

TEMA 5. DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LAS RESISTENCIAS DEL VHB DURANTE EL TRATAMIENTO ANTIVIRAL

E. Fraga-Rivas (*efragar@gmail.com*), **P. Barrera-Baena** (*pbarrerabaena@gmail.com*), **M. de la Mata-García** (*mdelamatagarcia@gmail.com*)

Unidad de Hepatología. Unidad Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Reina Sofía. Córdoba.

Introducción

El virus de la hepatitis B (VHB) infecta a entre 350 y 400 millones de personas en el mundo y es responsable de un millón de fallecimientos anuales por las enfermedades que produce: cirrosis, insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular (CHC)¹. Mediante pruebas serológicas es posible constatar que un tercio de la población mundial ha tenido o tiene infección por el VHB. Afortunadamente, el sistema inmune de los pacientes adultos infectados acaba con la infección aguda en la mayoría de las ocasiones, produciéndose la infección crónica en tan solo el 5% de los casos. La replicación viral activa, detectada por los niveles elevados de ADN_{VHB} en las muestras de sangre de los pacientes, se ha demostrado el factor de riesgo más importante para la progresión de la enfermedad hacia la cirrosis y el CHC^{2,3}. Los objetivos del control de la enfermedad producida por la infección VHB son evitar la progresión de la enfermedad, la aparición de cirrosis y sus descompensaciones, el desarrollo del CHC y la muerte relacionada con el VHB⁴. Para conseguir estos objetivos es necesario anular la replicación viral. Los fármacos antivirales recientemente aprobados para su uso en el tratamiento de la hepatitis B son tremendamente eficaces, pero solamente consiguen bloquear y negativizar la replicación viral, sin erradicar por completo la infección. Además, han de ser administrados por períodos prolongados de tiempo, probablemente durante muchos años. Estos hechos, junto a la alta capacidad de mutación del genoma del VHB, hacen que el riesgo de aparición de resistencias a estos tratamientos sea muy elevado y pueda anular los objetivos que se desean.

Razones para la aparición de resistencias

Son varios los factores que facilitan la aparición de resistencias del VHB a los tratamientos con antivirales orales:

1. El VHB tiene su genoma constituido por una doble cadena de ADN y se replica mediante un paso intermedio gracias al ARN^{1,5}. La replicación masiva del VHB cuando infecta

hepatocitos (llegan a producirse hasta 10^{12} viriones diarios) junto a la gran tendencia de su ADN polimerasa para generar mutaciones (una por cada 10^{-5} sustituciones/base/ciclo, lo que puede conducir a la aparición de 10^{10-11} mutaciones puntuales diarias en pacientes con replicación viral activa) sin detectar ni corregir sus propios errores, hace que este virus exista habitualmente como una mezcla de múltiples variantes genéticas (cuasiespecies) con capacidad diferente de replicación (fitness) y resistencia variable al sistema inmune de su hospedador. La administración de análogos de nucleósidos (AN) poco potentes que no logran anular por completo la replicación viral, facilitan que alguna de esas mutaciones acabe produciendo resistencias al fármaco administrado.

2. El VHB permanece en el hepatocito infectado en forma de ADN doble, enrollado y covalentemente cerrado, denominado ADNccc. Esta forma se “esconde” en el núcleo celular, donde no puede ser destruido por los AN. Ese ADNccc perpetúa la infección y sirve de molde a los viriones que se van formando.

3. Los AN sólo bloquean las fases citoplasmáticas de replicación viral, cuando a partir de la copia del ARN se van a sintetizar las dos cadenas de ADN de cada nuevo virión. Todos los AN actúan prácticamente en el mismo punto de la cadena de replicación viral, lo cual facilita la aparición de resistencias, muchas de ellas cruzadas entre diferentes medicamentos.

4. La “barrera genética” de cada AN es diferente, como veremos más adelante.

5. Otros factores que pueden influir en la aparición de resistencias son la administración concomitante a los portadores de un tratamiento inmunosupresor, la obesidad, los factores farmacogenómicos de cada individuo y el empleo previo de otros tratamientos con AN que puedan tener resistencias cruzadas⁶.

Nomenclatura relacionada con las resistencias

Tras varios años de confusión, se ha llegado a un consenso en la definición de diferentes hechos relacionados con el tratamiento del VHB y la generación de resistencias. Las más relevantes son⁶:

1) Fitness o capacidad de replicación viral

Es la capacidad de replicación del virus en un entorno definido. Depende tanto de la capacidad de replicación propia del virus mutado (en comparación con la variante salvaje no mutada del mismo virus) como del espacio de replicación o capacidad del entorno de albergar la infección (el número de hepatocitos no infectados y potencialmente susceptibles de infectarse en el caso del VHB).

2) Mutaciones compensatorias o secundarias

Son mutaciones que aparecen secundariamente a la primera mutación y permiten al virus recuperar el fitness y la capacidad funcional de su polimerasa.

3) Potencia antiviral

Se refiere a la capacidad de un AN para competir con el sustrato natural de nucleótidos que utiliza la ADN polimerasa. Su expresión práctica es el descenso rápido y completo de la replicación viral. Si se consigue negativizar por completo la replicación, no habrá ocasión de que aparezcan las mutaciones y no se producirán resistencias al tratamiento. Los fármacos con baja potencia antiviral no presionan de modo importante al virus para que aparezcan las mutaciones. Los de elevada potencia antiviral no permiten que haya resistencias al no permitir la replicación. Sin embargo, los AN de potencia intermedia no anulan la replicación y además presio-

nan al virus, creando las condiciones más idóneas para la aparición de resistencias.

4) Barrera genética

Es el número de mutaciones que tiene que acumular la polimerasa del virus para convertirse en resistente a un determinado AN. A mayor barrera genética, más difícil será que aparezcan las resistencias. En teoría, el AN ideal será aquél que tenga la mayor potencia antiviral (logrando una supresión de la replicación viral rápida, profunda y duradera) y la mayor barrera genética.

5) Fallo Primario del tratamiento

Es la incapacidad del AN para reducir el ADN VHB sérico en al menos un logaritmo decimal (en unidades internacionales: UI/ml) durante los primeros 3 ó 6 meses de tratamiento⁷. Cuando aparece, se debe relacionar con una baja potencia antiviral del fármaco o bien con factores farmacogenómicos del individuo. Este fallo de tratamiento exige un cambio del fármaco por falta de respuesta. En la [figura 1](#) se representan este concepto y otros relacionados.

