que en caso de tratamiento con análogos nucleos(t)idos, ante la ausencia de respuesta primaria o una respuesta subóptima durante el primer año de tratamiento, se debe considerar otra opción terapéutica debido al alto riesgo de desarrollar resistencia.⁷

Esquema terapéutico y respuesta

IFN alfa: se administra por vía subcutánea en dosis de 5 MUI/d a 10 MUI tres veces por semana, durante 12 a 24 meses. La respuesta reportada al final del tratamiento es de 60-90%, pero con baja respuesta sostenida en el tiempo, por el alto grado de recaídas. Esta última presenta relación directa con la duración del tratamiento: 10-15% con 4-6 meses, 22% con 12 meses y hasta 30% con 24 meses de terapia.¹⁹

PEG IFN alfa 2a: se administra por vía subcutánea en dosis de 180 ug por semana durante 48 semanas. La respuesta a fin de tratamiento es de 63 % (HBV DNA <400 copias/ml). A seis meses luego de haber suspendido la terapia se observa una respuesta favorable en 43% de los pacientes, pero con una evaluación de la carga viral más elevada a lo aconsejada (HBV DNA <20000 copias/ml). En ese lapso de observación sólo un 19% de los tratados muestra HBV DNA <400 copias/ml.²⁰

Lamivudina: la dosis indicada es de 100 mg/d por vía oral. Como ya se mencionó previamente, no se considera fármaco de primera línea en esta población. Su uso sólo podría recomendarse en asociación con ADV en pacientes con cirrosis.

Adefovir dipivoxil: la dosis indicada es de 10 mg/d por vía oral. La duración del tratamiento debe extenderse por tiempo indefinido. Después de 48 semanas de tratamiento se consigue una respuesta virológica en el 51% de los casos (HBV DNA <400 copias /ml). La suspensión luego de 48 semanas provoca una recaída casi universal; al año de suspen-

dido sólo el 8% de los pacientes tratados permanecen con HBV DNA no detectable por PCR ($<10^3$ copias/ml). Estudios recientes indican que la suspensión de la droga luego de cinco años de tratamiento puede acompañarse de remisión bioquímica y virológica en una proporción más elevada.^{21,22}

La incidencia de resistencia se incrementa progresivamente con el tratamiento (0%, 3%, 11%, 18% y 28%, luego de 1, 2, 3, 4 y 5 años de tratamiento, respectivamente). La tolerancia a ADV es muy buena. Se aconseja ajustar la dosis de acuerdo a la función renal del paciente cuando la depuración de creatinina es <50 ml/min. Debido a la posibilidad de nefrotoxicidad, se deberá controlar la función renal durante el tratamiento.

Entecavir: la dosis indicada en pacientes sin evidencia de resistencia a LVD es de 0,5 mg/d por vía oral. La duración del tratamiento debe extenderse por tiempo indefinido. Después de 48 semanas de tratamiento se consigue una respuesta virológica en 90% de los pacientes (HBV DNA <300 copias /ml).²³ La suspensión luego de 48 semanas provoca una recaída en la mayoría de los casos.

No se observó resistencia al ETV hasta 2 años de tratamiento y estudios recientes determinan que es mínima su emergencia luego de tres años de terapéutica.¹⁷ Sin embargo, es necesario un seguimiento más prolongado para determinar la emergencia de cepas resistentes. La tolerancia a ETV es muy buena. Se aconseja ajustar la dosis de acuerdo a la función renal del paciente, cuando la depuración de creatinina es <50 ml/min.

Telbivudina: la dosis indicada es de 600 mg/d por vía oral. Después de 96 semanas de tratamiento se consigue una respuesta virológica telbivudina en 82% de los pacientes (HBV DNA <300 copias /ml).^{24,25} La suspensión luego de 52 semanas provoca una recaída en la mayoría de los casos.

La incidencia de resistencia reportada hasta el momento es de 5% al año de tratamiento y 9% a 2 años. La tolerancia a LdT es muy buena.

Poblaciones especiales Coinfección HBV-HCV

La prevalencia de coinfección HBV-HCV en áreas endémicas para HBV y en algunos grupos en riesgo para ambas infecciones (adictos a drogas endovenosas o politransfundidos) no es infrecuente y oscila entre un 10 y 66%.²⁶

Cuando 2 o más virus hepatotropos están presen-

tes en un mismo individuo éstos pueden interactuar, ocasionando de manera intermitente o persistente el predominio de uno de ellos, lo que puede determinar una disminución de la replicación viral de uno o de ambos.

