

## 01 EDITORIAL

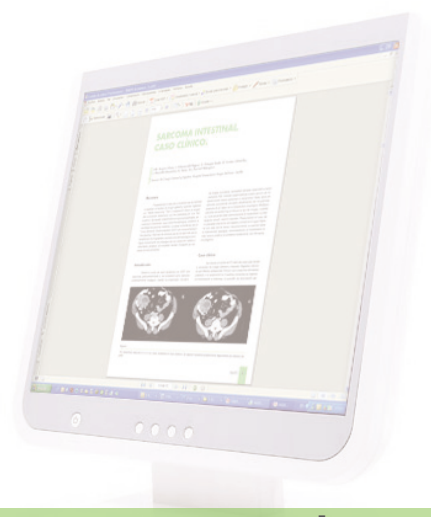
- Editorial. M. Jiménez-Sáenz, J. Romero-Vázquez, J.M. Navarro-Jarabo, A. Garrido-Serrano **193**

## 02 INTRODUCCIÓN

- Tratamiento actual de la hepatitis B. E. Suárez-García **196**

## 03 TEMAS

- TEMA 1. OBJETIVO DEL TRATAMIENTO Y VALORACIÓN DE LA RESPUESTA. M. Romero-Gómez **198**
- TEMA 2. INDICACIONES DEL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B. E. Suárez-García **201**
- TEMA 3. TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA B. E. Suárez-García, B. Figueruela-López **207**
- TEMA 4. TRATAMIENTO DE LA CIRROSIS HEPÁTICA VHB. PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DEL VHB EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO.  
J. M. Sousa- Martín **216**
- TEMA 5. DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LAS RESISTENCIAS DEL VHB DURANTE EL TRATAMIENTO ANTIVIRAL. E. Fraga-Rivas, P. Barrera-Baena,  
M. de la Mata-García **222**
- TEMA 6. COINFECCIÓN POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y VIRUS DE HEPATITIS B. D. Merino-Muñoz, F. Rodríguez-Gómez  
**231**
- TEMA 7. VIRUS DE HEPATITIS B Y EMBARAZO. J. Salmerón, A. Gila, A. Ruiz-Extremera **239**
- TEMA 8. TRATAMIENTO DE HEPATITIS B EN POBLACIONES ESPECIALES. B. Figueruela-López, J. M. Pascasio-Acevedo **243**



## >> Órgano Oficial de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva - [www.sapd.es](http://www.sapd.es)



### DIRECTOR

Manuel Jiménez Sáenz (Sevilla)

### DIRECTOR ADJUNTO

Javier Romero Vázquez (Sevilla)

### SUBDIRECTOR

Jose M<sup>a</sup> Navarro Jarabo (Marbella)

Antonio Garrido Serrano (Sevilla)

### SECRETARIOS DE REDACCIÓN

R. Andrade Bellido (Hepatología)

F. Docobo Durántez (Cirugía)

M.<sup>a</sup> Isabel Lucena (Farmacología Clínica)

H. Pallarés Manrique (Endoscopia)

M. A. Macías Rodríguez (Ecografía)

M. Fernández-Dovale Martín (Cirugía)

M. Rodríguez Téllez (Gastroenterología)

### REDACTORES

J. L. Martín Ruiz (Endoscopia)

J. de Teresa Galván (Redactor Jefe)

M. Valenzuela Barranco (Ecografía)

### COMITÉ DE DIRECCIÓN

J. Aguilar Reina (Sevilla)

J. Esteban Carretero (Almería)

M. Castro Fernández (Sevilla)

M. de la Mata García (Córdoba)

A. Domínguez Macías (Huelva)

J. M.<sup>a</sup> García Gil (Granada)

J. M.<sup>a</sup> Garjo Forcada (Jaén)

### COMITÉ EDITORIAL

E. Baeyens Cabrera (Jaén)

A. Bonetti Munnigh (Almería)

A. Caballero Plasencia (Granada)

I. Carmona Soria (Sevilla)

F. J. Casado Caballero (Granada)

M. Casado Martín (Almería)

A. Caunedo Álvarez (Sevilla)

A. Domínguez Muñoz (Málaga)

J. M.<sup>a</sup> Esteban Carretero (Cádiz)

F. J. Fernández Pérez (Málaga)

A. Galindo Galindo (Sevilla)

F. Gallego Rojo (Almería)

M. García Montero (Granada)

F. Gómez Camacho (Córdoba)

A. González Galilea (Córdoba)

P. Guerrero Jiménez (Sevilla)

J. Guilarte López-Mañas (Granada)

A. López Cano (Cádiz)

M. López-Cantarero Ballesteros (Granada)

A. Maté Hurtado (Málaga)

F. Nogueras López (Granada)

H. Pallarés Manrique (Huelva)

P. Rendón Unceta (Cádiz)

J. M. Rodríguez Láiz (Almería)

R. Romero Castro (Sevilla)

M. Romero Gómez (Sevilla)

J. Rosell Pradas (Granada)

H. Sánchez Martínez (Almería)

M.<sup>a</sup> J. Soria de la Cruz (Cádiz)

### COMITÉ INTERNACIONAL

#### COORDINADOR COMITÉ INTERNACIONAL

J. M. Herrerías Gutiérrez

F. Bernal Sahagún (Méjico)

A. D. Jorge (Córdoba. Argentina)

M. Mascarhenas (Oporto. Portugal)

E. Monteiro (Lisboa. Portugal)

J. R. Nogueira de Rojas (Irapuato. Méjico)

S. Peña (Amsterdam. Holanda)

A. Pulpeiro (Buenos Aires. Argentina)

F. Ramalho (Lisboa. Portugal)

F. Roesch (Veracruz. Méjico)

G. Rojas de Matamoros (San Pedro de Sula. Honduras)

J. Valenzuela (Santiago de Chile. Chile)

## >> Junta Directiva de la Sociedad de Patología Digestiva

### PRESIDENTE

José Luis Márquez Galán (Sevilla)

### VICESECRETARIO

Andrés Sánchez Yagüe (Sevilla)

### VICEPRESIDENTES

#### Andalucía Oriental

Raúl Andrade Bellido (Málaga)

### TESORERO

Antonio Galindo Galindo (Sevilla)

#### Andalucía Occidental

Juan Francisco de Dios Vega (Córdoba)

Luisa Castro Laria (Sevilla)

### DIRECTOR DE LA REVISTA SAPD

Manuel Jiménez Sáenz (Sevilla)

### DIRECTOR DE LA PÁGINA WEB

Pedro Hergueta Delgado (Sevilla)

### SECRETARIO

Javier Romero Vázquez (Sevilla)

### VOCALES A LA PRESIDENCIA

Manuel Fernández Dovale Martín (Sevilla)

Manuel Macías Rodríguez (Cádiz)

# Vol. 32

## Número 3 Monográfico

### Mayo-Junio 2009

Depósito Legal: M-26347-1978

Registro de comunicación de  
soporte válido: 07/2

ISSN: 1988-317X

### Edición

Sulime Diseño de Soluciones, S.L.

Edificio Centris

Glorieta Fenando Quiñones s/n

Planta Baja Semisótano

Módulo 7A - 41940 Tomares (Sevilla)

Tlf. 954 15 75 56

Fax. 954 15 00 42

Email: [sulime@sulime.net](mailto:sulime@sulime.net)

Web: [www.sulime.net](http://www.sulime.net)

1. Objetivos y características de la RAPD
2. Contenidos de la RAPD
3. Envío de manuscritos
4. Normas de redacción de los manuscritos

### A) Normas específicas para la redacción de manuscritos

Originales  
Revisiones Temáticas y Puestas al día  
Sesiones clínicas y Anatomoclínicas  
Casos Clínicos  
Imágenes del mes  
Artículos comentados  
Cartas al Director

### B) Normas comunes y otros documentos de apoyo

Unidades, nombres genéricos y abreviaturas  
Referencias bibliográficas  
Figuras, Fotografías, Gráficos, Tablas y Vídeos  
Derechos de autor  
Conflicto de intereses  
Estadísticas  
Otros documentos y normas éticas

**1. Objetivos y características de la RAPD:** La Revista Andaluza de Patología Digestiva es la publicación oficial de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva (SAPD), que desde 2007 se edita sólo en formato electrónico, bajo la denominación de RAPDOnline. Su finalidad es la divulgación de todos los aspectos epidemiológicos, clínicos, básicos y sociológicos de las enfermedades digestivas, a través de las aportaciones enviadas a la revista desde Andalucía y desde toda la Comunidad Científica. La lengua oficial para la edición de esta revista es el español, pero algunas colaboraciones podrán ser eventualmente admitidas en el idioma original del autor en inglés, francés, o italiano. La RAPDOnline se publica bimensualmente, estando uno de los números dedicado especialmente a la Reunión Anual de la SAPD y siendo decisión del Comité Editorial reservar uno o más números anuales al desarrollo monográfico de un tema relacionado con la especialidad.

Todas las contribuciones remitidas deberán ser originales y no estar siendo revisadas simultáneamente en otra revista para su publicación. La publicación de *abstracts*, o posters no se considera publicación duplicada. Los manuscritos serán evaluados por revisores expertos, designados por el comité editorial, antes de ser admitidos para su publicación, en un proceso cuya duración será inferior a 30 días.