6) Fallo Secundario del tratamiento

Es la elevación de la carga viral en al menos un logaritmo decimal a partir del valor más bajo o nadir alcanzado durante el tratamiento. Cuando aparece, se debe suponer la aparición de una mutación que ha provocado resistencia al fármaco⁷.

7) Resistencia Genotípica

Es la mutación de algún nucleótido que condiciona un cambio de aminoácidos en el gen de la polimerasa y provoca la resistencia viral al fármaco⁸. Como ya se ha comen-

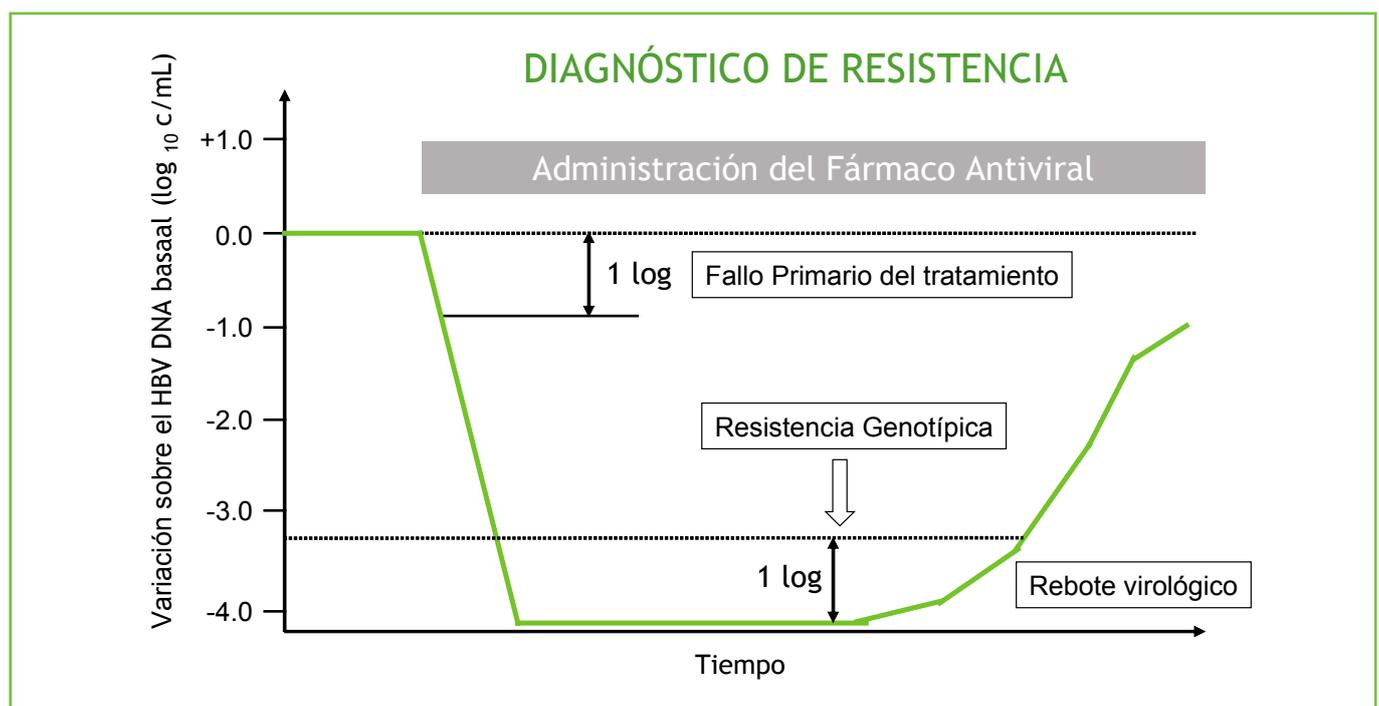


Figura 1

Fallos durante el tratamiento del VHB: Definiciones y momento de aparición. Tomado de Locarnini et al⁷.

tado, las mutaciones son primarias y secundarias o compensadoras. Las mutaciones no suelen estar presentes antes del tratamiento en pacientes no tratados previamente (naïve)⁹ y, cuando aparecen, pueden provocar resistencias cruzadas a otros antivirales de la misma familia del fármaco.

8) Resistencia Fenotípica

Se refiere a la menor susceptibilidad del virus al fármaco una vez producida la mutación y se detecta con un test in vitro. Determina los cambios de la concentración efectiva del fármaco que se requieren para inhibir el 50% (EC50 / IC50) de la cepa “salvaje” del VHB, con lo que nos podemos hacer idea de “cuánto” de resistente se ha convertido el virus mutado frente al fármaco que estábamos utilizando. Por consenso se asume que en los estudios in vitro si este valor está entre 2 y 9 no existe resistencia, si está entre 10 y 99 la resistencia es leve y si es mayor de 100 la resistencia es elevada. En estudios in vivo, un valor entre 2 y 9 puede suponer ya una resistencia clínicamente significativa⁸.

9) Reactivación viral o Breakthrough viral

Se define como el aumento de la carga viral (ADN-VHB) en más de un logaritmo decimal en unidades UI/ml por encima del nivel más bajo alcanzado con el tratamiento. Es la traducción clínica de la resistencia producida con la mutación. Esta comprobación del ascenso de la carga viral se debe hacer en dos o más determinaciones analíticas separadas por un mes (Figura 1). Este punto de corte se ha tomado por consenso, sin conocer cuál es el umbral de aumento de la carga viral que se asocia a deterioro de la enfermedad hepática.

10) Reactivación bioquímica o Breakthrough bioquímico

Es la elevación de la cifra de ALT sérica en un paciente que la tenía previamente normal durante el tratamiento antiviral. En ocasiones la elevación es muy llamativa y se denomina exacerbación cuando rebasa en más de 5 veces el límite superior de la normalidad. Ocurre como consecuencia de la reactivación viral y aparece de semanas a años después. Esto hace que el seguimiento de un tratamiento antiviral mediante las enzimas hepáticas no sea efectivo, pues detectaremos la resistencia viral mucho tiempo después de haberse producido y será mucho más difícil rebajar entonces la carga viral con otro tratamiento por haber alcanzado la carga viral cifras muy elevadas.

