

TEMA 3. TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA B

E. Suárez-García (em121154@terra.es), B. Figueruela-López (bfigueruela@gmail.com)

Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

Introducción

Con los fármacos aprobados para la hepatitis crónica B (HCB) existen dos estrategias de tratamiento: una de duración definida y limitada en el tiempo, que utiliza el interferón pegilado alfa-2a (PEGIFN) para los pacientes HBeAg positivo y HBeAg negativo o los análogos de nucleós/tidos (AN) para los pacientes HBeAg positivo, con el objetivo de conseguir una respuesta sostenida tras la suspensión del tratamiento; y otra continua a largo plazo con AN para los pacientes HBeAg negativo o HBeAg positivo en los que no se consigue la pérdida de HBeAg, con el objetivo de conseguir una respuesta mantenida durante la administración del tratamiento.

La primera decisión en el tratamiento de la HCB es la utilización de PEGIFN o de AN. Con el PEGIFN las ventajas son la ausencia de desarrollo de resistencias, la mayor pérdida de HBsAg que supone la resolución de la infección y la duración definida del tratamiento; y los inconvenientes la posible exacerbación de la enfermedad hepática que desaconseja su uso en cirrosis, la administración subcutánea y los efectos secundarios. Con los AN las ventajas son la administración oral, la mejor tolerancia y la ausencia de exacerbación de la enfermedad hepática, que los hacen fármacos de elección en cirrosis; y los inconvenientes el posible desarrollo de resistencias, la duración incierta del tratamiento y la menor pérdida de HBsAg, sobre todo en pacientes HBeAg negativo (Tabla 1).

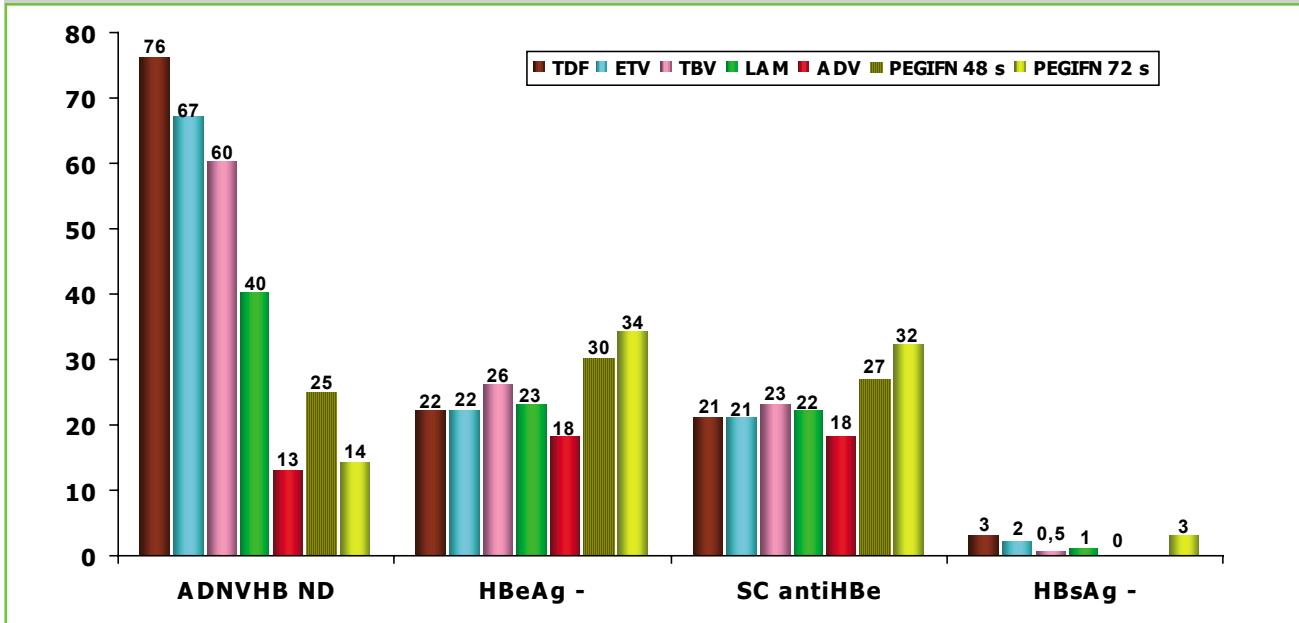
En la mayoría de los pacientes tratados no se consigue eliminar la infección por VHB, porque la replicación viral se mantiene por la presencia en el núcleo de los hepatocitos de 10-50 copias de ADN circular covalentemente cerrado (ADNccc), que es la especie de ADN viral más resistente a cualquier tratamiento. Por ello el objetivo del tratamiento es alcanzar la supresión de la replicación viral hasta niveles indetectables de ADN VHB para conseguir la mejoría histológica y la prevención de las complicaciones, reducir el riesgo de desarrollo de resistencias, y aumentar la posibilidad de seroconversión en pacientes HBeAg positivo y de pérdida de HBsAg a medio o largo plazo tanto en pacientes HBeAg positivo como HBeAg negativo.