En la actualidad no hay evidencias firmes sobre cómo tratar la coinfección HBV-HCV.

Se considera que el tratamiento debe estar dirigido al virus dominante.

En caso de predominar el virus C, debe indicarse tratamiento con Interferón peguilado más ribavirina controlando la replicación del HBV. Si existiesen evidencias de persistencia o aumento en la replicación de este último, se debe agregar ADV, ETV o LdT.

Coinfección HBV/HDV

El tratamiento de la Hepatitis Delta es generalmente muy pobre en resultados.

La combinación de altas dosis de IFN estándar (10 MUI tres veces a la semana) más LVD (100 mg/d) durante 48 semanas ha demostrado ser más eficaz que la monoterapia con IFN (respuesta virológica sostenida 28 vs 16%).²⁷

La monoterapia con LVD no ha mostrado ser eficaz en este grupo de pacientes.

Un estudio reciente, con un número apreciable de pacientes, demostró la utilidad del PEG IFN en esta coinfección (25% de HDV RNA negativo al término del tratamiento). Este resultado ha sido superado por la asociación de PEG IFN con análogos nucleos(t)idos (ADV).²⁸ Se aguardan los resultados post suspensión (respuesta sostenida), para obtener conclusiones más valederas.

Cirrosis descompensada

Los candidatos a tratamiento son aquellos que presentan HBV DNA positivo por PCR cualitativa, independientemente de los valores de transaminasas o carga viral.

El tratamiento con IFN estándar o PEG IFN está contraindicado en la cirrosis descompensada. Los análogos nucleos(t)idos están indicados en estos pacientes, siendo preferibles aquellos con mayor potencia antiviral y menor resistencia. Si bien los datos disponibles en esta población de pacientes son escasos, evidencias recientes así como la opinión de expertos sugieren como primera línea de tratamiento la combinación de LVD con ADV o la monoterapia con ETV (no indicado en pacientes con resistencia

a LVD).⁷

Pacientes hemodializados

Los hemodializados se comportan habitualmente como inmunosuprimidos, por lo que se consideran un grupo de riesgo para desarrollar infección crónica por virus B.²⁹

Los pacientes con Hepatitis crónica frecuentemente desarrollan una enfermedad histológica más agresiva que no se correlaciona con los valores de transaminasas. Por este motivo se justifica la realización de biopsia hepática en pacientes con replicación viral. En aquellos con daño histológico que justifique tratamiento, éste debe iniciarse antes de la indicación del trasplante renal.

No hay ningún estudio comparando eficacia y tolerancia entre interferón y análogos nucleos(t)idos en esta población de pacientes.

Los pacientes pueden ser tratados con IFN estándar, comenzando con dosis bajas e incrementándola de acuerdo a la tolerancia. PEG IFN alfa 2a está aprobado para su uso en hemodiálisis en dosis de 135 ug, aunque hasta el momento no hay ensayos en este grupo de enfermos. LAM está indicada en pacientes con intolerancia, contraindicaciones y/o falta de respuesta a IFN.

Pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor

La reactivación de la Hepatitis B es una complicación reconocida en pacientes portadores de HBsAg que deben ser sometidos a quimioterapia u otros tratamientos inmunosupresores, con una incidencia que oscila de 20 a 50%.³⁰

Los pacientes afectados pueden evolucionar hacia una remisión espontánea de la reactivación. Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar una Hepatitis severa, con ictericia e incluso con evolución hacia la muerte.

Varias series retrospectivas y estudios prospectivos con controles históricos han demostrado que la incidencia de reactivación de la Hepatitis B desciende en forma significativa con la terapia profiláctica con LVD (de 25-54% en los controles a 0-4% en los tratados).³¹

La recomendación actual es que a todo paciente en quien se indique algún tratamiento inmunosupresor se investigue la presencia de HBsAg y anti-HBc antes de comenzar con el mismo. En aquellos seropositivos, el uso preventivo de LVD reduce la frecuencia y severidad de la reactivación y puede

mejorar la sobrevida. La duración de la terapia no ha sido establecida; pero se recomienda comenzar de 2 a 4 semanas antes de la inmunosupresión y continuar hasta al menos 6-12 meses después de terminada.³²

Si se estima que el tratamiento inmunosupresor pueda extenderse durante más de 6 meses, se recomienda indicar ADV, ETV o LdT en lugar de LVD.