11) Nomenclatura de las mutaciones

Como se desprende de lo comentado hasta ahora, en el tratamiento antiviral es necesario conocer con precisión si ha aparecido una mutación y cuál es de las que provocan resistencia al fármaco que estamos utilizando. Las mutaciones conocidas aparecen en la región de la transcriptasa reversa (rt) de la ADN polimerasa. Hace años se denominaba cada mutación con el número de orden del aminoácido en la cadena completa de la ADN polimerasa. Sin embargo, la longitud del péptido de la ADN polimerasa puede ser diferente según el genotipo del VHB, con lo que la misma mutación podía ser denominada de forma diferente en dos laboratorios distintos. Durante mucho tiempo las primeras mutaciones conocidas, aparecidas durante el tratamiento con lamivudina, se agrupaban bajo el concepto YMDD que agrupaba varios

cambios de aminoácidos en el dominio C de la ADN polimerasa. En 2001 se estableció el consenso para la nomenclatura de las mutaciones¹⁰. Se restringió la numeración de los aminoácidos a los que formaban parte de la región de la transcriptasa reversa, con lo que se eliminaba la variabilidad entre genotipos. La nomenclatura de la mutación sigue el esquema “rtM204V” en donde se especifica que se está hablando de la transcriptasa reversa (rt), la posición del aminoácido mutado en la secuencia de la transcriptasa reversa (204), el aminoácido original en la cepa salvaje del virus (M-Metionina) y, finalmente, el aminoácido surgido tras la mutación (V-Valina). En la figura 2 se presenta la estructura de la polimerasa, el fragmento correspondiente a la rt, los dominios donde acontecen las mutaciones y las mutaciones más importantes que afectan a la sensibilidad y a la resistencia a los AO¹¹. Las mutaciones que en la actualidad se conocen como asociadas a la aparición de resistencias son detectadas con pruebas de laboratorio comerciales, de entre las que destacan el test de INO-Lippa y la secuenciación directa.

Resistencia a los diferentes antivirales

A partir de los ensayos de registro de los diferentes antivirales hemos conocido que la posibilidad de aparición de resistencias es diferente para cada uno de los fármacos. Los datos de los que disponemos son solo aproximados a la realidad, pues no pertenecen a ensayos que enfrenten uno a uno a los AN como para saber con exactitud las diferencias. No todos siguen la misma metodología ni utilizan las mismas pruebas de laboratorio para medir las cargas virales o las mutaciones y ni siquiera las poblaciones en estudio de las que derivan estos datos son similares en sus características. Los resultados de estos estudios, en cuanto a la generación de resistencias en el tiempo, se suelen expresar en figuras con porcentajes acumulados anuales de resistencia al fármaco, lo que facilita comprender el riesgo de que con el paso del tiempo el fármaco no sea útil para controlar la replicación viral. En general, las tasas de resistencia son mayores para los L-nucleósidos (lamivudina y telbivudina) y menores para los nucleótidos (adefovir y tenofovir) y los nucleósidos ciclopentanos (entecavir)⁶. De momento no se ha descrito la aparición de resistencias al tratamiento con Interferón, por lo que sólo hablaremos de las resistencias a los AN. En la figura 3 se muestran las resistencias acumuladas para cada uno de los diferentes antivirales. A continuación se revisarán las resistencias para cada uno de los AN aprobados en la actualidad.

1. Lamivudina

La Lamivudina (LAM) o 3-tiocitidina es un análogo de L-nucleósido que interfiere la actividad de la DNA polimerasa al terminar la cadena. Fue el primero de los AN aprobados para el tratamiento de pacientes con hepatitis crónica por VHB y a la dosis de 100 mg y durante un año de tratamiento logra reducir la carga viral en pacientes HBeAg positivo y HBeAg negativo en 5,5 log₁₀ copias/ml y 4,7 log₁₀ copias/ml respectivamente. La mutación que provoca la resistencia a LAM es la rtM204V/I (metionina es sustituida por valina o por isoleucina). Este cambio molecular provoca grandes dificultades para la unión de la LAM a la polimerasa y hace que la susceptibilidad de la polimerasa al fármaco descienda más de 1000 veces, algo que no es posible superar con aumentos de la dosis del medicamento. Esta mutación aparece durante el primer año en el 11%-24% de pacientes HBeAg positivo y en el 6%-18% de los HBeAg negativo¹². A los 5 años la mutación