**2. Contenidos de la RAPD:** Los números regulares de la RAPDOnline incluyen secciones definidas como:

- Originales sobre investigación clínica o básica.
- Revisiones temáticas sobre aspectos concretos de la Gastroenterología.
- Puestas al día sobre temas que, por su amplitud, requieran la publicación en varios números de la revista.
- Sesiones clínicas o anatomoclínicas.
- Casos clínicos.
- Imágenes del mes.
- Artículos comentados.
- Cartas al Director.

Otras aportaciones que sean consideradas de interés por el Comité Editorial, relativas a diferentes aspectos de la práctica clínica en el pasado reciente, comentarios biográficos, u otros contenidos de índole cultural, o relacionados con actividades científicas en cualquier ámbito territorial serán insertadas en la RAPDOnline en secciones diseñadas ex profeso.

**3. Envío de manuscritos:** La vía preferencial para el envío de manuscritos es la página web de la SAPD (<http://www.sapd.es>), ingresando en la página de la RAPDOnline y pulsando el botón "Enviar un original" situado en la misma página de acceso a la revista. A través de él se accederá a las direcciones electrónicas que se pueden utilizar para enviar los archivos, o eventualmente a una Página Web Central de manuscritos construida para este fin. En cualquier caso, la dirección RAPDOnline@sapd.es y las contenidas en el botón "Con-

tacto", situado en la página de acceso de la propia RAPDOnline, se pueden utilizar para la solución de cualquier problema en el envío de los manuscritos.

El envío del manuscrito debe incluir:

- Carta de Presentación, según un formato establecido ([http://www.sapd.es/public/modelo\\_cartapresentacionrapdonline.doc](http://www.sapd.es/public/modelo_cartapresentacionrapdonline.doc)).
- Archivos Específicos del propio trabajo científico.
- Si el manuscrito es admitido para publicación debe remitirse el Formulario de Transferencia de Derechos de Autor ([http://www.sapd.es/public/modelo\\_transferenciaderechosdeautor.doc](http://www.sapd.es/public/modelo_transferenciaderechosdeautor.doc)) y si procediera la Declaración de Conflictos de Interés ([http://www.sapd.es/public/modelo\\_declaracionconflictodeinteresesrapdonline.doc](http://www.sapd.es/public/modelo_declaracionconflictodeinteresesrapdonline.doc)).

**4. Normas de redacción de los manuscritos:** Los números monográficos, las revisiones temáticas, las puestas al día y los artículos comentados serán encargados por el Consejo Editorial, pero la remisión de alguna de estas colaboraciones a instancias de un autor será considerada por la Dirección de la RAPDOnline y evaluada con mucho interés para su inclusión en la revista.

Todos los manuscritos estarán sometidos a normas específicas, en función del tipo de colaboración, y a normas comunes éticas y legales.

### A) Normas específicas para la redacción de manuscritos

Se refieren a la extensión aconsejada y a la estructura de cada tipo de manuscrito. Como unidad básica de extensión para el texto, en cualquiera de las contribuciones, se considera una página de 30-31 renglones, espaciados 1.5 líneas, con letra de tamaño 12, con 75-80 caracteres sin espacios por renglón y un total de 400-450 palabras por página. Los textos deberán enviarse revisados con el corrector ortográfico y en formato editable en todas sus aplicaciones (texto principal, figuras, leyendas o pies de figuras, tablas, gráficos, dibujos).

**Originales:** Los originales pueden tener una extensión de hasta 12 páginas, excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas. No se aconseja que las imágenes insertadas excedan el número de 10, incluyendo tablas y figuras. Las ilustraciones en color y los vídeos, no representarán cargo económico para los autores, pero la inserción de vídeos, por razones técnicas, será previamente acordada con el editor. No obstante, el método de edición de la RAPDOnline, permite considerar, en casos concretos, admitir manuscritos de mayor extensión, o la inclusión de un número mayor de imágenes siempre que las características del material presentado lo exijan. No es aconsejable un número superior a 9 autores, salvo en los trabajos colaborativos. En estos originales, se relacionarán los nueve primeros participantes en la cabecera del trabajo y el resto de los participantes se relacionarán al final de la primera página del manuscrito.

Los documentos a enviar incluyen:

- Carta de Presentación ([http://www.sapd.es/public/modelo\\_cartapresentacionrapdonline.doc](http://www.sapd.es/public/modelo_cartapresentacionrapdonline.doc)).
- Página del Título, conteniendo:
  - 1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).
  - 2º Tipo de colaboración: Original.
  - 3º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido. A lado de cada autor se añadirá un número, que se corresponderá con la filiación del autor.
  - 4º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país). Si los autores tuvieran distinta filiación, a cada una de ellas se le asignaría un número, que debería figurar en la lista de autores, al lado de cada uno de los firmantes del trabajo.
  - 5º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
  - 6º Declaración sobre la existencia o no de fuente de financiación para la realización del trabajo, o conflictos de intereses.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

- 1º Resumen estructurado en español (opcional también en inglés) y 3-5 palabras claves. El resumen tendrá una extensión máxima de 250 palabras y debería estar estructurado en a) Introducción y Objetivos; b) Material y Métodos; c) Resultados, y d) Conclusiones.
- 2º Listado de abreviaturas utilizadas en el texto.
- 3º Texto: Incluirá los siguientes apartados: a) Introducción, b) Material y Métodos, c) Resultados, d) Discusión, e) Conclusiones; cada uno de ellos adecuadamente encabezado.
- 4º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).
- 5º Agradecimientos.
- 6º Pies de figuras.
- 7º Tablas y Figuras de texto.

**Revisiones Temáticas y Puestas al día:** Los textos sobre Revisiones Temáticas pueden tener una extensión de hasta 15 páginas, excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas y los capítulos correspondientes a series de Puestas al día hasta 20 páginas. En ambos casos el número de imágenes insertadas no deben exceder las 15, incluyendo tablas y figuras. No obstante, el método de edición de la RAPDonline, permite considerar, en casos concretos, admitir manuscritos de mayor extensión, o la inclusión de un número mayor de imágenes siempre que las características del material presentado lo exijan. Las ilustraciones en color, no representarán cargo económico por parte de los autores. Excepcionalmente se admitirá la inclusión de vídeos. No es aconsejable un número superior a 4 autores por capítulo.

Los documentos a enviar incluyen:

- Carta de Presentación ([http://www.sapd.es/public/modelo\\_cartapresentacionrapdonline.doc](http://www.sapd.es/public/modelo_cartapresentacionrapdonline.doc)).
- Página del Título, conteniendo:

- 1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).
- 2º Tipo de colaboración: Revisión Temática o Puesta al día.
- 3º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido. A lado de cada autor se añadirá un número, que se corresponderá con la filiación del autor.
- 4º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país). Si los autores tuvieran distinta filiación, a cada una de ellas se le asignaría un número, que debería figurar en la lista de autores, al lado de cada uno de los firmantes del trabajo.
- 5º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
- 6º Declaración sobre la existencia o no de fuente de financiación para la realización del trabajo, o conflictos de intereses.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

- 1º Texto: Estructurado según el criterio del(os) autor(es), para la mejor comprensión del tema desarrollado.
- 2º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).
- 3º Agradecimientos.
- 4º Pies de figuras.
- 5º Tablas y Figuras de texto.
- 6º Opcional, un resumen en español (opcional también en inglés) con una extensión máxima de 350 palabras, en la que se enfatice lo más destacable del manuscrito.

**Sesiones clínicas y Anatomoclínicas:** Los manuscritos incluidos en esta sección pueden adoptar dos formatos:

- **Formato A.** Sesiones Clínicas: Formato convencional, en el trabajo asistencial diario actual, en el que un clínico presenta y discute un caso, basándose en los datos clínicos y complementarios, con la potencial participación de otros especialistas, para llegar a un juicio clínico, que se correlaciona con la confirmación final del diagnóstico bien fundada en una exploración complementaria de la naturaleza que sea.

- **Formato B.** Sesiones Anatomoclínicas: Formato clásico, en el que un clínico presenta y discute un caso, basándose en los datos clínicos y complementarios, con la potencial participación de otros especialistas, para llegar a un juicio clínico, que se correlaciona con la confirmación final morfológica presentada por un patólogo. Los textos sobre Sesiones Clínicas y Anatomoclínicas pueden tener una

extensión de hasta 25 páginas, excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas y el número de imágenes insertadas no deben exceder las 35, incluyendo tablas y figuras. No obstante, el método de edición de la RAPDonline permite considerar, en casos concretos, admitir manuscritos de mayor extensión, o la inclusión de un número mayor de imágenes siempre que las características del material presentado lo exijan. Las ilustraciones en color, no representarán cargo económico por parte de los autores.