El fármaco ideal es el que consigue suprimir la replicación viral lo más intensa posible, lo que se relaciona con la potencia antiviral del mismo, y lo más mantenida posible en el tiempo, lo que se relaciona con la no aparición de resistencias. Ambos conceptos están a su vez relacionados, ya que si no existe replicación viral no pueden surgir resistencias. Sin embargo, AN de potencia similar como telbivudina, entecavir o tenofovir tienen un riesgo de resistencias diferente (mayor con telbivudina) y adefovir con una potencia baja tiene un riesgo de resistencias menor que lamivudina, más potente. Estas diferencias se explican por la configuración espacial de los

Tabla 1. Tratamiento de HCB: PEGIFN vs AN.

| | INTERFERON PEGILADO ALFA-2a | ANALOGOS NUCLEOS/TIDOS |
|----------------|--|---|
| VENTAJAS | No resistencias Mayor pérdida de HBsAg Duración definida | Oral Pocos efectos secundarios No exacerbación |
| INCONVENIENTES | Posible exacerbación Administración subcutánea Efectos secundarios | Resistencias Duración incierta Menor pérdida de HBsAg |

Figura 1. Respuesta viral y serológica al año de tratamiento en HBeAg +.



fármacos y por la barrera genética a la resistencia. La barrera genética a la resistencia se define como el grado de dificultad requerido para comprometer la actividad antiviral del fármaco. Depende del número de mutaciones necesarias para que se produzca la resistencia. Para lamivudina, telbivudina y adefovir basta una sola mutación (baja barrera genética), mientras que entecavir necesita una o dos mutaciones de resistencia a lamivudina más al menos una asociada a entecavir (alta barrera genética). Para tenofovir, del que no se han descrito mutaciones en tratamiento combinado a largo plazo para VIH y en monoterapia a dos años para VHB, no se conoce el mecanismo responsable.

En los cinco últimos años se han publicado seis ensayos clínicos que demuestran la superioridad de PEGIFN frente a lamivudina, entecavir frente a lamivudina, telbivudina frente a lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato frente a adefovir dipivoxil en pacientes HBeAg positivo y HBeAg negativo¹⁻⁶. Por tanto, los fármacos a recomendar se reducen a PEGIFN, telbivudina, entecavir o tenofovir. Para elegir la mejor opción de tratamiento basada en la evidencia científica se necesita la realización de ensayos randomizados controlados que comparen estos fármacos entre sí en las diferentes situaciones clínicas. Hasta que no se realicen dichos ensayos la elección del tratamiento se basa en considerar los factores del huésped, del virus y del fármaco que puedan influir en la respuesta.

1. Factores del huésped

- Nivel de ALT
- Lesión hepática
- Edad, sexo, profesión y preferencia
- Enfermedades asociadas
- Tratamiento previo con AN

2. Factores del virus

- HBeAg positivo o negativo
- Nivel de ADNHB
- Genotipo
- Mutaciones presentes a AN

3. Factores del fármaco

- Eficacia
- Desarrollo de resistencias
- Seguridad
- Coste

Tratamiento de hepatitis crónica HBeAg positivo

1. Eficacia

Los resultados de los ensayos no son comparables, porque las características basales de los pacientes y los diseños de los estudios son diferentes. Un problema añadido es disponer de resultados a corto plazo con AN (2-3 años) cuando en la práctica clínica es necesario prolongar el tratamiento varios años hasta conseguir la seroconversión.

La respuesta viral al año de tratamiento definida por ADNHB no detectable (inferior a 300-400 copias/mL) fue 76% con tenofovir, 67% con entecavir, 60% con telbivudina y 25% con PEGIFN, que se redujo a sólo 14% a las 24 semanas de la suspensión del mismo, reflejando la potencia de cada fármaco. Sin embargo la seroconversión, que es el objetivo principal del tratamiento, fue similar con los tres AN (21-23%) y superior con PEGIFN (32% a las 24 semanas de la suspensión). Esta aparente paradoja implica que es más importante la respuesta inmune que la potencia antiviral para obtener la pérdida de HBeAg. La pérdida de HBsAg fue muy baja (2-3%), pero solo ocurrió con PEGIFN, entecavir y tenofovir (Figura 1). La normalización de ALT se produjo en 77% de los pacientes con telbivudina y 68% con tenofovir y entecavir. La respuesta histológica definida como mejoría de al menos 2 puntos en el índice necroinflamatorio de Knodell sin empeoramiento del índice de fibrosis fue 74% con tenofovir, 72% con entecavir y 65% con telbivudina^{2,3,5,6}.

El tratamiento durante dos años con AN aumenta la seroconversión (31% con entecavir, 30% con telbivudina

y 26% con tenofovir), consiguiendo resultados similares a un año con PEGIFN. La pérdida de HBsAg alcanza el 5-6% con entecavir y tenofovir⁷⁻⁹. Prolongar el tratamiento mejora la respuesta, disponiendo de resultados con telbivudina (39% en tres años) y lamivudina (50% en cinco años)^{10,11}. Debido al diseño del ensayo de registro de entecavir, que continuaba el tratamiento más de 2 años en los pacientes con respuesta viral que permanecían HBeAg positivo con dosis de 1 mg, no se conocen resultados a largo plazo con la dosis aprobada para pacientes naive de 0,5 mg. No se dispone aún de los resultados de tenofovir a 3 años. Por tanto, al menos la mitad de los pacientes HBeAg positivo tratados con AN precisan tratamiento indefinido.

En pacientes tratados con interferón pegilado alfa-2b combinado o no con lamivudina con respuesta inicial (definida como la pérdida de HBeAg a las 24 semanas de finalizar el tratamiento), a los 3 años de la suspensión del tratamiento, la pérdida de HBeAg continúa en el 81% de los pacientes y se asocia con una pérdida de HBsAg del 30%, que se eleva al 58% en los pacientes con genotipo A. En 27% de los pacientes sin respuesta inicial que no fueron tratados de nuevo se produjo pérdida de HBeAg tras la suspensión del tratamiento¹².