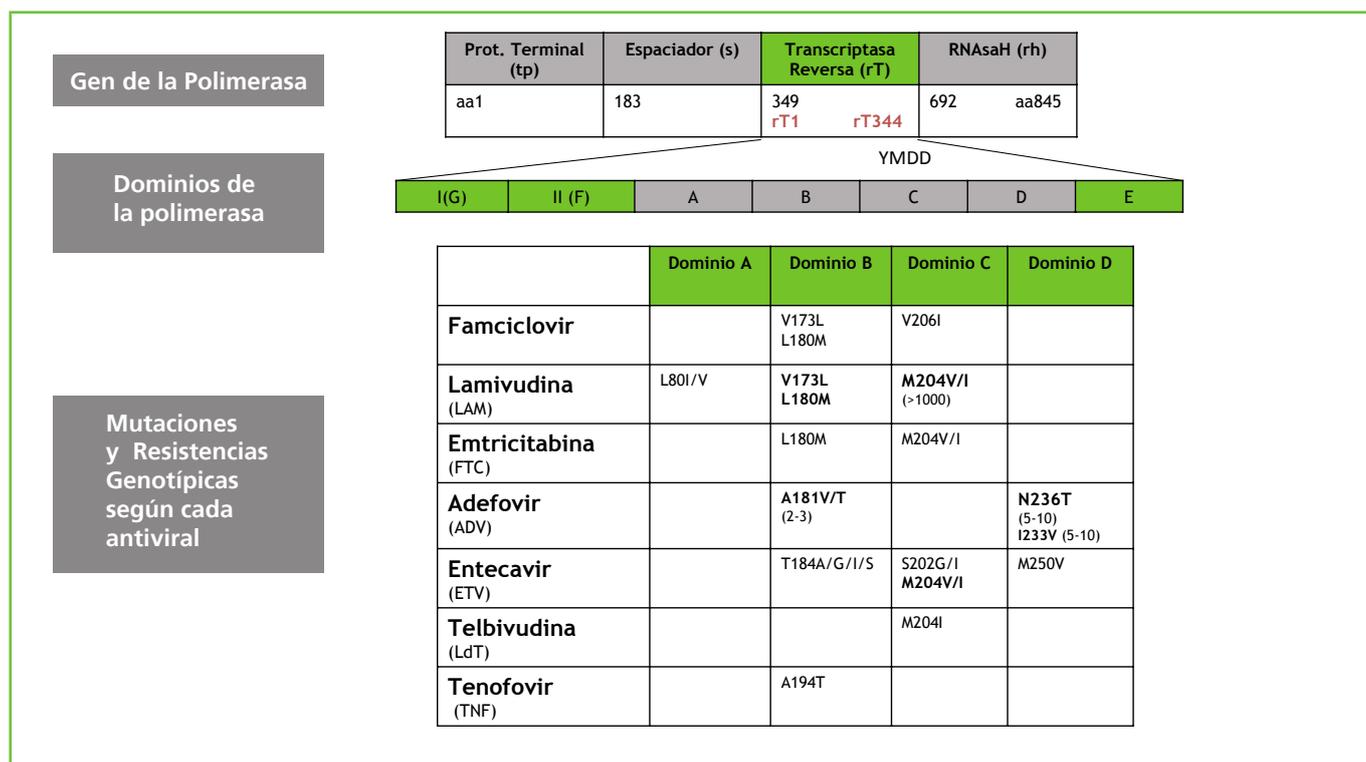


Figura 2

Representación esquemática de la polimerasa del VHB, los fármacos antivirales y las mutaciones que generan resistencia a los antivirales orales. En negrita aparecen las mutaciones más importantes y entre paréntesis el factor multiplicador de resistencia al fármaco que provoca cada mutación. Tomado de Zoulim et al¹⁰.

está ya presente en más del 70% de los casos (Figura 3), haciendo inservible al medicamento. Inicialmente la cepa viral mutada tiene menor fitness replicativo y puede mantenerse aún durante un tiempo el efecto antiviral. Con el tiempo aparecerán las mutaciones compensadoras que harán perder la potencia del fármaco. Las mutaciones compensadoras más habituales en estos casos son rt180M, rtV173L y rL80I. Otra de las mutaciones primarias que puede aparecer en los tratamientos con LAM es la rtA181T/S. Esta mutación provoca resistencia cruzada con el Adefovir y es de las pocas resistencias cruzadas entre nucleósidos y nucleótidos.

2. Telbivudina

Es el otro L-nucleósido comercializado. Su potencia antiviral es muy elevada y la tasa de resistencias al primer año es baja: 5% para los tratamientos de pacientes HBeAg positivo y 2% para los HBeAg negativo. Estas tasas tan bajas aumentan en el segundo año a 22% y 11% respectivamente¹³. En el estudio de registro de este fármaco se establecieron algunos factores de riesgo para la aparición de resistencia tanto a LAM como a telbivudina: una carga viral elevada previa al tratamiento, la presencia de carga viral positiva a los 6 meses de tratamiento y la prolongada duración del tratamiento¹². Probablemente estos factores son también aplicables al resto de los AN. La estructura química de la LAM es muy semejante a la Telbivudina, por lo que las resistencias cruzadas son habituales entre estos dos fármacos. La mutación que provoca resistencia a la telbivudina es la rM204I¹⁴. Al ser ésta una de las mutaciones primarias de LAM, la telbivudina no debe indicarse como tratamiento de rescate en pacientes resistentes a LAM, por la existencia de resistencias cruzadas entre ambos fármacos.

3. Adefovir dipivoxil

Forma con el tenofovir el grupo de los fosfonatos acíclicos. Se caracterizan por tener un grupo fosfonato que no puede ser fijado por las esterases del hospedador y que tiene tal semejanza estructural y versatilidad física con el sustrato natural de la polimerasa que provoca uniones con ésta mucho más sólidas, lo que ocasiona que la tasa de resistencias sea mucho menor con este fármaco⁶. Las mutaciones primarias que se asocian con adefovir (ADV) están situadas en los dominios B y D de la polimerasa (Figura 2). Las dos mutaciones más conocidas son la rN236T (sustitución de asparagina por treonina) y la rtA181T. Provocan una resistencia fenotípica en torno a 2-9 veces. En teoría este problema podría ser solucionado en parte con un aumento de la dosis del fármaco, pero dosis más elevadas de ADV podrían tener un efecto nocivo sobre la función renal por lo que no siempre es posible realizarlo. La segunda de las mutaciones (rtA181T/S) es una mutación primaria de la LAM que, como se ha comentado, puede provocar resistencia cruzada entre ambos fármacos. El ADV utilizado a largo plazo en pacientes HBeAg negativo ha mostrado unas tasas de resistencia del 3% a los 2 años y de "sólo" 29% a los 5 años¹⁵. Curiosamente en estos estudios, la reactivación bioquímica sólo ocurrió en la mitad de los casos de resistencia viral; probablemente esto sea el reflejo de que el grado de resistencia genotípica en estos casos es leve. Otra de las conclusiones de este estudio a largo plazo de ADV fue que la carga viral presente al año de tratamiento es un factor pronóstico para la aparición de resistencias a los 4 años: si al año la carga viral es todavía >1000 copias/ml, en la mitad de los casos aparecerán resistencias a los 4 años, mientras que si es <1000 copias/ml, sólo aparecerán en el 6% de las ocasiones¹⁵.

4. Tenofovir

Hasta el momento actual se han comunicado resultados de seguimiento de pacientes tratados con Tenofovir durante 2 años. De momento no se ha descrito resistencias genotípicas a este fármaco¹⁶. En los escasísimos casos en los que no hay respuesta a este fármaco, parece atribuirse más a mala adhesión del paciente al tratamiento que a la aparición de resistencias propiamente dicha. Otras ventajas de tenofovir son la elevada potencia y el hecho de que no se hayan descrito fallos primarios de tratamiento, al contrario que con ADV.