Los documentos a enviar incluyen:

- Carta de Presentación ([http://www.sapd.es/public/modelo\\_cartapresentacionrapdonline.doc](http://www.sapd.es/public/modelo_cartapresentacionrapdonline.doc)).
- Página del Título, conteniendo:

- 1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).
- 2º Tipo de colaboración: sesión Clínica o sesión Anatomoclínica.
- 3º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido. A lado de cada autor se añadirá un número, que se corresponderá con la filiación del autor.
- 4º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país). Si los autores tuvieran distinta filiación, a cada una de ellas se le asignaría un número, que debería figurar en la lista de autores, al lado de cada uno de los firmantes del trabajo.
- 5º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

- 1º Texto A: Con la Exposición del clínico ponente del caso clínico, en la que se podrá intercalar la intervención de otros especialistas participantes.
- 2º Texto B: Con la Exposición del clínico ponente del diagnóstico diferencial y su juicio clínico final.
- 3º Texto C: Con la Exposición por parte del clínico o del especialista correspondiente del dato diagnóstico fundamental (modelo Sesión Clínica), o del Patólogo de los resultados morfológicos definitivos (Modelo Sesión Anatomoclínica).
- 4º Imágenes: Las imágenes irán intercaladas en el texto de cada uno de los participantes.
- 5º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).
- 6º Pies de figuras.
- 7º Tablas y Figuras de texto.
- 8º Opcional un resumen de la discusión suscitada después del diagnóstico definitivo final.

**Casos Clínicos:** Los manuscritos incluidos en esta sección incluirán 1-5 casos clínicos, que por lo infrecuente, lo inusual de su comportamiento clínico, o por aportar alguna novedad diagnóstica, o terapéutica, merezcan ser comunicados.

La extensión de los textos en la sección de Casos Clínicos no debe ser superior a 5 páginas, excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas y el número de imágenes insertadas no deben exceder las 5, incluyendo tablas y figuras. No obstante, el método de edición de la RAPDonline, permite considerar, en casos concretos, admitir manuscritos de mayor extensión, o la inclusión de un número mayor de imágenes siempre que las características del material presentado lo exijan. Las ilustraciones en color y los vídeos, no representarán cargo económico para los autores, pero la inserción de vídeos, por razones técnicas, será previamente acordada con el editor. No se admitirán más de 5 autores, excepto en casos concretos y razonados.

Los documentos a enviar incluyen:

- Carta de Presentación ([http://www.sapd.es/public/modelo\\_cartapresentacionrapdonline.doc](http://www.sapd.es/public/modelo_cartapresentacionrapdonline.doc)).
- Página del Título, conteniendo:

- 1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).
- 2º Tipo de colaboración: Caso Clínico.
- 3º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido. A lado de cada autor se añadirá un número, que se corresponderá con la filiación del autor.
- 4º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país). Si los autores tuvieran distinta filiación, a cada una de ellas se le asignaría un número, que debería figurar en la lista de autores, al lado de cada uno de los firmantes del trabajo.

5º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

- 1º Introducción. Para presentar el problema clínico comunicado.
- 2º Descripción del caso clínico.
- 3º Discusión. Para destacar las peculiaridades del caso y las consecuencias del mismo.
- 4º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).
- 5º Agradecimientos.
- 6º Pies de figuras.
- 7º Tablas y Figuras de texto.

**Imágenes del mes:** Los manuscritos incluidos en esta sección pueden adoptar dos formatos, según la preferencia de los autores.

- **Formato A.** Imágenes con valor formativo: Incluirán imágenes de cualquier índole, clínicas, radiológicas, endoscópicas, anatomopatológicas, macro y microscópicas, que contribuyan a la formación de postgrado y que por tanto merezcan mostrarse por su peculiaridad, o por representar un ejemplo característico.

- **Formato B.** Imágenes claves para un diagnóstico: Incluirán imágenes de cualquier índole, clínicas, radiológicas, endoscópicas, anatomopatológicas, macro y microscópicas, junto a una historia clínica resumida, que planteen la posible resolución diagnóstica final. Esta se presentará en un apartado diferente en el mismo número de la revista.

La extensión de los textos en la sección de Imágenes del Mes no debe ser superior a 1 página, en el planteamiento clínico de la imagen presentada y 2 páginas, excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas, en el comentario de la imagen (Formato A) o en la resolución diagnóstica del caso (Formato B). No obstante, el método de edición de la RAPDOnline, permite considerar, en casos concretos, admitir manuscritos de mayor extensión, o la inclusión de un número mayor de imágenes siempre que las características del material presentado lo exijan. Las ilustraciones en color y los vídeos, no representarán cargo económico para los autores, pero la inserción de vídeos, por razones técnicas, será previamente acordada con el editor. No se admitirán más de 3 autores, excepto en casos concretos y razonados.

Los documentos a enviar incluyen:

- Carta de Presentación ([http://www.sapd.es/public/modelo\\_cartapresentacionrapdonline.doc](http://www.sapd.es/public/modelo_cartapresentacionrapdonline.doc)).
- Página del Título, conteniendo:

- 1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).
- 2º Tipo de colaboración: Imagen del mes.
- 3º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido. A lado de cada autor se añadirá un número, que se corresponderá con la filiación del autor.
- 4º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país). Si los autores tuvieran distinta filiación, a cada una de ellas se le asignaría un número, que debería figurar en la lista de autores, al lado de cada uno de los firmantes del trabajo.
- 5º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
- 6º Tipo de formato de Imagen del mes elegido.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

- 1º Descripción del caso clínico.
- 2º Comentarios a la imagen.
- 3º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).
- 4º Pies de figuras.

**Artículos comentados:** Esta sección estará dedicada al comentario de las novedades científicas que se hayan producido en un periodo reciente en la especialidad de Gastroenterología. En esta sección se analizará sistemáticamente y de forma periódica todas las facetas de la especialidad, a cargo de grupos de uno o más autores designados entre los miembros de la SAPD. El comentario sobre un trabajo novedoso publicado, por parte de cualquier otro miembro de

la SAPD, será favorablemente considerado por el Comité editorial, como una contribución valiosa.

La extensión de los textos en la sección de Artículos Comentados no debe ser superior a 10 páginas, excluyendo las referencias bibliográficas y, salvo excepciones, sólo se considera la inserción de tablas que ayuden a entender los contenidos. El número de autores dependerá de los que hayan participado en la elaboración de la sección.

Los documentos a enviar incluyen:

- Carta de Presentación ([http://www.sapd.es/public/modelo\\_cartapresentacionrapdonline.doc](http://www.sapd.es/public/modelo_cartapresentacionrapdonline.doc)).
- Página del Título, conteniendo:

- 1º Nombre del área bibliográfica revisada y periodo analizado.
- 2º Tipo de colaboración: Artículos comentados.
- 3º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido. A lado de cada autor se añadirá un número, que se corresponderá con la filiación del autor.
- 4º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país). Si los autores tuvieran distinta filiación, a cada una de ellas se le asignaría un número, que debería figurar en la lista de autores, al lado de cada uno de los firmantes del trabajo.
- 5º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
- 6º Declaración sobre la existencia o no de fuente de financiación para la realización del trabajo, o conflictos de intereses.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

- 1º Descripción del material bibliográfico analizado.
- 2º Comentarios críticos sobre los resultados contenidos en los trabajos seleccionados.
- 3º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo). Si se han elegido dos o más originales para el análisis, es aconsejable dividir la sección, en apartados a criterio de los autores.

**Cartas al Director:** Esta sección estará dedicada a los comentarios que se deseen hacer sobre cualquier manuscrito publicado en la RAPDOnline. En esta sección se pueden incluir también comentarios de orden más general, estableciendo hipótesis y sugerencias propias de los autores, dentro del ámbito científico de la Gastroenterología. La extensión de los textos en esta sección de Cartas al Director no debe ser superior a 2 páginas, incluyendo las referencias bibliográficas. Se podrán incluir 2 figuras o tablas y el número de autores no debe superar los cuatro.

Los documentos a enviar incluyen:

- Carta de Presentación ([http://www.sapd.es/public/modelo\\_cartapresentacionrapdonline.doc](http://www.sapd.es/public/modelo_cartapresentacionrapdonline.doc)).
- Página del Título, conteniendo:

- 1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).
- 2º Tipo de colaboración: Cartas al Director.
- 3º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido. A lado de cada autor se añadirá un número, que se corresponderá con la filiación del autor.
- 4º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país). Si los autores tuvieran distinta filiación, a cada una de ellas se le asignaría un número, que debería figurar en la lista de autores, al lado de cada uno de los firmantes del trabajo.
- 5º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
- 6º Declaración sobre la existencia o no de fuente de financiación para la realización del trabajo, o conflictos de intereses.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

- 1º Texto del manuscrito.
- 2º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).

## B) Normas comunes y otros documentos de apoyo

Se refiere al conjunto de normas obligatorias, tanto para la uniformidad en la presentación de manuscritos, como para el cumplimiento de las normas legales vigentes. En general el estilo de los manuscritos debe seguir las pautas establecidas en el acuerdo de Vancouver recogido en el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (<http://www.ICMJE.org>).

### Unidades, nombres genéricos y abreviaturas:

- Unidades. Los parámetros bioquímicos y hematológicos se expresarán en Unidades Internacionales (SI), excepto la hemoglobina que se expresará en g/dL. Las medidas de longitud, altura y peso se expresarán en unidades del Sistema Métrico decimal y las temperaturas en grados centígrados. La presión arterial se medirá en milímetros de mercurio.