2. Factores basales de respuesta

Conocer los factores basales que favorecen la respuesta ayuda a la elección del tratamiento.

a) **PEGIFN:** La seroconversión aumenta si genotipo A (52%), ADNVBH $\leq 9 \log_{10}$ copias/mL (53%) y ALT >5 veces el valor superior normal (41%)².

b) **Telbivudina:** ADNVBH $< 9 \log_{10}$ copias/mL y ALT ≥ 2 veces el valor superior normal predicen la seroconversión y la no detectabilidad de ADNVBH a los 2 años de tratamiento; además, un índice de masa corporal $< 22,5 \text{ Kg/m}^2$ predice la no detectabilidad de ADNVBH a los 2 años¹³.

c) **Entecavir:** La seroconversión tras un año de tratamiento aumenta en relación con el nivel de ALT¹⁴.

3. Factores de respuesta durante el tratamiento

La existencia de factores durante el tratamiento que influyen en la respuesta permite la suspensión o la modificación del mismo, evitando tratamientos innecesarios y mejorando la eficacia.

a) **PEGIFN:** La elevación de ALT >5 veces el valor superior normal durante el tratamiento incrementa la seroconversión (40%).

La seroconversión se relaciona con el descenso de ADNVBH durante el tratamiento. En pacientes tratados con interferón pegilado alfa-2b, el descenso de al menos $2 \log_{10}$ de ADNVBH basal entre la semana 4 y la semana 32 se asoció con la mayor tasa de seroconversión (63%) y de pérdida de HBsAg (22%). En pacientes con genotipo A el descenso de $1 \log_{10}$ en la semana 32 fue muy predictivo de respuesta, con un valor predictivo positivo de 89% y un valor predictivo negativo de 96% que permite suspender el tratamiento de no alcanzar ese objetivo¹⁵. En pacientes tratados con interferón pegilado alfa-2a el mejor valor predictivo de respuesta se obtuvo en la semana 24, con un valor predictivo negativo

de 86% si ADNVBH es $> 9 \log_{10}$ copias/mL, pero insuficiente para recomendar la suspensión del tratamiento. Sin embargo, el nivel de HBeAg en la semana 24 fue más predictivo, con un valor predictivo negativo de 96% si $> 100 \text{ UIPE/mL}$, que permite suspender el tratamiento. La dificultad de utilizar este criterio es la ausencia de un ensayo comercialmente disponible para cuantificar HBeAg¹⁶. El descenso de los niveles de HBsAg durante el tratamiento predice la seroconversión HBeAg sostenida a los 6 meses y a 1 año, pero el valor predictivo no es suficiente para suspender el tratamiento¹⁷.

b) **Telbivudina:** El principal resultado del estudio GLOBE es que el factor predictivo de respuesta a los 2 años más potente es la no detectabilidad de ADNVBH en la semana 24 de tratamiento. Al combinarlo con los factores basales antes citados se consigue identificar a los subgrupos con el mejor pronóstico. Los pacientes con ADNVBH basal $< 9 \log_{10}$ copias/mL, ALT ≥ 2 veces el valor superior normal y ADNVBH no detectable en la semana 24 (71% de los tratados) consiguen a los 2 años ADNVBH no detectable en 89% y seroconversión de HBeAg en 52%¹³.

c) **Entecavir y tenofovir:** Debido a su mayor potencia no hay factores predictivos de respuesta. Los pacientes con ADNVBH detectable a las 24 semanas presentan altas tasas de respuesta al año de tratamiento.