5. Entecavir

El entecavir (ETV) es una ciclopentil guanósina que inhibe la síntesis del ADN viral en tres fases sucesivas de la replicación viral: el cebado del ADN, la síntesis de la cadena negativa y la síntesis de la cadena positiva del ADN VHB. A la potencia de este fármaco se suma su elevada barrera genética, lo que lo hace distinguirse de los restantes nucleósidos. El ETV necesita que aparezcan tres mutaciones para que el VHB se haga resistente. La primera y fundamental es la mutación que comparte con la LAM: rtM204V/I. La segunda es rtL180M. A estas dos mutaciones "necesarias" que confieren una resistencia genotípica en torno a 8 veces se debe añadir una de las siguientes combinaciones: rtI169T + rtM250V ó rtT184G + rtS202I para que el nivel de resistencia haga inservible al fármaco¹⁷. La tasa de resistencias al año con ETV en los pacientes naïve es menor del 1% y llega sólo hasta el 1,2% a los 5 años. Si por el contrario el tratamiento se aplica a pacientes resistentes a LAM y debido a las resistencias cruzadas, el nivel de resistencia alcanza el 51% de los casos a los 5 años¹⁸. Este motivo hace que el tratamiento con ETV

no sea la opción más recomendable para los pacientes en los que se haya demostrado la resistencia genética a LAM.

Monitorización del tratamiento para detectar la resistencia

El tratamiento de la infección crónica por VHB supone la aplicación de tratamientos a largo plazo que bloquean, sin poder eliminar, la infección viral. El riesgo, acumulativo en el tiempo, de desarrollo de resistencias obliga a la realización de múltiples revisiones a los pacientes para valorar tanto el éxito del tratamiento como la posible aparición de resistencias. La resistencia genotípica derivada de la mutación viral puede anteceder en varios meses a la reactivación viral y ésta antecede también en varios meses a la reactivación bioquímica¹⁹. Si el seguimiento clínico periódico de los pacientes lo hiciésemos sólo con la determinación de enzimas hepáticas (una prueba poco sensible y poco específica en este contexto), sospecharíamos la mutación meses o años después de que esta se hubiese producido; probablemente cuando las cargas virales han vuelto a hacerse muy elevadas y más difíciles de revertir con el cambio de antiviral. Por tanto, el seguimiento de estos enfermos debe hacerse con determinaciones periódicas del ADN VHB mediante una técnica muy sensible que detecte pequeñas variaciones y que pueda ponernos en guardia rápidamente de la posible existencia de mutaciones. Cuando detectemos la aparición del fallo secundario del tratamiento se deberá solicitar la confirmación de la resistencia genotípica. Este último test no está aceptado en el momento actual como prueba de primera línea para el seguimiento de los pacientes debido a su alto coste, a la ausencia de estandarización del método y al hecho de que sólo detecta la existencia de mutaciones previamente conocidas⁶. Como se

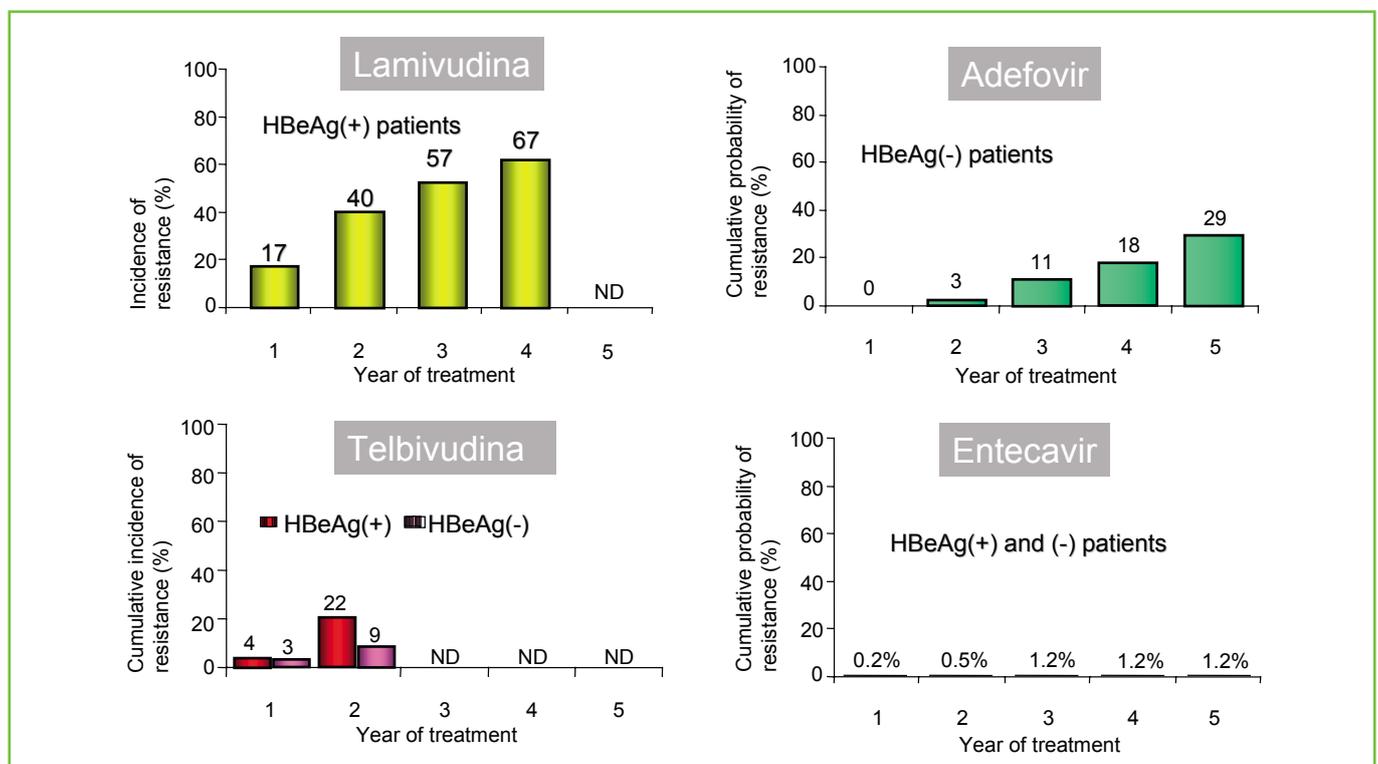


Figura 3

Incidenia de aparición de resistencias para los diferentes antivirales en función del tiempo. Hasta el momento actual no se han detectado resistencias al tratamiento con Tenofovir, al menos en los dos primeros años de tratamiento.