Existe un programa de ayuda para la conversión de unidades no internacionales (no-SI), en unidades internacionales (SI) (<http://www.techexpo.com/techdata/techcntr.html>).

- Nombres genéricos. Deben utilizarse los nombres genéricos de los medicamentos, los instrumentos y herramientas clínicas y los programas informáticos. Cuando una marca comercial sea sujeto de investigación, se incluirá el nombre comercial y el nombre del fabricante, la ciudad y el país, entre paréntesis, la primera vez que se mencione el nombre genérico en la sección de Métodos.

- Abreviaturas. Las abreviaturas deben evitarse, pero si tiene que ser empleadas, para no repetir nombres técnicos largos, debe aparecer la palabra completa la primera vez en el texto, seguida de la abreviatura entre paréntesis, que ya será empleada en el manuscrito.

**Referencias bibliográficas:** Las referencias bibliográficas se presentarán según el orden de aparición en el manuscrito, asignándosele un número correlativo, que aparecerá en el sitio adecuado en el texto, entre paréntesis. Esa numeración se mantendrá y servirá para ordenar la relación de todas las referencias al final del manuscrito, como texto normal y **nunca** como nota a pie de página. Las comunicaciones personales y los datos no publicados, no se incluirán en el listado final de las referencias bibliográficas, aunque se mencionarán en el sitio adecuado del texto, entre paréntesis, como correspondencia, esto es, comunicación personal, o datos no publicados. Cuando la cita bibliográfica incluya más de 6 autores, se citarán los 6 primeros, seguido este último autor de la abreviatura *et al.*

El estilo de las referencias bibliográficas dependerá del tipo y formato de la fuente citada:

- Artículo de una revista médica: Los nombres de las revistas se abreviarán de acuerdo con el estilo del Index Medicus/Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/journals?itool=sidebar>).

- Artículo ya publicado en revistas editadas en papel y en Internet: Se reseñarán los autores (apellido e inicial del nombre, separación por comas entre los autores), el nombre entero del manuscrito, la abreviatura de la revista, el año de publicación y tras un punto y coma el volumen de la revista y tras dos puntos los números completos de la primera y última página del trabajo.

*Kandulsky A, Selgras M, Malfertheiner P. Helicobacter pylori infection: A Clinical Overview. Dig Liver Dis 2008; 40:619-626.*

*Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol 1999; 31:929-938.*

- Artículo admitido, publicado sólo en Internet, pero aún no incluido en un número regular de la revista: Se reseñarán los autores, el nombre entero del manuscrito, la abreviatura de la revista, el año y el mes desde el que está disponible el artículo en Internet y el DOI. El trabajo original al que se hace referencia, suele detallar cómo citar dicho manuscrito.

*Stamatakis M, Sargedi C, Stefanaki C, Safi oleas C, Matthaipoulou I, Safi oleas M. Anthelmintic treatment: An adjuvant therapeutic strategy against Echinococcus granulosus. Parasitol Int (2009), doi:10.1016/j.parint.2009.01.002*

*Inadomi JM, Somsouk M, Madanick RD, Thomas JP, Shaheen NJ. A cost-utility analysis of ablative therapy for Barrett's esophagus. Gastroenterology (2009), doi: 10.1053/j.gastro.2009.02.062.*

- Artículo de una revista que se publica sólo en Internet, pero ordenada de modo convencional: Se reseñarán los autores, el nombre entero del manuscrito, la abreviatura de la revista (puede añadirse entre paréntesis on line), el año de publicación y tras un punto y coma el volumen de la revista y tras dos puntos los números completos de la primera y última página del trabajo. Si el trabajo original al que se hace referencia, proporciona el DOI y la dirección de Internet (URL), se pueden añadir al final de la referencia.

*Gurbulak B, Kabul E, Dural C, Ciftlak G, Yanar H, Gulluoglu M, et al. Heterotopic pancreas as a leading point for small-bowel intussusception in a pregnant woman. JOP (Online) 2007; 8:584-587.*

*Fishman DS, Tarnasky PR, Patel SN, Rajiman I. Management of pancreaticobiliary disease using a new intra-ductal endoscope: The Texas experience. World J Gastroenterol 2009; 15:1353-1358. Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/15/1353.asp>. DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.15.1353>*

- Artículo de una revista que se publica sólo en Internet, pero no está ordenada de modo convencional: Se reseñarán los autores, el nombre entero del manuscrito, la abreviatura de la revista, el año de publicación y el DOI.

*Rossi CP, Hanauer SB, Tomasevic R, Hunter JO, Shafran I, Graffner H. Interferon beta-1a for the maintenance of remission in patients with Crohn's disease: results of a phase II dose-finding study. BMC Gastroenterology 2009, 9:22doi:10.1186/1471-230X-9-22.*

- Artículo publicado en resumen (*abstract*) o en un suplemento de una revista: Se reseñarán los autores (apellido e inicial del nombre, separación por comas entre los autores), el nombre entero del manuscrito, la palabra *abstract* entre corchetes, la abreviatura de la revista, el año de publicación y tras un punto y coma el volumen de la revista, seguida de la abreviatura Suppl, o Supl, entre paréntesis y tras dos puntos los números completos de la primera y última página del trabajo.

*Klin M, Kaplowitz N. Differential susceptibility of hepatocysto TNF-induced apoptosis vs necrosis [Abstract]. Hepatology 1998; 28(Suppl):310A.*

- Libros: Se reseñarán los autores del libro (apellido e inicial del nombre, separación por comas entre los autores), el título del libro, la ciudad donde se ha editado, el nombre de la editorial y el año de publicación.

*Takada T. Medical Guideline of Acute Cholangitis and Cholecystitis. Tokyo: Igaku Tosho Shuppan Co; 2005.*

- Capítulo de un libro: Se reseñarán los autores del capítulo (apellido e inicial del nombre, separación por comas entre los autores), seguidos de In: los nombres de los editores del libro y tras un punto, el nombre del libro. La ciudad donde se ha editado, el nombre de la editorial, el año de publicación y tras dos puntos los números completos de la primera y última página del trabajo.

*Siewert JR. Introduction. In: Giulii R, Siewert JR, Couturier D, Scarpignato C, eds. OESO Barrett's Esophagus. 250 Questions. Paris: Hors Collection, 2003; 1-3.*

- Información procedente de un documento elaborado en una reunión: Este tipo de referencia debe ser evitado, siempre que sea posible. Pero en caso de tener que ser citado, se reseñará el título del tema tratado, el nombre de la reunión y la ciudad donde se celebró. La entidad que organizaba la reunión, y el año. La dirección electrónica mediante la cual se puede acceder al documento.

U.S. positions on selected issues at the third negotiating session of the Framework Convention on Tobacco Control. Washington, D.C.: Committee on Government Reform, 2002. (Accessed March 4, 2002, at: [http://www.house.gov/reform/min/inves\\_tobacco/index\\_accord.htm](http://www.house.gov/reform/min/inves_tobacco/index_accord.htm).)

**Figuras, tablas y vídeos:** La iconografía, tanto si se trata de fotografías, radiografías, esquemas o gráficos, se referirán bajo el nombre genérico de "Figura". Las referencias a las figuras, tablas y vídeos, deberán ir resaltadas en negrita. Se enumerarán con números arábigos.

gos, de acuerdo con su orden de aparición en el texto. Los paneles de dos o más fotografías agrupadas se considerarán una única figura, pudiendo estar referenciadas como "Figuras 1A, 1B, 1C".

- Las fotografías se enviarán en formato digital TIFF (.TIF), JPEG (.JPG) o BMP, en blanco y negro o color, bien contrastadas, con una resolución adecuada (preferentemente 150-300 puntos por pulgada). En el caso de archivos JPEG deberá usarse la compresión mínima para mantener la máxima calidad, es decir en un tamaño no reducido.

Las imágenes de radiografías, ecografías, TAC y RM, si no pueden obtenerse directamente en formato electrónico, deberán escanearse en escala de grises y guardarse en formato JPG.

Las imágenes de endoscopia y otras técnicas que generen imágenes en color, si no pueden obtenerse directamente en formato electrónico, deberán escanearse a color.

Los detalles especiales se señalarán con flechas, utilizando para éstos y para cualquier otro tipo de símbolos el trazado de máximo contraste respecto a la figura.

Los ficheros de las Figuras estarán identificadas de acuerdo con su orden de aparición en el texto, con el nombre del fichero, su número y apellidos del primer firmante (Ej.: fig1\_Gómez.jpg) o título del artículo. Cada imagen debe llevar un pie de figura asociado que sirva como descripción. Los pies de figura, se deben entregar en un documento de texto aparte haciendo clara referencia a las figuras a las que se refieren. Las imágenes podrán estar insertadas en los archivos de Word/PowerPoint para facilitar su identificación o asociación a los pies de figura, pero siempre deberán enviarse, además, como imágenes separadas en los formatos mencionados.

Las fotografías de los pacientes deben evitar que estos sean identificables. En el caso de no poderse conseguir, la publicación de la fotografía debe ir acompañada de un permiso escrito ([http://www.sapd.es/public/modelo\\_formulariopermisosfotosrapdonline.doc](http://www.sapd.es/public/modelo_formulariopermisosfotosrapdonline.doc)).