Tratamiento de hepatitis crónica HBeAg negativo

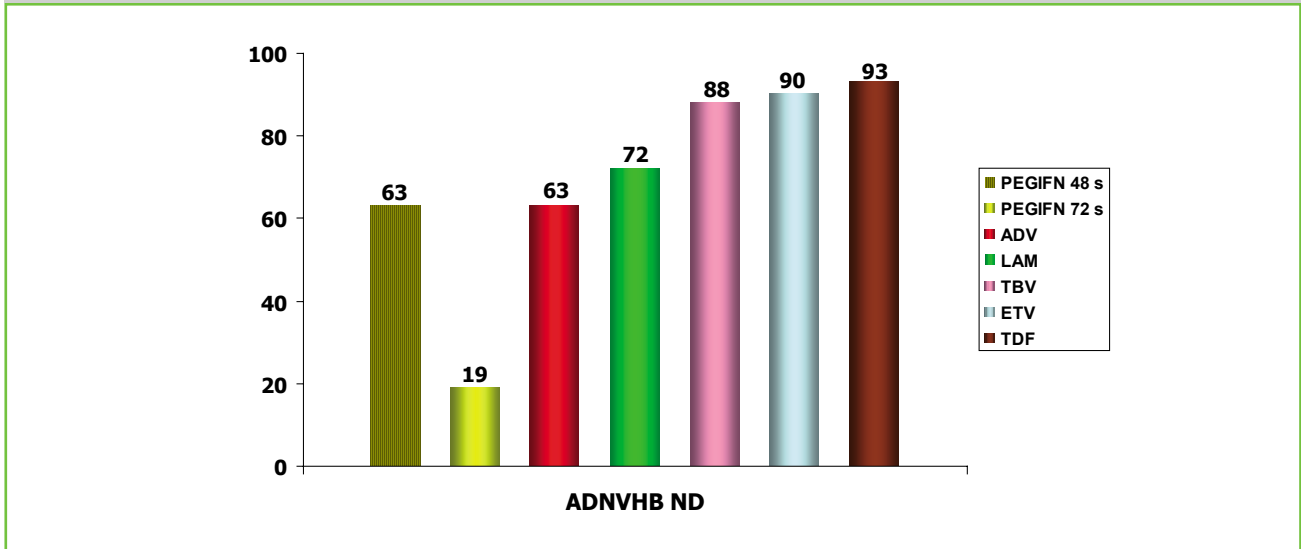
1. Eficacia

Igual que en los pacientes HBeAg positivo los resultados de los ensayos no son comparables, porque las características basales de los pacientes y los diseños de los estudios son diferentes. Disponer de resultados con AN a corto plazo (2-3 años) cuando en la práctica clínica es necesario prolongar el tratamiento de forma indefinida es un problema serio.

La respuesta viral al año de tratamiento definida por ADNVBH no detectable (inferior a 300-400 copias/mL) fue 93% con tenofovir, 90% con entecavir, 88% con telbivudina y 63% con PEGIFN, que se redujo a sólo 19% a las 24 semanas de la suspensión del mismo. Los resultados son superiores a los obtenidos en pacientes HBeAg positivo, por la mayor carga viral basal de estos últimos (Figura 2). La normalización de ALT se produjo en 78% de los pacientes con entecavir, 76% con tenofovir y 74% con telbivudina. La respuesta histológica definida como mejoría de al menos 2 puntos en el índice necroinflamatorio de Knodell sin empeoramiento del índice de fibrosis fue 72% con tenofovir, 70% con entecavir y 67% con telbivudina^{1, 4-6}.

Prolongar el tratamiento con AN con baja barrera genética a la resistencia o poco potentes, como lamivudina o adefovir, se asocia a un alto riesgo de desarrollo de resistencias. Sin embargo, continuar el tratamiento 2 años con entecavir o tenofovir mantiene la respuesta, que es cercana al 100% en los pacientes cumplidores del tratamiento^{7, 18}. Con telbivudina la respuesta a los 2 y 3 años desciende a 82-85% debido al desarrollo de resistencias⁸. Debido al diseño del ensayo de registro de entecavir, que continuaba el tratamiento más de 2 años en los pacientes con respuesta viral que per-

Figura 2. Respuesta viral al año de tratamiento en HBeAg -.



manecían con ALT elevada (sólo 10% de los tratados al inicio) y utilizando dosis de 1 mg, no se conocen resultados a largo plazo. No se dispone aún de los resultados de tenofovir a 3 años.

En pacientes tratados con PEGIFN combinado o no con lamivudina, a los 5 años de la suspensión del tratamiento 19% continúan con ADNHB no detectable y la pérdida de HBsAg aumenta progresivamente con el paso del tiempo alcanzando 12%. Los pacientes genotipo D se consideraban difíciles de tratar con PEGIFN; sin embargo, a los 5 años 12% de pacientes genotipo D han perdido HBsAg frente a 20% de pacientes genotipo A¹⁹.

2. Factores basales de respuesta

a) **PEGIFN:** Los factores que influyen significativamente en la respuesta combinada definida como ADNHB <20.000 copias/mL y ALT normal a las 24 semanas de la suspensión del tratamiento son edad joven, sexo femenino, niveles basales bajos de ADNHB, valores basales elevados de ALT y los genotipos B y C frente a los genotipos A y D. Al año de la suspensión del tratamiento el único factor que permanece es el genotipo²⁰.

b) **Telbivudina:** El único factor predictivo de ADNHB no detectable a los 2 años de tratamiento es un índice de masa corporal <24,5 Kg/m²¹³.

3. Factores de respuesta durante el tratamiento

a) **PEGIFN:** La respuesta sostenida definida como la no detectabilidad de ADNHB y la pérdida de HBsAg a los 3 años de la suspensión del tratamiento se relaciona con los niveles de HBsAg alcanzados al final del tratamiento, en valor absoluto y en relación con el nivel basal. Por tanto, se puede utilizar para decidir suspender el tratamiento y cambiarlo por otra estrategia alternativa en pacientes sin descenso significativo o para prolongar el tratamiento más de 48 semanas en pacientes con un descenso lento de los niveles de HBsAg²¹. En otro estudio el descenso de los niveles de HBsAg durante el tratamiento predice la respuesta sostenida a los 6 meses de

la suspensión del mismo. Así, un descenso $\geq 0,5 \log_{10}$ UI/mL a las 12 semanas tiene un valor predictivo positivo de 89% y un descenso $< 1 \log_{10}$ UI/mL a las 24 semanas tiene un valor predictivo negativo de 97%, que permite suspender el tratamiento²². El desarrollo de varios ensayos comerciales para cuantificar el HBsAg permitirá en el futuro aplicar estos criterios.

b) **Telbivudina:** En pacientes HBeAg negativo también el factor predictivo de respuesta a los 2 años más potente es la no detectabilidad de ADNHB en la semana 24 de tratamiento. Los pacientes con ADBVHB basal $< 7 \log_{10}$ copias/mL y con ADNHB no detectable a las 24 semanas (95% de los tratados) consiguen a los 2 años ADNHB no detectable en 91% y ALT normal en 83%¹³.

c) **Entecavir y tenofovir:** Igual que en los pacientes HBeAg positivo debido a su mayor potencia no hay factores predictivos de respuesta. Los pacientes con ADNHB detectable a las 24 semanas presentan altas tasas de respuesta al año de tratamiento.