ha dicho, el seguimiento de la carga viral en un paciente que recibe tratamiento con AN, debe ser realizada con un test altamente sensible, que detecte pequeñas variaciones. Hoy por hoy, el test comercial que cumple estos requisitos es la PCR ("polymerase chain reaction" o reacción en cadena de la polimerasa) en tiempo real, que sirve para todos los genotipos del VHB y con un rango de valores que va desde las 10 UI/ml hasta varios millones. La elevación de la carga viral sugiere bien la aparición de una mutación o bien la falta de cumplimiento del tratamiento por parte del paciente. Se debe repetir la prueba en un mes para confirmar el resultado, salvo que la elevación de la carga viral sea concomitante con el rebrote enzimático en un paciente cumplidor⁶. No existe consenso en la periodicidad con la que se deben pedir los estudios de carga viral a lo largo del tratamiento. En las guías clínicas se recomienda realizar el seguimiento de un tratamiento antiviral mediante el mismo test en todas las determinaciones del mismo paciente, con la determinación de la carga viral cada 3-6 meses durante el tratamiento y la comprobación periódica del cumplimiento del tratamiento por el paciente^{4, 20}. Probablemente, si se utilizan antivirales de segunda generación (entecavir o tenofovir) y se ha logrado negativizar la carga viral, sea suficiente con revisiones semestrales, ya que la posibilidad de aparición de resistencias en este caso es muy baja. Los test para detectar resistencias no tienen demasiado sentido en pacientes nunca tratados (naïve) por la baja posibilidad de que existan resistencias basales que anulen la eficacia del fármaco que se va a utilizar. Sí debe realizarse siempre este test antes de comenzar el tratamiento en un paciente que ya ha recibido un tratamiento antiviral previo, por el problema ya comentado de las resistencias cruzadas entre los AN.

Consecuencias de la aparición de resistencias

La aparición de resistencia genotípica al tratamiento antiviral y la elevación de la carga viral son factores de mal pronóstico para el paciente. La carga viral elevada se ha demostrado el factor de riesgo más relevante tanto para el desarrollo de cirrosis como de CHC^{21, 22}. En el ensayo clínico seminal que demostró la utilidad de los antivirales orales en la hepatitis B crónica, el tratamiento exitoso con Lamivudina redujo a la mitad la posibilidad de mala evolución de la enfermedad hepática. Los pacientes con resistencia a LAM perdían buena parte de esos beneficios²³. La aparición de resistencia al fármaco y la elevación de la carga viral tiene efectos deletéreos sobre el propio paciente: progresión bioquímica con elevaciones enzimáticas, que pueden llegar a exacerbaciones graves; menor tasa de seroconversión en los casos HBeAg positivo; progresión histológica del daño hepático; aparición de descompensaciones hepáticas en pacientes cirróticos e incluso fallecimientos relacionados con el deterioro hepático. En pacientes trasplantados por infección por VHB, la resistencia al tratamiento antiviral puede llegar a suponer la pérdida del injerto hepático. Las consecuencias de esta resistencia alcanzan incluso más allá del propio individuo infectado, llegando a constituir un problema de salud de mayor calado. La aparición de cambios en la antigenicidad del HBsAg (la región de la polimerasa se solapa en parte con la región S del genoma del VHB) podrían provocar la aparición de VHB mutados que infectarían a personas correctamente vacunadas frente a este virus y la transmisión a otras personas de esa cepa de VHB resistente a fármacos propiciaría mayor dificultad para el tratamiento de los nuevos infectados²⁴. Las graves consecuencias de la aparición de una resistencia debe-

rían ser tenidas en cuenta a la hora de iniciar un tratamiento. Una decisión poco acertada supondrá dificultades futuras a la hora de disponer de alternativas de tratamiento. Los ejemplos mencionados en el apartado previo en los que se comprueba que el perfil de resistencias a entecavir y telbivudina es radicalmente diferente según se empleen en un paciente naïve o uno resistente a lamivudina sirven de advertencia de este hecho.

Prevención y tratamiento de las resistencias

Medidas Generales

Antes de iniciar un tratamiento antiviral en un paciente con hepatitis crónica B se deberían tener en cuenta una serie de consideraciones:

1. No se va a eliminar la infección. Solo controlaremos la replicación, lo que habitualmente sólo será posible mientras se administren los fármacos.
2. Es previsible que el tratamiento sea muy prolongado con lo que aumenta el riesgo de resistencias.
3. No se debe iniciar un tratamiento si no está estrictamente indicado. No tiene sentido iniciarlo en portadores inactivos del VHB o en pacientes con analítica e histología casi normales.
4. A la hora de elegir un fármaco, el de perfil ideal será aquél con mayor potencia antiviral y mayor barrera genética o menor posibilidad de generación de resistencia. Una supresión viral temprana, profunda y duradera es la mejor garantía para evitar las resistencias. En la recientemente publicada guía europea de manejo del VHB, las opciones de tratamiento con AN que cumplen estos requisitos se limitan prácticamente a entecavir y tenofovir⁴.
5. El empleo secuencial de AN en monoterapia conduce a la aparición de resistencias a múltiples fármacos, muchas de ellas cruzadas, por lo que ante la aparición de una resistencia se debe contemplar mejor el tratamiento combinado que la monoterapia secuencial.
6. Si el antiviral elegido no logra reducir rápida y eficazmente la carga viral, la replicación residual del VHB es un caldo de cultivo para la aparición de resistencias. Debería tenerse una estrategia decidida antes del tratamiento con la que sepamos qué vamos a hacer si no hay respuesta antiviral óptima o si aparecen resistencias. A este respecto se ha publicado recientemente un mapa de caminos o "roadmap" en el que se estructura en forma de algoritmos la actitud a tomar cuando la respuesta viral no es la adecuada o cuando se sospecha la aparición de resistencia antiviral²⁵.
7. No se debe olvidar que uno de los factores fundamentales de fallo del tratamiento es el mal cumplimiento por parte del paciente. Las explicaciones antes del tratamiento y durante las revisiones del mismo deben tener como parte importante la insistencia en la importancia de seguir el tratamiento a diario, sin olvidar ninguna dosis y asistiendo a los controles regulares.