- Los esquemas, dibujos, gráficos y tablas se enviarán en formato digital, como imágenes a alta resolución o de forma preferente, en formato Word/PowerPoint con texto editable. No se admitirán esquemas, dibujos, gráficos o figuras escaneadas de otras publicaciones. Para esquemas, dibujos, gráficos, tablas o cualquier otra figura, deberá utilizarse el color negro para líneas y texto, e incluir un fondo claro, preferiblemente blanco. Si es necesario usar varios colores, se usarán colores fácilmente diferenciables y con alto contraste respecto al fondo. Los gráficos, símbolos y letras, serán de tamaño suficiente para poderse identificar claramente al ser reducidas. Las tablas deberán realizarse con la herramienta -Tabla- (no con el uso de tabuladores y líneas de dibujo o cuadros de texto).

- Vídeos: Los vídeos deberán aportarse en formato AVI o MPEG, procesados con los codec CINEPAC RADIUS o MPEG y a una resolución de 720x576 ó 320x288. Se recomienda que sean editados para reducir al máximo su duración, que no debe ser superior a 2 minutos. Si el vídeo incorpora sonido, éste debe ser procesado en formato MP3. Si los vídeos a incluir están en otros formatos, puede contactar con la editorial para verificar su validez. Para la inclusión de vídeos en los artículos, deberá obtener autorización previa del comité editorial.

**Derechos de autor:** Los trabajos admitidos para publicación quedan en propiedad de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva y su reproducción total o parcial será convenientemente autorizada. En la Carta de Presentación se debe manifestar la disposición a transferir los derechos de autor a la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva. Todos los autores deberán enviar por escrito una carta de cesión de estos derechos una vez que el artículo haya sido aceptado por la RAPDOnline ([http://www.sapd.es/public/modelo\\_transferenciaderechosdeautor.doc](http://www.sapd.es/public/modelo_transferenciaderechosdeautor.doc)). No obstante, para evitar el retraso en el envío del original a producción, esta carta puede enviarse firmando una versión impresa del documento, escaneada y enviada a través de correo electrónico a la RAPDOnline. Posteriormente puede enviarse el original firmado por correo terrestre a **Sulime Diseño de Soluciones, Glorieta Fernando Quiñones, s/n. Edificio Centris. Planta Baja Semisótano, mod. 7A. 41940 Tomares. Sevilla.**

**Conflicto de intereses:** Existe conflicto de intereses cuando un autor (o la Institución del autor), revisor, o editor tiene, o la ha tenido en los 3 últimos años, relaciones económicas o personales con otras

personas, instituciones, u organizaciones, que puedan influenciar indebidamente su actividad.

Los autores deben declarar la existencia o no de conflictos de intereses en la Carta de Presentación, pero no están obligados a remitir un Formulario de Declaración de Conflictos, cuando se envía el manuscrito. Este se requerirá posteriormente, siempre que sea necesario, cuando el manuscrito sea admitido.

Las Becas y Ayudas con que hayan contado los autores para realizar la investigación se deben especificar, al final del manuscrito en el epígrafe de Agradecimientos.

**Estadísticas:** No es el objetivo de la RAPDOnline, una exhaustiva descripción de los métodos estadísticos empleados en la realización de un estudio de investigación, pero sí precisar algunos requisitos que deben aparecer en los manuscritos como normas de buena práctica. Si los autores lo desean pueden consultar un documento básico sobre esta materia en: Bailar JC III, Mosteller F. Guidelines for statistical reporting in articles for medical journals: amplifications and explanations ([http://www.sapd.es/public/guidelines\\_statistical\\_articles\\_medical\\_journals.pdf](http://www.sapd.es/public/guidelines_statistical_articles_medical_journals.pdf)). Ann Intern Med 1988; 108:266-73.

- Los métodos estadísticos empleados, así como los programas informáticos y el nombre del software usados deben ser claramente expresados en la Sección de Material y Métodos.

- Para expresar la media, la desviación standard y el error standard, se debe utilizar los siguientes formatos: "media (SD)" y "media  $\pm$  SE." Para expresar la mediana, los valores del rango intercuartil (IQR) deben ser usados.

- La P se debe utilizar en mayúsculas, reflejando el valor exacto y no expresiones como menos de 0.05, o menos de 0.0001.

- Siempre que sea posible los hallazgos (medias, proporciones, odds ratio y otros) se deben cuantificar y presentar con indicadores apropiados de error, como los intervalos de confianza.

- Los estudios que arrojen niveles de significación estadística, deben incluir el cálculo del tamaño muestral. Los autores deben reseñar las pérdidas durante la investigación, tales como los abandonos en los ensayos clínicos.

**Otros documentos y normas éticas:**

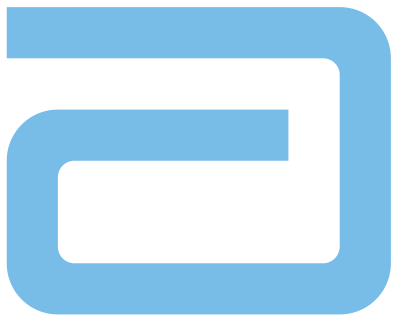
- Investigación en seres humanos: Las publicaciones sobre investigación en humanos, deben manifestar en un sitio destacado del original que: a) se ha obtenido un consentimiento informado escrito de cada paciente, b) El protocolo de estudio esta conforme con las normas éticas de la declaración de Helsinki de 1975 (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>) y ha sido aprobado por el comité ético de la institución donde se ha realizado el estudio.

- Investigación en animales: Los estudios con animales de experimentación, deben manifestar en un sitio destacado del original que estos reciben los cuidados acordes a los criterios señalados en la "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" redactada por la National Academy of Sciences y publicada por el National Institutes of Health (<http://www.nap.edu/readingroom/books/labrats>).

- Ensayos clínicos controlados: La elaboración de ensayos clínicos controlados deberá seguir la normativa CONSORT, disponible en: <http://www.consort-statement.org> y estar registrado antes de comenzar la inclusión de pacientes.

- Los datos obtenidos mediante microarray deben ser enviados a un depósito como Gene Expression Omnibus o ArrayExpress antes de la remisión del manuscrito.

- Protección de datos: Los datos de carácter personal que se solicitan a los autores van a ser utilizados por la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva (SAPD), exclusivamente con la finalidad de gestionar la publicación del artículo enviado por los autores y aceptado en la RAPDOnline. Salvo que indique lo contrario, al enviar el artículo los autores autorizan expresamente que sus datos relativos a nombre, apellidos, dirección postal institucional y correo electrónico sean publicados en la RAPDOnline, eventualmente en los resúmenes anuales publicados por la SAPD en soporte CD, así como en la página web de la SAPD y en Medline, u otras agencias de búsqueda bibliográfica, a la que la RAPDOnline pueda acceder.



Recupera su **vida** hoy pensando en el **mañana**



En pacientes con **Enfermedad de Crohn**

 **HUMIRA**  
adalimumab

 **Abbott**  
A Promise for Life



# EDITORIAL

M. Jiménez-Sáenz (*RAPDonline@sapd.es*), J. Romero-Vázquez (*jromerovazquez@sapd.es*), J. M. Navarro-Jarabo (*jmnjarabo@gmail.com*), A. Garrido-Serrano (*AGARSER@telefonica.net*)

Hace apenas dos años afrontamos el reto de publicar la revista de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva a través de Internet (RAPDOnline). Con ello intentábamos ganar eficiencia tanto desde el punto de vista económico, como desde el punto de vista funcional, en la idea de que

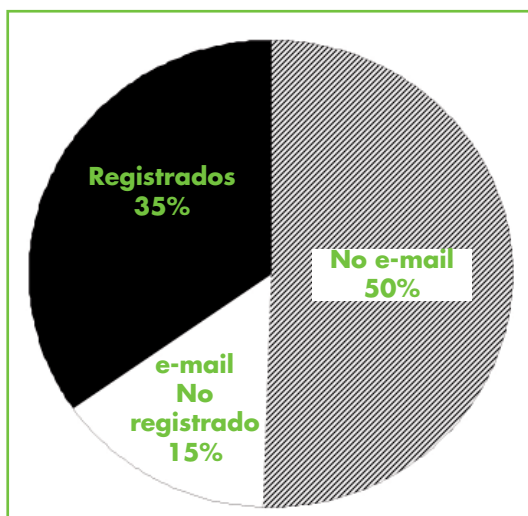


Figura 1

este sistema nos permitiría ampliar nuestros límites, en lo que se refería al espacio editorial y a la capacidad de difusión de la revista. Pero esta apuesta por la modernidad también nos ha plantado frente a frente con una serie de realidades, que pueden tener varias lecturas.

Uno de los principales problemas con que nos hemos encontrado es que este nuevo sistema adoptado nos obliga a tener una gran fluidez en las relaciones con los miembros de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva, basada en un nuevo sistema de relación interpersonal: el correo electrónico. Sin embargo, a principios de 2009, después de un año de esfuerzos por contactar con los socios de la SAPD, la sociedad no tiene la dirección electrónica, ni personal, ni institucional, del 50% de sus miembros. De un 15% sí tenemos su dirección de correo electrónico, pero no se han acreditado para entrar en la página WEB y la revista (Figura 1). Es probable, que un cierto número de socios no vean necesario aliarse con estos “endiablados” medios como el e-mail, todos tenemos esa tentación de vez en cuando, pero creemos que esta razón no explica totalmente el hecho que comentamos.