Otros factores a considerar en la elección del tratamiento

1. Edad

En pacientes jóvenes HBeAg negativo se debe demorar el tratamiento indefinido con AN por la ausencia de resultados a largo plazo, salvo que tengan lesión hepática muy avanzada. Se puede plantear tratamiento con PEGIFN con el objetivo de eliminar HBsAg y resolver la infección. Por el contrario en pacientes jóvenes HBeAg positivo, que tras 6 meses de seguimiento no consiguen seroconversión espontánea, se debe iniciar tratamiento con PEGIFN o AN con duración definida, sobre todo si presentan factores predictivos de respuesta.

2. Sexo

En mujeres en edad fértil se debe valorar mucho la indicación de tratamiento y utilizar AN considerados de categoría B por la FDA, como tenofovir o telbivudina. Este tema

se ampliará en el capítulo correspondiente.

3. Enfermedades asociadas

En pacientes con insuficiencia renal crónica se debe evitar utilizar adefovir y tenofovir. La dosis del AN que se emplee debe reducirse según el aclaramiento de creatinina (Tabla 2).

Efectos secundarios

1. PEGIFN

Los pacientes con HCB tratados con PEGIFN tienen menor incidencia de efectos secundarios que los pacientes con hepatitis crónica C (HCC), tanto si se consideran todos los efectos (88-89% frente a 95-100%) como los graves (4-5% frente a 7-16%) o los que obligaron a suspender el tratamiento (3-7% frente a 7-22%). Hay que destacar la incidencia significativamente menor de depresión, sin relación con la raza (4% frente a 22%)²³. Estos resultados son un factor a tener en cuenta para considerar PEGIFN como un tratamiento de primera elección.

2. Telbivudina

En el ensayo de registro 16 pacientes tuvieron elevación de CK o síntomas musculares, de los que sólo 6 presentaron un cuadro de miopatía con debilidad muscular y tan sólo 2 se confirmaron con biopsia muscular. Los estudios preclínicos no demostraron toxicidad mitocondrial y desde la aprobación del fármaco no se han comunicado efectos adver-

sos al registro de la FDA²⁴. No obstante, en pacientes tratados con telbivudina se recomienda vigilar los niveles de CK e investigar síntomas musculares.

3. Entecavir

Estudios en roedores expuestos a dosis 3-40 veces mayores que en humanos muestran un aumento en la incidencia de adenomas pulmonares, gliomas cerebrales y carcinomas hepatocelulares. Se está llevando a cabo un estudio a largo plazo en práctica clínica comparando entecavir con otros AN en el riesgo de desarrollo de neoplasias.

4. Tenofovir

Como con adefovir dipivoxil puede ocurrir un discreto aumento en los niveles de creatinina. Además se han descrito casos aislados de disfunción tubular renal, similar al síndrome de Fanconi, que cursan con aumento de creatinina, hipofosfatemia y glucosuria. Se produce por toxicidad mitocondrial debida a la acumulación de tenofovir en las células del túbulo renal²⁵. En pacientes tratados con tenofovir se recomienda determinar fosfato y aclaramiento de creatinina cada 1-3 meses.

Coste del tratamiento

Para los diferentes tratamientos aprobados para la HCB en España el coste en euros de 12 meses de tratamiento, según el precio de venta al público, es 1.156 para lamivudina, 4.176 para tenofovir, 5.440 para entecavir, 5.543 para telbivudina, 5.592 para adefovir y 10.701 para PEGIFN. Te-

Tabla 2. Ajuste de dosis de AN según aclaramiento de creatinina.

| Aclaramiento creatinina (mL/m) | Dosis recomendada | |
|--------------------------------|---|--------------------------|
| LAMIVUDINA | | |
| = 50 | 100 mg diarios | |
| 30-49 | 100 mg primera dosis, luego 50 mg diarios | |
| 15-29 | 35 mg primera dosis, luego 25 mg diarios | |
| 5-14 | 35 mg primera dosis, luego 15 mg diarios | |
| < 5 | 35 mg primera dosis, luego 10 mg diarios | |
| ENTECAVIR | | |
| | Naive | Resistencia a Lamivudina |
| = 50 | 0,5 mg diarios | 1 mg diarios |
| 30-49 | 0,25 mg diarios | 0,5 mg diarios |
| 10-29 | 0,15 mg diarios | 0,3 mg diarios |
| < 10 o hemodiálisis* o DPCA | 0,05 mg diarios | 0,1 mg diarios |
| TELBIVUDINA | | |
| = 50 | 600 mg diarios | |
| 30-49 | 400 mg diarios | |
| < 30 | 200 mg diarios | |
| Hemodiálisis | 200 mg diarios tras diálisis | |

* Administrar tras hemodiálisis

niendo en cuenta que con los AN el tratamiento se prolonga más de 1 año habitualmente, el coste se hace similar o superior al de PEGIFN.

En un modelo de Markov para una cohorte de pacientes españoles HBeAg positivo y negativo de 46 años de edad en un horizonte de 30 años, el tratamiento con tenofovir tiene más eficacia y menor coste y además es coste-eficaz comparado con el resto de tratamientos para la HCB²⁶.