Medidas específicas

Cuando se han seguido las recomendaciones previas y no obstante se produce la resistencia, deberemos considerar el cambio del fármaco o la adición de un segundo fármaco para lograr de nuevo el control de la replicación viral. Tal y como se menciona en la guía más reciente (EASL) la recomendación general es añadir un segundo fármaco para evitar las resistencias secuenciales⁴. La elección del tratamiento de rescate se debe fundamentar en el perfil de resistencias cruzadas a fármacos según las mutaciones presentes, la potencia de los otros fármacos disponibles contra esas mutaciones y la presencia de situaciones particulares del paciente, como la existencia de embarazo, insuficiencia renal, confección por el VIH, etc⁶. En la **tabla 1** se muestran las recomendaciones de las dos guías más aceptadas en occidente para el manejo de las resistencias. No todas las recomendaciones están basadas en estudios randomizados y controlados; algunas de ellas se basan en estudios piloto, recomendaciones de expertos y otras solamente en la suposición teórica de que la combinación de antivirales de las diferentes familias logrará vencer la resistencia.

Resistencia a Lamivudina

Aunque en la guía de la AASLD se puede optar entre añadir un nucleótido o cambiar a otro nucleósido, la guía europea de la EASL (**Tabla 1**) se decanta por la adición del nucleótido más potente (tenofovir) para evitar la generación de resistencias a entecavir en pacientes resistentes a lamivudina, que puede alcanzar el 51% a los 5 años. En los pacientes HBeAg positivo se ha ensayado la adición de adefovir²⁶, cambio a entecavir²⁷ o cambio a tenofovir²⁸. Un ADN VHB no detectable se logró en el 35%, 21% y 91% de los casos y las resistencias fueron del 0%, 15% y 0% respectivamente, a los 2 años de tratamiento. El tenofovir parece la mejor opción, aunque el estudio que lo sustenta es un estudio multicéntrico

retrospectivo con monoterapia sucesiva y con poco más de 100 pacientes. En teoría la adición de lamivudina y tenofovir debería asegurar la misma potencia antiviral con una barrera genética mayor, pero esto no ha sido comprobado de forma prospectiva. En los pacientes HBeAg negativo se ha ensayado el cambio a adefovir versus la adición de adefovir a la lamivudina. En un primer trabajo, comunicado en forma de abstract, la respuesta viral se lograba en porcentajes parecidos en ambos grupos (66% y 64%), pero el desarrollo de resistencias a adefovir ocurría en el 16% y 0% respectivamente²⁹. Un segundo estudio con diseño parecido (cambio a adefovir versus adición de lamivudina y adefovir en pacientes resistentes a lamivudina) lograba negativizar el ADN VHB y normalizar la ALT en el 71% y 90% de los casos respectivamente, diferencias no significativas. Sin embargo, aparecían resistencias a adefovir en el 21% de los pacientes cambiados a monoterapia con adefovir sin que apareciesen casos de resistencia a largo plazo (de 15 a 18 meses) en los pacientes con el tratamiento combinado³⁰. Parece claro que, si vamos utilizar adefovir, deberemos hacerlo manteniendo el tratamiento con lamivudina. No hay series de pacientes en las que se emplee entecavir o tenofovir como rescate de los pacientes con resistencia a lamivudina, por lo que esta recomendación es teórica y no se apoya en evidencias sólidas.

Resistencia a Adefovir

De nuevo no hay series ni ensayos en los que se comparen las opciones de tratamiento para los pacientes con resistencia a adefovir. El enfoque de tratamiento deberá hacerse dependiendo de la mutación por la que el VHB se ha hecho resistente. Si la mutación es la rtN236T, se recomienda cambiar o añadir (de nuevo añadir sea probablemente lo más razonable) entecavir, cambiar a tenofovir más un nucleósido o utilizar la combinación de tenofovir con emtricitabina, que se supone una buena alternativa por lo que conocemos de su uso en el tratamiento de los pacientes infectados por el virus

Tabla 1

Fármaco	Mutaciones asociadas	AASLD 2007	EASL 2009
Lamivudina	rtM204V/I; rtA181V/T	Añadir Adefovir o Tenofovir. Cambiar a Truvada o cambiar a ETV (#)	Añadir Tenofovir (*)
Telbivudina	rtM204I	Añadir Adefovir o Tenofovir Cambiar a Truvada o cambiar a ETV (#)	Añadir Tenofovir (*)
Adefovir	rtA181V/T; rtN236T	Añadir Lamivudina Cambiar a Truvada Cambiar o añadir Entecavir	rtN236T: Tenofovir + Nucleósido o Truvada rtA181V/T: Tenofovir + Entecavir o Truvada
Entecavir	rtL180M + rtM204V, rtI169T, rtM250V, rtI184G, rtS202I	Cambiar o añadir Adefovir o Tenofovir	Añadir Tenofovir
Tenofovir	No conocidas hasta ahora		¿?. Estudio genotípico detallado. Añadir un nucleósido o Emtricitabina

Elección del tratamiento ante la aparición de resistencias a los diferentes antivirales según las dos principales guías clínicas publicadas. AASLD – Asociación Americana para el estudio de las enfermedades hepáticas²⁰. EASL – Asociación Europea para el estudio del hígado⁴. ETV – Entecavir. () O añadir Adefovir si no se dispone de Tenofovir. Truvada® es la combinación de Tenofovir + Emtricitabina. (#) La resistencia previa a Lamivudina o a Telbivudina predispone a la resistencia a ETV. La seguridad de la combinación de Entecavir y Tenofovir o la de Telbivudina y Tenofovir no se conoce todavía.*

de la inmunodeficiencia humana (VIH), pero del que desconocemos su efecto en los pacientes infectados por el VHB. Si la mutación presente es la rtA181T, la lamivudina no debe utilizarse pues esta mutación tiene también resistencia cruzada con ella. Deberá entonces cambiarse o combinarse el tratamiento con entecavir, cambiar a tenofovir más entecavir o de nuevo a tenofovir más emtricitabina.

Resistencia a Entecavir

Al tener una barrera genética tan elevada y desarrollar resistencias en menos del 1,5% de los pacientes a los 5 años de tratamiento, no hay estudios que recojan una serie grande de pacientes con resistencias a este fármaco³¹. La recomendación teórica es el cambio o adición de adefovir o tenofovir.

Resistencia a Telbivudina

No hay datos sobre qué hacer ante las resistencias a telbivudina, si bien la actitud debería ser similar a la resistencia a lamivudina, ya que ambos fármacos tienen resistencia cruzada.