A pesar de todo, a lo largo del periodo Febrero-Mayo de 2009 se ha incrementado modestamente el número de colegas que ha solicitado las claves para acceder a la página WEB y a la revista de la sociedad (Figura 2). Sin embargo, el dato más significativo que hemos observado durante el año 2009, es el gran incremento de visitantes distintos y visitas mensuales que se realizan a la revista (Figura 3). Creemos que la interpretación de este hecho está en el aumento de socios que acceden a la revista y queremos pensar también, que está en el esfuerzo por mantener e incrementar el nivel de las contribuciones insertadas en la RAPDOnline, recuperando los artículos originales e introduciendo otras secciones habituales en este tipo de revista.

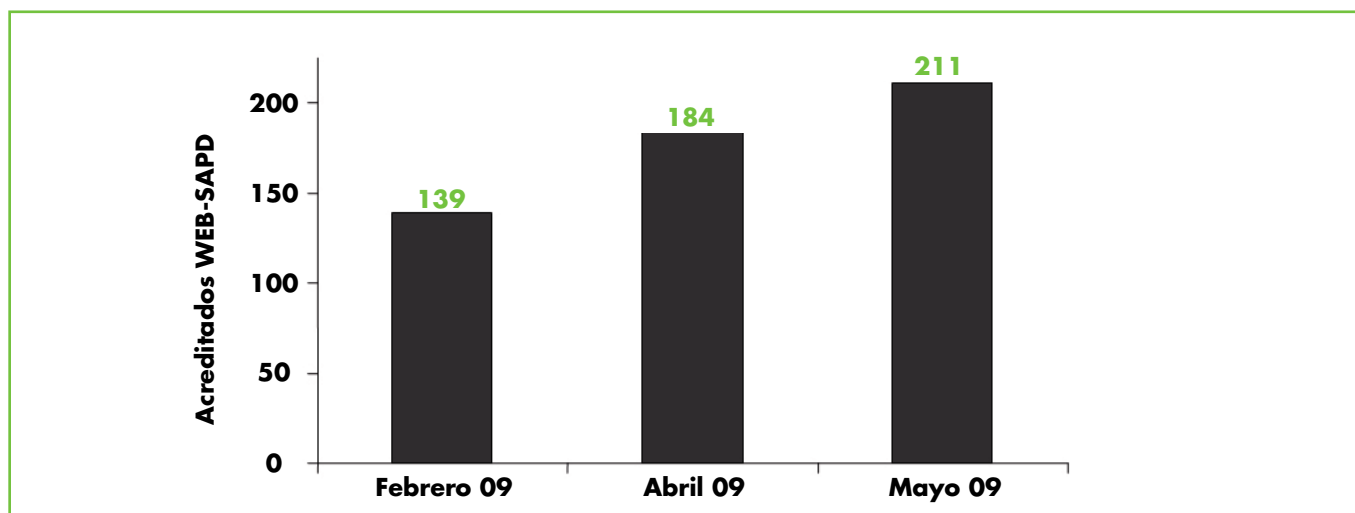


Figura 2

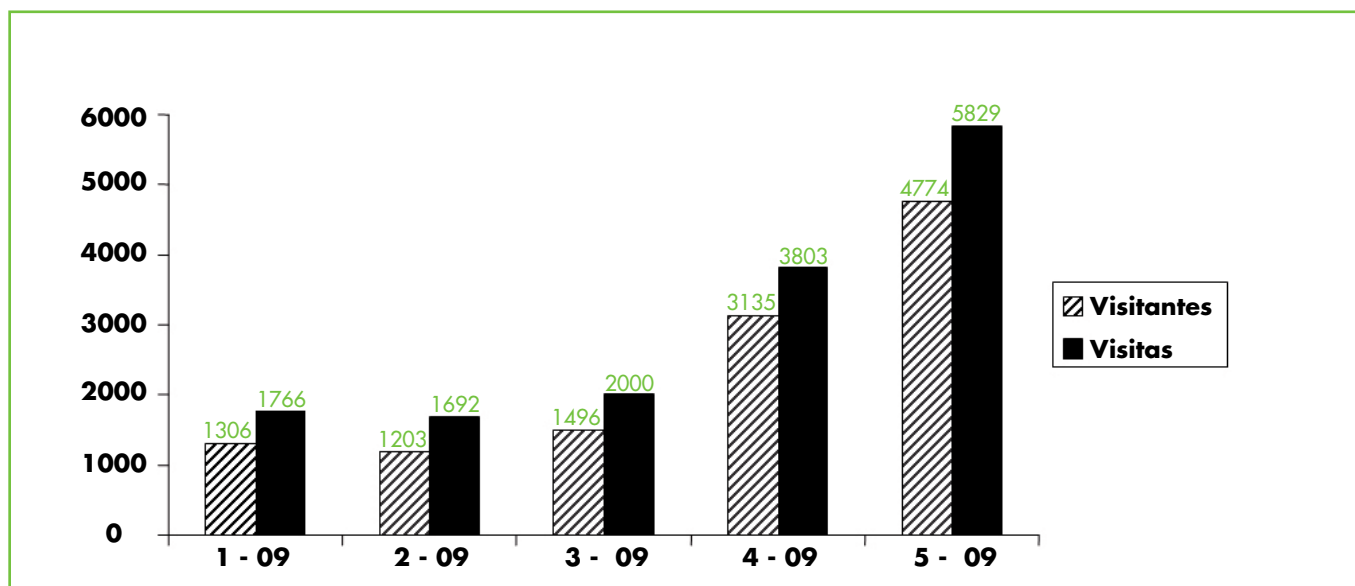


Figura 3

Pero los deseos del Consejo Editorial de la revista y de la Junta directiva de la SAPD tienen que llegar más lejos y ello nos obliga a la autocrítica. Un hecho evidente es que existe un cierto desequilibrio en el origen de los trabajos insertados. Este fenómeno puede tener más de una lectura, pero la realidad es que, en gran parte, obedece a la necesidad de una mayor vertebración e interconexión entre los socios, la SAPD y la RAPDonline. Buen ejemplo de ello lo constituyen los resultados del reciente y magnífico trabajo publicado en nuestra revista por la Dra. Cordero y cols, sobre el Registro Andaluz de Poliposis Adenomatosa Familiar<sup>1</sup>, una magnífica iniciativa y una gran labor, que reclama mayor participación en nuestra Comunidad. El número monográfico que ahora publicamos es, sin embargo, un ejemplo de la capacidad de colaboración y la altura de los gastroenterólogos andaluces. Por eso, no nos cabe duda de que, si hemos llegado hasta aquí en las actuales condiciones, Andalucía tiene potencial para publicar una revista bimensual de gastroenterología de buen nivel, cuando todos los colegas se sumen a participar en todas las secciones de la RAPDonline. Pero también debemos ser conscientes de que una limitación importante es la difusión limitada de la revista y el escaso valor bibliométrico actual, aunque ciertamente nos consta que en las Ofertas Públicas de Empleo en Andalucía se valora y se valorará, a pesar de su edición online (dado el acuerdo alcanzado con

el Gerente del SAS para incluir un miembro de la Junta de la SAPD en cada tribunal andaluz), como una revista nacional.

Por todo ello tenemos que seguir trabajando en varias líneas, para conseguir una mayor vertebración entre los socios de la SAPD y la RAPDonline, una mayor difusión de la revista y finalmente gestionar la indexación de la misma en servicios bibliográficos de prestigio:

- Colaboración con los Representantes Provinciales de la SAPD, Jefes de Servicio y Tutores de Residentes para una más amplia interconexión con los socios a través de Internet.
- Cambios en el Consejo Editorial para una gestión más eficiente por áreas de conocimiento y secciones de la revista.
- Gestiones para insertar los contenidos de la RAPDonline en el PUBMED, a través de PubMed Central.