Duración del tratamiento

1. PEGIFN

La duración del tratamiento para pacientes HBeAg positivo y HBeAg negativo según los ensayos de registro es 48 semanas.

En el primer estudio en el que se compararon 3 dosis diferentes de PEGIFN con IFN alfa-2a en pacientes HBeAg positivo la duración del tratamiento fue 24 semanas. La tasa de seroconversión con la dosis de 180 µg fue similar a la obtenida en los ensayos de registro con 48 semanas²⁷.

En un estudio piloto en pacientes HBeAg negativo tratados con PEGIFN asociado o no a lamivudina durante 60 semanas, la respuesta sostenida a las 24 semanas definida como ADNvHB <20.000 copias/mL fue 69% y 38% tenían ADNvHB no detectable, cifras superiores a la del ensayo de registro²⁸.

Estos resultados indican que es necesario realizar estudios controlados que comparen la pauta habitual con pautas de duración más corta en HBeAg positivo y de duración más larga en HBeAg negativo. Puede contribuir a ello la predicción de la respuesta mediante la cuantificación de HBsAg durante el tratamiento.

2. Análogos de nucleós/tidos

2.1 Pacientes HBeAg positivo

En los estudios de lamivudina la respuesta sostenida tras la suspensión del tratamiento variaba entre 50 y 80%, dependiendo del tiempo que se mantenía el tratamiento tras la seroconversión y de que el ADNvHB fuera indetectable en el momento de la suspensión. Con los AN más potentes, la respuesta sostenida es 75% para entecavir (sin tratamiento de consolidación en todos los pacientes) y 80% para telbivudina (con al menos 6 meses de tratamiento de consolidación). No se disponen de resultados de tenofovir por el diseño del ensayo^{7, 29}.

Las recomendaciones actuales de las guías de práctica clínica es que el tratamiento se mantenga entre 24 y 48 semanas después de la seroconversión^{30, 31}. Es aconsejable que la carga viral no sea detectable en el momento de la suspensión.

2.2 Pacientes HBeAg negativo

El tratamiento se debe prolongar de forma indefinida o hasta la pérdida de HBsAg, ya que la suspensión origina recidiva de la replicación viral casi de forma invariable.

Esta recomendación ha sido retada por un estudio en el que a 33 pacientes tratados con adefovir dipivoxil se les suspendió el tratamiento tras 4-5 años de ADNvHB no detectable. A los 5 años de seguimiento 55% mantienen respuesta bioquímica y viral y la mitad de ellos, es decir 27% del total, han perdido HBsAg. La mayoría de las recidivas bioquímicas y virales se produjeron en los primeros 18 meses de la suspensión, pero una cuarta parte han tenido lugar en el tercer año de seguimiento; ninguna se siguió de descompensación hepática. Todos los factores que predijeron la pérdida de HBsAg fueron histológicos: bajo número de hepatocitos HBsAg positivo antes y/o al final del tratamiento y un descenso $\geq 2,5$ log en ADNvHB total y ADNccc hepáticos³². Es necesario comprobar estos resultados por otros investigadores, sobre todo en pacientes tratados con los nuevos AN más potentes que podrían inducir mayores respuestas.

Tratamiento combinado

El objetivo del tratamiento combinado es mejorar la eficacia consiguiendo un efecto sinérgico de los fármacos y minimizar el riesgo de desarrollo de resistencias. El paradigma es el tratamiento de la infección por VIH. Sin embargo, en ella los fármacos antivirales actúan en diferentes dianas, mientras que en la HCB todos los AN actúan inhibiendo la ADN polimerasa del VHB.

Existen 2 tipos posibles de combinaciones: PEGIFN con un AN y un nucleósido con un nucleótido.

1. PEGIFN con AN

En los ensayos de registro comparando PEGIFN y lamivudina en monoterapia con la combinación de ambos, tanto en pacientes HBeAg positivo como negativo, la combinación demostró un mayor descenso de la carga viral al final del tratamiento; pero no se tradujo en una mayor respuesta a las 24 semanas de la suspensión del tratamiento. Por el diseño de los estudios la lamivudina se suspendió tras un año de tratamiento, a diferencia de la práctica clínica habitual^{1, 2}. Sin embargo, en el estudio de seguimiento, los pacientes tratados con la combinación a los 3 años de la suspensión del tratamiento mostraban más a menudo de forma significativa ADNvHB <400 copias/mL (26% frente a 13%) y mayor pérdida de HBsAg, aunque no significativa (15% frente a 8%) que los pacientes tratados con PEGIFN en monoterapia¹². Un estudio piloto de pacientes HBeAg positivo y negativo tratados con interferón pegilado alfa-2b y adefovir muestra al final del tratamiento descensos marcados de ADNvHB sérico y de ADNccc hepático, que se correlacionan de forma significativa con niveles reducidos de HBsAg. Durante el tratamiento 53% perdieron HBeAg y 33% lograron la seroconversión; incluso 17% perdieron HBsAg y desarrollaron antiHBs. No se conocen resultados del seguimiento posterior³³. En un estudio de pacientes HBeAg positivo tratados con interferón pegilado alfa-2b durante 32 semanas combinado con lamivudina durante 52 semanas frente a lamivudina durante 52 semanas, la seroconversión al final del tratamiento fue 60% con tratamiento combinado y 28% con lamivudina; la respuesta sostenida fue similar a la de otros estudios³⁴.