En pacientes HBsAg negativos con perfil serológico de infección previa por HBV (anti-HBc con o sin anti-HBs), la incidencia de reactivación no es bien conocida y no hay acuerdo sobre la indicación de tratamiento profiláctico.

En cualquier caso se recomienda el monitoreo estrecho durante el período de inmunosupresión (por medio de controles de aminotransferasas, HBsAg, HBV DNA) y el tratamiento precoz con antivirales si hubiera evidencia de una reactivación.

Pacientes pediátricos

La Hepatitis crónica B en niños se caracteriza por ser asintomática en el 80-90% de los casos. La mayoría de los pacientes cursa con transaminasas normales o levemente aumentadas y altos niveles de HBV DNA, compatibles con la fase de inmunotolerancia.

El tratamiento de la Hepatitis crónica B en la infancia está indicado en niños de 2 a 18 años de ambos sexos, con dos determinaciones de HBsAg positivo con un intervalo de 6 meses entre ambas, HBeAg positivo con HBV DNA positivo mayor a 10^5 copias/ml o HBeAg negativo con HBV DNA positivo mayor a 10^4 , ALT elevada en dos determinaciones en el intervalo de 3 a 6 meses e histología compatible con Hepatitis crónica (mínimo A1-F1).

Dos drogas han sido aprobadas para su uso en pediatría: IFN α y LVD. La tasa de respuesta a Interferón es similar a los adultos.³³ La dosis utilizada fue de 6 MU/m², máximo 10 MU, 3 veces por semana durante 24 semanas. Las contraindicaciones en niños son semejantes a la de los adultos e incluyen: cirrosis descompensada (situación excepcional en niños), asociación con enfermedad autoinmunes, trasplante de órgano o enfermedad neuropsiquiátrica grave. Los efectos adversos son generalmente leves y transitorios (fiebre, mialgia, cefalea, artralgia y anorexia).

En niños la dosis de LVD es de 3mg/Kg/día y el tratamiento debe extenderse durante al menos 52 semanas. Las tasas de seroconversión del HBeAg y

la incidencia de resistencia son semejantes a las observadas en los adultos.³⁴

Otras drogas, como ADV, ETV, LdT e IFN peguilado, deben ser validados para su uso en pediatría.³⁵

Coinfección HIV-HBV

En el mundo existen aproximadamente 40 millones de portadores de infección HIV. Entre ellos entre un 5-10% se encuentran coinfectados por HBV. La coinfección, especialmente en pacientes inmunodeprimidos ($CD4 < 200$ células/ml) puede empeorar la historia natural de la Hepatitis crónica por HBV. En este grupo de pacientes la seroconversión del HBeAg es menos frecuente, el nivel de HBV DNA es más elevado y la lesión hepática es más agresiva y con mayor morbimortalidad que en los mono infectados por HBV.³⁶ El estudio histológico es de gran importancia para determinar la severidad del daño hepático y la oportunidad terapéutica.

Los candidatos a tratamiento del HBV en individuos coinfectados no difieren de los mono infectados recordando que en los HBeAg (+) la carga viral debe ser mayor a 10^5 copias/ml y en los pacientes HBeAg (-) la carga viral debe ser mayor a 10^4 copias/ml. Sin embargo, existen algunas consideraciones que deben ser tenidas en cuenta, ya sea que el paciente requiera o no HAART.³⁷ En aquellos que van a iniciar HAART o que ya estén bajo este tratamiento, se debería incluir Tenofovir (TDV) dentro del esquema para evitar la emergencia de cepas resistentes al LAM.³⁸ En aquellos que no requieren HAART, se debe utilizar drogas sin acción anti-HIV: ADV o en casos seleccionados PEG IFN α , sin bien existen pocos datos a favor de la utilización de este último en esta población. De acuerdo a recientes comunicaciones no se debe utilizar ETV en este grupo de pacientes pues se ha demostrado una acción anti-HIV de esta droga.³⁹ Debido a que son escasas las posibilidades terapéuticas en pacientes que aún no requieren HAART, se debe indicar tratamiento cuando el grado de fibrosis sea mayor a 2 en el *score* de Metavir o anticipar el inicio del HAART incluyendo TDV de acuerdo a lo descrito previamente.