1. Garzón-Benavides M, Cordero-Fernández C, Pizarro-Moreno A, García-Lozano R, Hervás-Molina AJ, Herrero-Garrido MI, et al. Registro Andaluz de la Poliposis Adenomatosa Familiar. Resultados de los primeros años de funcionamiento. RAPDonline 2009, 32:84-87.

su web  
de referencia  
sobre **información**  
**gastrointestinal**



www.infogastro.es

**Servicio Bibliográfico**

Solicitud y envío gratuito de artículos

**Formación Médica Continuada**

Proyecto Yamada (acreditado)

GH Continuada

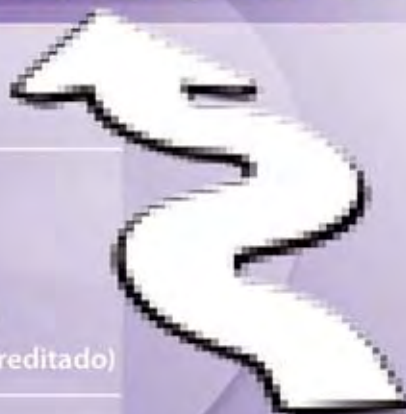
Estrategias Clínicas en Digestivo (acreditado)

Lesiones por AINE y medidas de prevención (acreditado)

**Calculadora de Digestivo**

**Banco de imágenes**

Miles de imágenes de digestivo que podrá utilizar  
en sus presentaciones o en material formativo



NEX-00-0000-A

  
**Nexium**<sup>®</sup>  
esomeprazol

Fichas técnicas disponibles en  
<http://hcp.infogastro.es/article/520958.aspx>

## Introducción

# INTRODUCCIÓN A LA MONOGRAFÍA SOBRE TRATAMIENTO ACTUAL DE LA HEPATITIS B

E. Suárez-García (em121154@terra.es)

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

La hepatitis B es un problema de salud mundial y constituye una de las infecciones graves más frecuentes en humanos. La infección crónica por virus de hepatitis B (VHB) se estima que afecta al 5% de la población mundial y es una causa importante de cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular. En España la prevalencia ha descendido de forma evidente en las últimas décadas debido a las campañas de vacunación de preadolescentes y de todos los recién nacidos. Estudios recientes encuentran una prevalencia de 1-1,5%, lo que supone entre 458.000 y 916.000 personas con infección crónica por VHB. En los últimos 10 años el fenómeno de las migraciones por motivos económicos ha traído a nuestro país una población, que representa el 11% de la población total, procedente de países en vías de desarrollo con prevalencia de infección crónica por VHB que supera el 8%.

La investigación científica durante 50 años ha producido medios de prevención y control de la enfermedad. La primera era en la investigación culminó con el desarrollo de la vacuna VHB, cuya eficacia y utilidad fue rápida y ampliamente aceptada. La segunda era en la investigación ha culminado con el desarrollo de múltiples fármacos para tratar la hepatitis B. Sin embargo, a diferencia de la vacuna VHB, los tratamientos no han sido rápida ni ampliamente aceptados. Esto se debe a que aún quedan preguntas y controversias sobre su uso.

1. ¿Qué pacientes con hepatitis crónica por VHB deben ser tratados?
2. ¿Con qué fármaco o fármacos?
3. ¿Durante cuánto tiempo?
4. ¿Utilizando qué marcadores para valorar su eficacia?
5. ¿El tratamiento de la hepatitis crónica por VHB altera su historia natural y evita las complicaciones graves a largo plazo?

En el grupo de pacientes cirróticos descompensados el tratamiento con los análogos de nucleósidos mejora la supervivencia y reduce la necesidad de trasplante hepático. En los que la mejoría no es suficiente y precisan un trasplante, la negatividad de la carga viral antes del mismo asegura una excelente supervivencia a largo plazo.

Con la aparición en los últimos años de los análogos de nucleósidos de segunda generación (tenofovir y entecavir) con escaso riesgo de desarrollo de resistencias, debido a una mayor potencia antiviral y a una mejor barrera genética a la resistencia, y con el conocimiento de que el nivel de carga viral en la semana 24 de tratamiento predice el riesgo de resistencias se puede conseguir la prevención total de las resistencias. Los nuevos antivirales también permiten un mejor tratamiento de las resistencias presentes a los fármacos antiguos, lamivudina y adefovir dipivoxil.

La coinfección VIH y VHB es frecuente en pacientes con prácticas de riesgo. La existencia de fármacos antivirales eficaces contra ambos virus ha facilitado el tratamiento de esta coinfección.

Un nivel muy elevado de replicación viral en la madre puede disminuir la eficacia de la inmunización pasiva del recién nacido con vacuna de VHB asociada a inmunoglobulina. La administración en el tercer trimestre del embarazo de fármacos antivirales seguros para el feto puede reducir el riesgo de transmisión de VHB. El mejor conocimiento de la posible toxicidad fetal de los análogos de nucleósidos ayuda a la toma de decisiones en la indicación de tratamiento en mujeres en edad fértil.

El mayor uso de inmunosupresores más potentes en enfermedades reumatológicas o digestivas y en neoplasias hematológicas o sólidas se asocia con una mayor frecuencia de reactivación de la infección crónica por VHB inactiva u oculta (HBsAg negativo con antiHBc positivo). La prevención con fármacos antivirales administrados antes del inicio del tratamiento inmunosupresor disminuye de forma eficaz el riesgo de reactivación.

Resultados recientes muestran que el tratamiento con interferón pegilado alfa-2a es capaz en pacientes HBeAg positivo y negativo de eliminar el HBsAg de forma sostenida a largo plazo, es decir, de curar la infección por VHB. Con los análogos de segunda generación también es posible la curación, sobre todo en los pacientes HBeAg positivo. Por ello, el futuro es esperanzador en el tratamiento de esta enfermedad.

La importancia y complejidad de estos temas justifican la publicación de este número monográfico de la RAPD online. Para mí ha sido un placer coordinar el número, en el que colaboran un grupo de profesionales andaluces unidos no sólo por el interés científico en esta enfermedad sino por el vínculo de la amistad.

# TEMA 1. OBJETIVO DEL TRATAMIENTO Y VALORACIÓN DE LA RESPUESTA

M. Romero-Gómez (*mromerogomez@us.es*)

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

## Resumen

La hepatitis crónica por virus B (HCB) muestra una historia natural compleja que influye directamente en la toma de decisiones terapéuticas. La respuesta al tratamiento se valora en función de parámetros virológicos (seroconversión HBeAg, aclaramiento viral y pérdida de HBsAg), bioquímicos (normalización de la ALT) e histológicos (mejoría de la actividad necroinflamatoria y la fibrosis). El objetivo del tratamiento de la HCB es la erradicación completa y permanente del virus, incluyendo el ADN circular covalentemente cerrado (ADNccc). Sin embargo con los tratamientos actuales este objetivo es excepcional. En pacientes con hepatitis B HBeAg positivo el objetivo es conseguir la seroconversión a antiHBe, lo que se acompañará de negativización de la viremia y normalización de la cifra de transaminasas y redundará en un mejor pronóstico de la hepatopatía. En pacientes HBeAg negativo el objetivo es mantener la viremia lo más baja posible (ideal por debajo de 10-15 UI/ml) junto a transaminasas normales, ya que esta situación muestra un muy bajo riesgo de progresión a cirrosis y de desarrollo de carcinoma hepatocelular.

## Introducción

La HCB es una enfermedad muy prevalente a nivel mundial, con altas tasas de morbilidad y mortalidad. Por tanto, su curación se convierte en una acción prioritaria de salud pública. No obstante, la curación, entendida como la erradicación definitiva del virus que conlleva la desaparición de las lesiones hepáticas, de otras patologías asociadas y la obtención de una supervivencia normal resulta una quimera con los fármacos disponibles en el momento actual. De todas formas, la inhibición mantenida de la replicación viral se acompaña de una mejoría de las lesiones histológicas y por tanto de un freno a la progresión de la enfermedad, lo que redundará en una franca mejoría del pronóstico.

## 1. Objetivos del tratamiento

Se pueden establecer diferentes niveles de respuesta:

- a) Pérdida del HBsAg con o sin aparición de anti HBs.
- b) Inhibición mantenida de la replicación viral que origina:
  - b.1. Seroconversión en pacientes HBeAg positivo.
  - b.2. Normalización de ALT.
  - b.3. Mejoría de las lesiones hepáticas y prevención del desarrollo de cirrosis.
  - b.4. Prevención del desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC).

En pacientes con HCB el objetivo ideal del tratamiento es la erradicación completa del virus. Debido a que la replicación viral se mantiene por la presencia en el núcleo del hepatocito de tan sólo 10-50 copias de ADN circular covalentemente cerrado, la especie de ADN más resistente al tratamiento antiviral, dicho objetivo es difícil de obtener. Se ha estimado mediante modelos matemáticos que son necesarios más de 15 años de tratamiento con análogos de nucleósidos para eliminar el virus B. Los tratamientos que aumentan la respuesta inmune como el interferón alfa lo consiguen en un 10%-25% de los casos, dependiendo del genotipo viral. Por lo tanto, en la práctica, el objetivo del tratamiento es suprimir la replicación viral, durante el tratamiento o tras la suspensión del mismo, para impedir la progresión de la hepatitis crónica a cirrosis y la aparición de descompensación hepática o CHC, aumentando la supervivencia. Además, al suprimir la replicación viral se consigue reducir la capacidad infecciosa de los pacientes evitando la transmisión de la infección<sup>1,2</sup>. (Figura 1).