Resistencia a Tenofovir

Hasta el momento actual no hay mutaciones descritas durante el tratamiento con este fármaco. El manejo de la resistencia se sitúa de nuevo en el plano teórico, recomendándose añadir un nucleósido o cambiar a tenofovir más emtricitabina.

Resistencia a múltiples AN

Si difícil es decidir la combinación de fármacos cuando aparecen resistencias a sólo un AN, más difícil y menos datos científicos existen para modificar el tratamiento ante la existencia de cepas virales con múltiples resistencias. Hay escasos trabajos que revisan series cortas de casos y que se limitan a describir el problema terapéutico que supondrían estas situaciones, más que a dar soluciones sobre su manejo³².

BIBLIOGRAFÍA

- Dienstag, JL. Hepatitis B virus infection. *New Engl J Med* 2008;359(14):1486-1500.
- Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*. 2006 Mar;130(3):678-86.
- Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN et al. REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006 Jan 4;295(1):65-73.
- European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-242.
- Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection. Natural history and clinical consequences. *N Engl J Med*. 2004 Mar 11;350(11):1118-29.
- Ghany MG, Doo EC. Antiviral resistance and hepatitis B therapy. *Hepatology*. 2009 May;49(5 Suppl):S174-84.
- Locarnini S, Hatzakis A, Heathcote J, Keeffe EB, Liang TJ, Mutimer D et al. Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther*. 2004 Oct;9(5):679-93.
- Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghany MG, Pawlotsky JM et al. Hepatitis B Virus Drug Resistance Working Group. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology*. 2007 Jul;46(1):254-65.
- Carrouée-Durantel S, Durantel D, Werle-Lapostolle B, Pichoud C, Naesens L, Neyts J et al. Suboptimal response to adefovir dipivoxil therapy for chronic hepatitis B in nucleoside-naïve patients is not due to pre-existing drug-resistant mutants. *Antivir Ther*. 2008;13(3):381-8.
- Stuyver LJ, Locarnini SA, Lok A, Richman DD, Carman WF, Dienstag JL et al. Nomenclature for antiviral-resistant human hepatitis B virus mutations in the polymerase region. *Hepatology*. 2001 Mar;33(3):751-7.
- Zoulim F. Mechanism of viral persistence and resistance to nucleoside and nucleotide analogs in chronic hepatitis B virus infection. *Antiviral Res*. 2004 Oct;64(1):1-15.
- Chang TT, Lai CL, Chien RN, Guan R, Lim SG, Lee CM et al. Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Nov;19(11):1276-82.
- Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y et al. Globe Study Group. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2007 Dec 20;357(25):2576-88.
- Seifer M, Patty A, Serra I, Li B, Standring DN. Telbivudine, a nucleoside analog inhibitor of HBV polymerase, has a different in vitro cross-resistance profile than the nucleotide analog inhibitors adefovir and tenofovir. *Antiviral Res*. 2009 Feb;81(2):147-55.
- Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology*. 2006 Dec;131(6):1743-51.
- Marcellin P, Buti M, Krastev Z, Gurel S, Balabanska RI, 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. *Hepatology* 2008;48:370A.
- Baldick CJ, Tenney DJ, Mazzucco CE, Eggers BJ, Rose RE, Pokornowski KA et al. Comprehensive evaluation of hepatitis B virus reverse transcriptase substitutions associated with entecavir resistance. *Hepatology*. 2008 May;47(5):1473-82.
- Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J, Wichroski MJ, Xu D, Yang J, Wilber RB, Colonno RJ. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology*. 2009 May;49(5):1503-14.
- Nafa S, Ahmed S, Tavan D, Pichoud C, Berby F, Stuyver L, Johnson M, Merle P, Abidi H, Trépo C, Zoulim F. Early detection of viral resistance by determination of hepatitis B virus polymerase mutations in patients treated by lamivudine for chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2000 Nov;32(5):1078-88.
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B (AASLD Practice Guidelines). *Hepatology*. 2007 Feb;45(2):507-39. Erratum in: *Hepatology*. 2007 Jun;45(6):1347.
- Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/

- Cancer-In HBV (the REVEAL-HBV) Study Group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*. 2006 Mar;130(3):678-86.
22. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN et al. REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006 Jan 4;295(1):65-73.
 23. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351(15):1521-31.
 24. Fung SK, Lok AS. Management of hepatitis B patients with antiviral resistance. *Antivir Ther*. 2004 Dec;9(6):1013-26.
 25. Keeffe EB, Zeuzem S, Koff RS, Dieterich DT, Esteban-Mur R, Gane EJ et al. Report of an international workshop: Roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Aug;5(8):890-7.
 26. Peters MG, Hann HW, Martin P, Heathcote EJ, Buggisch P, Rubin R et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with Lamivudine - resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2004 Jan;126(1):91-101.
 27. Sherman M, Yurdaydin C, Simsek H, Silva M, Liaw YF, Rustgi VK, Sette H, Tsai N, Tenney DJ, Vaughan J, Kreter B, Hindes R; AI463026 Benefits of Entecavir for Hepatitis B Liver Disease (BE-HoLD) Study Group. Entecavir therapy for lamivudine-refractory chronic hepatitis B: improved virologic, biochemical, and serology outcomes through 96 weeks. *Hepatology*. 2008 Jul;48(1):99-108.
 28. Van Bommel F, De Man RA, Erhardt A, Huppe D, Stein K, Buggisch P et al. First multicenter evaluation of the efficacy of Tenofovir in nucleoside analog experienced patients with HBV mono-infection. *Hepatology* 2007;46:270A.
 29. Lampertico P, Marzano A, Levrero M, Santantonio T, DiMarco V, Brunetto M et al. Adefovir and Lamivudine therapy is superior to Adefovir monotherapy for lamivudine resistant patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006;44:693A.
 30. Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, Hadziyannis SJ. Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007 Feb;45(2):307-13.
 31. Leemans WF, Niesters HG, van der Eijk AA, Jansen HL, Schalm SW, de Man RA. Selection of an entecavir resistant mutant despite prolonged hepatitis B virus DNA suppression, in a chronic hepatitis B patient with preexistent lamivudine resistance: successful rescue therapy with Tenofovir. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:773-777.
 32. Yim HJ, Hussain M, Liu Y, Wong SN, Fung SK, Lok AS. Evolution of multi-drug resistant hepatitis B virus during sequential therapy. *Hepatology*. 2006 Sep;44(3):703-12.