Tratamiento en pacientes resistentes a Lamivudina, Adefovir, Entecavir o Telbivudina

El tratamiento de la Hepatitis crónica B con antivirales requiere, habitualmente, de un período de

tiempo prolongado. Los análogos de nucleos(t)idos producen una respuesta casi universal en lo que a supresión de la replicación viral se refiere. Sin embargo, la eficacia de la terapia a largo plazo tiende a disminuir progresivamente a medida que aumenta la resistencia a los antivirales, por la aparición de cepas mutantes resistentes a estos fármacos.

El diagnóstico de resistencia se establece por la reaparición en suero del HBV DNA después de un período de indetectabilidad, o su elevación mayor a 1 log durante el tratamiento luego de haber presentado una respuesta virológica.⁴⁰

Resultados recientes indican que en pacientes con evidencias de resistencia a LVD es preferible utilizar tratamiento combinado debido a que la utilización de monoterapia puede asociarse con mayor frecuencia a futura resistencia. La rotación a monoterapia con ETV a dosis de 1 mg/d resulta en una disminución significativa de la carga viral y mejoría histológica en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, la mutación preexistente de resistencia a LVD puede predisponer a resistencia a ETV.⁴¹ Entre las opciones de tratamiento combinado se puede optar por el agregado de ADV⁴² o TDV, o interrumpir LVD e iniciar Truvada (emtricitabina y TDV). Cuanto más precozmente se realicen estos cambios, más rápidamente se podrá controlar la replicación viral en el paciente resistente a LVD. El TDV aun no aprobado por las autoridades sanitarias para su uso en Hepatitis crónica B, ha sido evaluado con buenos resultados en pacientes con coinfección HIV-HBV resistentes a LVD (ver coinfección).

En caso de resistencia a ADV, se recomienda agregar o cambiar a ETV.⁴³ Otra opción es el agregado de LVD o cambiar por la combinación de ETV - TDV o de emtricitabina- TDV.

En caso de resistencia a ETV estudios *in Vitro* han demostrado actividad de ADV o TDV, pero aun no existen datos clínicos que lo confirmen.

En caso de resistencia a LdT está indicado agregar ADV o TDF, o cambiar a ETV, pero en este caso la mutación preexistente de resistencia a LVD puede predisponer a resistencia a ETV.⁴¹

Referencias

1. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004;11:97-107.
2. Liaw YF, Leung N, Guan R, Lau GK, Merican I, McCaughan G, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Int* 2005;25:472-489.
3. Gish RG and Gadano AC. Chronic hepatitis B: current epidemiology in the Americas and implications for management. *J Viral Hepat* 2006;13:787-798.
4. Campos RH, Mbayed VA, Pineiro and Leone FG. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Latin America. *J Clin Virol* 2005;34(Suppl 2):S8-S13.
5. Devesa M and Pujol FH. Hepatitis B virus genetic diversity in Latin America. *Virus Res* 2007;127:177-184.
6. Fainboim H, Pezzano S, Bouzas B y col. Genotipos de HBV en Buenos Aires, Argentina; distribución y posible significado en diferentes situaciones clínicas. (Abst). *Acta Gastroenterol Latinoam* 2006;36(Suppl 3):S1-S110.
7. Lok AS and McMahon BJ. Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-539.
8. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002: Geneva, Switzerland. Consensus statement (short version). *J Hepatol* 2003;38:533-540.
9. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993;119:312-323.
10. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682-2695.
11. Leung NW, Lai CL, Chang TT, 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;33:1527-1532.
12. Lok AS, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003;125:1714-1717.
13. Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2006;44:283-290.
14. Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001-1010.
15. Gish R, Chang TT, de Man R, et al. Entecavir results in substantial virologic and biochemical improvement and HBeAg seroconversion through 96 weeks of treatment in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients (Study ETV-022). *Hepatology* 2005;42(Suppl):267[Abs].
16. Chang TT, Chao YC, Kaymakoglu S, et al. Entecavir maintained virologic suppression through three years of treatment in antiviral-naïve HBeAg positive patients (ETV 022/901). *Hepatology* 2006;(suppl 1):229[Abs].
17. Colonna R, Rose R, Pokornowski K, et al. Assessment at three years shows high barrier to resistance is maintained in entecavir-treated nucleoside naïve patients while resistance emergence increases over time in lamivudine refractory patients. *Hepatology* 2006;(suppl 1):229[Abs].
18. Lai C-L, Leung N, Teo E-K, 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.