La combinación de PEGIFN con AN potentes como tenofovir o entecavir que se mantendrían tras la suspensión de PEGIFN puede aumentar la respuesta en pacientes

HBeAg positivo. Se debe evitar la asociación PEGIFN con telbivudina por la aparición de neuropatía periférica.

2. Análogo de nucleósido con análogo de nucleótido

En un estudio los pacientes HBeAg positivo tratados con adefovir más lamivudina tenían al año de tratamiento niveles de ADNHB y tasas de seroconversión similares a los tratados con lamivudina. Las mutaciones a lamivudina fueron menores en el grupo de tratamiento combinado a los 2 años (15% frente a 43%)³⁵. Esta cifra es muy elevada, al disponer de AN con escaso riesgo de desarrollo de resistencias como tenofovir o entecavir. El resultado de este estudio sugiere reconsiderar la indicación de la asociación lamivudina y adefovir en pacientes con cirrosis descompensada.

Otro pequeño estudio en pacientes HBeAg positivo muestra a los 2 años de tratamiento mayor descenso de ADNHB en los tratados con adefovir más emtricitabina que en los tratados con adefovir. Sin embargo, la seroconversión fue ligeramente menor en el grupo de combinación³⁶. Al no disponer de un grupo tratado con emtricitabina se hace difícil atribuir la mayor supresión de la replicación viral a la asociación y no a la utilización de un AN más potente, la emtricitabina.

El tratamiento combinado aumenta el coste y los posibles efectos secundarios. Son necesarios estudios de combinación de AN potentes, con alta barrera genética a la resistencia y sin resistencias cruzadas como entecavir y tenofovir.

Propuesta de tratamiento de hepatitis crónica (Tabla 3)

1. Hepatitis crónica HBeAg positivo

1.1 Si ADNHB $\geq 2 \times 10^8$ UI/mL: Tenofovir o Entecavir. No se recomienda PEGIFN por la carga viral elevada que reduce la respuesta. Tenofovir es más barato y se dispone de resultados bien diseñados a 2 años. De entecavir se dispone de resultados a 6 años, con un diseño no idóneo a partir del segundo año.

1.2 Si ADNHB $< 2 \times 10^8$ UI/mL

a) ALT $> 5 \times$ VSN: PEGIFN, sobre todo si es genotipo A, por la alta probabilidad de respuesta, incluida pérdida de HBsAg.

b) ALT $< 5 \times$ VSN: PEGIFN (si joven y genotipo A), Tenofovir, Entecavir o Telbivudina. Si se utiliza Telbivudina hay que valorar la respuesta viral a las 24 semanas y si ADNHB es > 60 UI/mL cambiar o asociar Tenofovir.

Si el paciente presenta contraindicaciones o no acepta el tratamiento con PEGIFN utilizar AN.

2. Hepatitis crónica HBeAg negativo

2.1 Si ADNHB $\geq 2 \times 10^6$ UI/mL: Tenofovir o Entecavir. Tenofovir es más barato y de ambos se dispone de resultados a 2 años.

Tabla 3. Propuesta de tratamiento de HCB.

| | |
|--|-----------------------------|
| HEPATITIS CRONICA HBeAg positivo | |
| $\geq 9 \log_{10}$ copias/mL ($\approx \geq 2 \times 10^8$ UI/mL) | TDF / ETV |
| $< 9 \log_{10}$ copias/mL ($\approx < 2 \times 10^8$ UI/mL) | |
| ALT $> 5 \times$ VSN (Genotipo A) | PEGIFN |
| ALT $< 5 \times$ VSN | PEGIFN* / TDF / ETV / TBV** |
| HEPATITIS CRONICA HBeAg negativo | |
| $\geq 7 \log_{10}$ copias/mL ($\approx \geq 2 \times 10^6$ UI/mL) | TDF / ETV |
| $< 7 \log_{10}$ copias/mL ($\approx < 2 \times 10^6$ UI/mL) | TDF / ETV / TBV** / PEGIFN |

* Genotipo A

** Valorar respuesta virológica a las 24 semanas

2.2 Si ADN_{VHB} <2x10⁶ UI/mL: Tenofovir, Entecavir, Telbivudina o PEGIFN. Se recomienda PEGIFN en pacientes jóvenes, que no deseen tratamiento indefinido y sobre todo genotipo A, aunque se puede utilizar en genotipo D. Si se utiliza Telbivudina hay que valorar la respuesta viral a las 24 semanas y si ADN_{VHB} es >60 UI/mL cambiar o asociar Tenofovir.

BIBLIOGRAFÍA

- Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R 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;351:1206-17
- Lau GKK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Coombs G et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682-95
- Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001-10
- 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;354:1011-20
- Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007;357:2576-88
- Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008;359:2442-55
- Gish RG, Lok AS, Chang TT, de Man RA, Gadano A, Sollano J et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007;133:1437-44
- Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL et al. 2-year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009;136:486-95
- Heathcote EJ, Gane EJ, de Man RA, Chan S, Sievert W, Mauss S et al. Two year tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment and adefovir dipivoxil (ADV) switch data in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B (study 103), preliminary analysis (abstract). *Hepatology* 2008;48 (Suppl):A158
- Hsu CW, Chen YC, Liaw YF, Gane E, Manns M, Zeuzem S et al. Prolonged efficacy and safety of 3 years of continuous telbivudine treatment in pooled data from GLOBE and 015 studies in chronic hepatitis B (abstract). *J Hepatol* 2009;50 (Suppl 1):A911
- Guan R, Lai CL, Leung NWY, Lim SG, Lee CM, Ng KY et al. Efficacy and safety of 5 years lamivudine treatment of Chinese patients with chronic hepatitis B (abstract). *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16 (Suppl):A60
- Buster EHCJ, Flink HJ, Cakaloglu Y, Simon K, Trojan J, Tabak F et al. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon α -2b. *Gastroenterology* 2008;135:459-67
- Zeuzem S, Gane E, Liaw YF, Lim SG, DiBisceglie A, Buti M et al. Baseline characteristics and early on-treatment response predict the outcomes of 2 years telbivudine treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; Feb 5 (Epub ahead of print).
- Lok AS, Schiff ER, Tsai NC, Rustgi VK, Shiffman M, Martin P, et al. Entecavir is effective irrespective of baseline ALT and HBVDNA strata for histological and virological endpoints (abstract). *Gastroenterology* 2005;128 (Suppl):A742.
- ter Borg MJ, van Zonneveld M, Zeuzem S, Senturk H, Akarca US, Simon C et al. Patterns of viral decline during PEG-interferon alpha-2b therapy in HBeAg-positive chronic hepatitis B: relation to treatment response. *Hepatology* 2006;44:721-7
- Fried MW, Piratvisuth T, Lau GKK, Marcellin P, Chow WC, Cooksley G et al. HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alfa-2a for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008; 47:428-34
- Lau GKK, Marcellin P, Brunetto M, Piratvisuth T, Kapprell HP, Messinger D et al. On-treatment monitoring of HBsAg levels to predict response to peginterferon alfa-2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50 (Suppl 1):A917
- Marcellin P, Buti M, Krastev Z, Gurel S, Balabanska R, Dusheiko G et al. Two year tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment and adefovir dipivoxil (ADV) switch data in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B (study 102), preliminary analysis (abstract). *Hepatology* 2008;48 (Suppl):A146
- Marcellin P, Piratvisuth T, Brunetto M, Bonino F, Lau GKK, Farci P et al. Increasing rates of HBsAg clearance and seroconversion in patients with HBeAg-negative disease treated with peginterferon alfa-2a \pm lamivudine: results of 5-year post-treatment follow-up. *J Hepatol* 2009;50 (Suppl 1): A924
- Bonino F, Marcellin P, Lau GKK, Hadziyannis S, Jin R, Piratvisuth T et al. Predicting response to peginterferon α -2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut* 2007;56:699-705.
- Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, Lau GKK, Farci P, Yurdaydin C et al. Hepatitis B virus antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:1141-50.
- Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, Ripault MP, Castelnau C, Martinot-Peignoux M et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology* 2009;49:1151-7.
- Marcellin P, Lau GKK, Zeuzem S, Heathcote EJ, Pockros PJ, Reddy KR et al. Comparing the safety, tolerability and quality of life in patients with chronic hepatitis B vs chronic hepatitis C treated with peginterferon alpha-2a. *Liver Int* 2008;28:477-85.
- Brown CA, Smith F, Laessig KA. Creatine kinase (CK) elevations and muscle toxicities associated with chronic telbivudine (LDT) use in prospective clinical trials. *Hepatology* 2007; 46 (Suppl): A940.
- Uwai Y, Ida H, Tsuji Y, Katsura T, Inui K. Renal transport of adefovir, cidofovir and tenofovir by SLC22A family members (hOAT1, hOAT3, and hOCT2). *Pharm Res* 2007; 24:811-5.
- Buti M, Brosa M, Casado MA, Rueda M y Esteban R. Modeling the cost-effectiveness of different oral antiviral therapies in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; May 20 (Epub ahead of print).
- Cooksley WGE, Piratvisuth T, Lee SD, Mahachai V, Chao YC, Tanwandee T et al. Peginterferon α -2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003;10:298-305.
- Gish RG, Lau DTY, Schmid P, Perrillo R. A pilot study of extended duration peginterferon alfa-2a for patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2718-23.
- Poynard T, Chutaputti A, Hwang SG, Lim SG, Heathcote J,

- Kuan YY et al. Sustained off-treatment HBeAg response in telbivudine and lamivudine treated HBeAg-positive patients from the GLOBE study (abstract). *J Hepatol* 2007;46 (Suppl 1):S27
30. Lok ASF, McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-39.
 31. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-42.
 32. Hadziyannis S, Sevastianos V, Rapti I. Outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B (CHB) 5 years after discontinuation of long term adefovir dipivoxil (ADV) treatment. *J Hepatol* 2009;50 (Suppl 1):A18
 33. Wursthorn K, Lutgehetmann M, Dandri M, Volz T, Buggisch P, Zollner B et al. Peginterferon alpha-2b plus adefovir induce strong cccDNA decline and HBsAg reduction in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006;44:675-84
 34. Chan HLY, Leung NWY, Hui AY, Wong VWS, Liew CT, Chim AML et al. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon- α 2b and lamivudine with lamivudine alone. *Ann Intern Med* 2005;142:240-50.
 35. Sung JJY, Lai JY, Zeuzem S, Chow WC, Heathcote EJ, Perrillo R, et al. Lamivudine compared with lamivudine and adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2008;48:728-35.
 36. Hui CK, Zhang HY, Bowden S, Locarnini S, Luk JM, Leung KW et al. 96 weeks combination of adefovir dipivoxil plus emtricitabine vs. adefovir dipivoxil monotherapy in the treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2008;48:714-20.