19. Lampertico P, Del Ninno E, Vigano M, et al. Long-term suppression of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B by 24-month interferon therapy. *Hepatology* 2003;37:756-763.
20. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206-1217.
21. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2673-2681.
22. Hadziyannis S, Sevastianos V, Rapti I and Tassopoulos N. Sustained biochemical and virological remission after discontinuation of 4 to 5 years of adefovir dipivoxil treatment in HBeAg negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006; (suppl 1):231[Abs].
23. Lai C-L, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir for HBeAg negative chronic hepatitis B. A randomized comparison of entecavir to lamivudine for treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B in nucleoside-naïve patients. *N Engl J Med* 2006;354:1011-1020.
24. Lai C-L, Gane E, Hsu C-W, et al. Two-year results from the Globe trial in patients with hepatitis B: greater clinical and antiviral efficacy for telbivudine (LDT) vs lamivudine. *Hepatology* 2006;44(Suppl 1):222[Abs].
25. Di Bisceglie A, Lai CL, Gane E, 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(Suppl 1): 230[Abs].
26. Lusida MI, Sakugawa H, Nagano-Fujii M, et al. Genotype and subtype analyses of hepatitis B virus (HBV) and possible co-infection of HBV and hepatitis C virus (HCV) or hepatitis D virus (HDV) in blood donors, patients with chronic liver disease and patients on hemodialysis in Surabaya, Indonesia. *Microbiol Immunol* 2003;47:969-975.
27. Canbakan B, Senturk H, Tabak F, et al. Efficacy of interferon alpha-2b and lamivudine combination treatment in comparison to interferon alpha-2b alone in chronic delta hepatitis: a randomized trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:657-663.
28. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos G et al "72 week data of the hidit-1 trial: a multicenter randomised study comparing Peginterferon alfa -2a plus Adefovir vs Peginterferon alfa -2a plus placebo vs Adefovir in chronic delta hepatitis. *J Hepatol* 2007;46(Suppl 1):4[Abs].
29. Fabrizi F, Bunnapradist S, Martin P. HBV infection in patients with end-stage renal disease *Semin Liver Dis* 2004; 24(Suppl 1):S63-S70.
30. Girndt M, Kohler H Hepatitis B virus infection in hemodialysis patients *Semin Nephrol* 2002;22:340-350.
31. Idilman R, Arat M, Soydan E et al Lamivudine prophylaxis for prevention of chemotherapy -induced hepatitis B virus reactivation in hepatitis B virus carriers with malignancies, *J of Viral Hepat* 2004;11:141-147.
32. Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies *Br J Haematol* 2007;136: 699-712.
33. Sokal EM, Conjeevaram HS, Roberts EA, et al. Interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in children: a multinational randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1998; 114:988-995.
34. JonasMM, Kelley DA, Mizerski J, et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002.
35. D-antiga L, Aw M, Atkins M, et al. Combined lamivudine/interferon alfa treatment in "immunotolerant" children perinatally infected with hepatitis B: a pilot study. *J Pediatrics* 2005;148:228-233.
36. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002;360: 1921-1926.
37. Benhamou Y. Treatment algorithm for chronic hepatitis B in HIV-infected patients. *J Hepatol* 2006;44(Suppl 1): S90-S94.
38. Schmutz G, Nelson M, Lutz T, et al. Combination of tenofovir and lamivudine versus tenofovir after lamivudine failure for therapy of hepatitis B in HIV-coinfection. *AIDS* 2006;20:1951-1954.
39. Mc Mahon M, Lek j, Brennan M, et al. The HBV drug Entecavir-Effects on HIV-1 replication and resistance *N. Engl J. Med* 2007;356:2614-2625.
40. Shaw T, Bartholomeusz A, Locarnini S. HBV drug resistance: Mechanisms, detection and interpretation. *J Hepatol* 2006;44:593-606.
41. Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, et al. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to Lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3498-3507.
42. Lampertico P, Marzano A, Levrero M, Santantonio T, Di Marco V, Brunetto M, et al. Adefovir and lamivudine combination therapy is superior to adefovir monotherapy for lamivudine-resistant patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006;44(Suppl 1):693[Abs].
43. Angus P, Vaughan R, Xiong S, Yang H, Delaney W, Gibbs C, et al. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology* 2003;125:292-297.