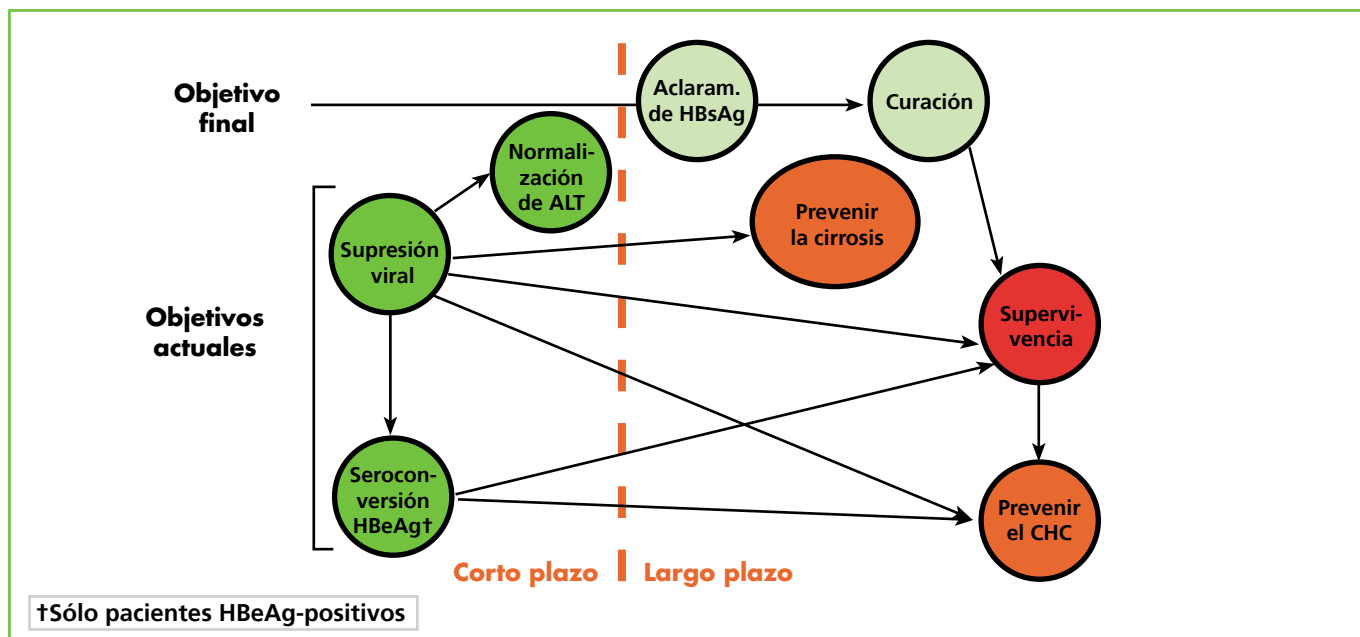


Figura 1

Objetivos del tratamiento.

Keefe EB et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:936-962. Lok AS, McMahon BJ. *Hepatology.* 2007;45:507-539.

## 2. Impacto de la historia natural en la resolución de la hepatitis B

La infección crónica por VHB presenta una historia natural dinámica y cambiante<sup>3</sup> que consta de cuatro fases evolutivas.

a) **Fase de tolerancia inmune** que se caracteriza por HBeAg positivo, niveles elevados de replicación viral (ADNVHB positivo por técnicas poco sensibles como la hibridación o el branched-DNA o  $\geq 10^5$  copias/ml por técnicas más sensibles como la PCR) y valores normales o poco elevados de ALT con leve inflamación hepática o hígado normal en la biopsia, que indica la ausencia de respuesta inmune del huésped frente a los hepatocitos infectados. En los pacientes con infección perinatal o adquirida en la infancia precoz esta fase puede durar de 10 a 30 años, mientras que en los que adquieren la infección en la adolescencia o en la edad adulta es poco duradera. La tasa de seroconversión espontánea, definida como la pérdida de HBeAg con desarrollo de antiHBe, en esta fase es muy baja y los tratamientos suelen ser ineficaces.

b) **Fase de inmunoeeliminación** que se produce como resultado de los intentos del sistema inmune para eliminar el VHB de los hepatocitos infectados. Se caracteriza por HBeAg positivo, un aumento de los valores de ALT, un descenso de los niveles de ADNHB y un incremento de la actividad histológica con lesiones que varían desde cambios mínimos o hepatitis crónica leve a cirrosis activa. La duración de esta fase es muy variable, de semanas a años. Clínicamente puede cursar sin síntomas y con cifras de ALT elevadas de forma mantenida o con brotes de necrosis que muestran aumentos de ALT, que pueden alcanzar hasta valores superiores a 5 veces el valor superior normal (VSN),

acompañado de síntomas sugestivos de hepatitis aguda. Los pacientes HBeAg positivos que permanecen durante años en esta fase, sobre todo si presentan brotes repetidos de necrosis, tienen un riesgo mayor de desarrollar cirrosis y CHC. Un estudio reciente de Taiwán mostró que el riesgo relativo de CHC en varones HBsAg positivo HBeAg negativo era 9,6 pero aumentaba a 60,2 si eran HBeAg positivo, comparado con aquellos varones sin HbsAg<sup>4</sup>. También la supervivencia es menor en pacientes con cirrosis y HBeAg positivo<sup>5</sup>. Por ello, es de importancia capital conseguir la seroconversión a antiHBe. La tasa global de seroconversión espontánea es 10-15% anual, pero es muy variable. Es más frecuente en pacientes del sexo femenino, con niveles de ADNHB bajos, con marcada actividad inflamatoria en la biopsia hepática y con cifras de ALT elevadas. Si ALT es superior a 5 veces el VSN, la tasa de seroconversión anual alcanza el 50%. La influencia del genotipo tiene que demostrarse aún. En estudios asiáticos la seroconversión espontánea fue más frecuente en pacientes con genotipo B que con genotipo C; sin embargo, en un estudio español fue similar en pacientes con genotipos A y D, los que predominan en Europa<sup>6</sup>.

c) **Fase de portador inactivo**, que surge tras la seroconversión en la mayoría de los pacientes. Se caracteriza por HBeAg negativo y antiHBe positivo, ADNHB negativo por técnicas poco sensibles o  $< 2.000$  UI/ml por PCR, lesión hepática mínima o ausente en la biopsia y ALT persistentemente normal. El pronóstico es bueno. Un estudio italiano reciente mostró que tras un seguimiento de unos 30 años los portadores inactivos de VHB tenían una supervivencia similar a los controles no infectados pareados y no habían desarrollado cirrosis ni CHC<sup>7</sup>.

En esta fase 0,5-2% anual presentan resolución de la infección definida como la eliminación de HBsAg con apa-

rición de antiHBs. Si la resolución se ha producido tras alcanzar una cirrosis, persiste el riesgo de desarrollar CHC.

Sin embargo, 20% pueden sufrir hasta varios años después de la seroconversión, una reactivación caracterizada por reaparición o aumento de los niveles de ADN VHB, valores elevados de ALT que pueden alcanzar hasta 5-10 veces el VSN y actividad histológica con o sin reversión de HBeAg. Esta reactivación tardía puede ser espontánea, pero lo más frecuente es que ocurra tras la suspensión de un tratamiento inmunosupresor para neoplasias hematológicas o tumores sólidos, sobre todo si incluye corticoides o rituximab. Clínicamente puede ser asintomática, pero en ocasiones presenta síntomas de hepatitis aguda, que pueden ser graves o mortales<sup>8</sup>.

d) **Fase de hepatitis crónica HBeAg negativo** ocurre en 24%-33% de los pacientes que tras la seroconversión espontánea mantienen enfermedad hepática activa, en lugar de entrar en la fase de portador inactivo. Se debe a la presencia de mutaciones en la región precore o en la región promotor del core, que impiden o reducen la expresión del HBeAg. Se han descrito en todas las partes del mundo, pero son más frecuentes en los países mediterráneos y en Asia. Un estudio español señaló que esta fase se produce más en pacientes infectados con genotipo D (40%) que con genotipo A (15%)<sup>9</sup>.

### 3. Valoración de la respuesta al tratamiento

Los criterios que se utilizan para valorar la respuesta al tratamiento son:

#### 3.1 Respuesta virológica

Niveles de ADN VHB no detectables por técnicas RT-PCR (10-15 UI/mL).

#### 3.2 Respuesta serológica

En pacientes HBeAg positivo la pérdida de HBeAg con o sin seroconversión a antiHBe.

En todos los pacientes la pérdida de HBsAg con o sin aparición de antiHBs.

#### 3.3 Respuesta bioquímica

Normalización de ALT.

#### 3.4 Respuesta histológica

Descenso del índice de actividad histológica al menos 2 puntos con respecto al basal.

### 3.5 Respuesta completa

Respuesta virológica, respuesta bioquímica y pérdida de HBsAg.

La respuesta puede ser evaluada:

a) Durante el tratamiento, definiendo mantenida como la que persiste a lo largo del tratamiento y final como la que se obtiene al terminar un ciclo de tratamiento.

b) Después de suspender el tratamiento, definiendo sostenida como la que persiste 6 ó 12 meses tras la suspensión del mismo.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1315-41.
2. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-39.
3. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-42.
4. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY et al; Taiwan Community-Based Cancer Screening Project Group. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002; 347: 168-74
5. Realdi G, Fattovich G, Hadziyannis S, Schalm SW, Almasio P, Sánchez-Tapias J et al. Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study. The investigators of the European Concerted action on viral hepatitis (EUROHEP). *J Hepatol* 1994; 21: 656-66
6. Sánchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodés J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long term outcome of chronic hepatitis B in Western patients. *Gastroenterology* 2002; 123: 1848-56
7. Manno M, Cammà C, Schepis F, Bassi F, Gelmini R, Gianni F et al. Natural history of chronic HBV carriers from Northern Italy: Morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology* 2004; 127: 756-63
8. Perrillo RP. Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease. *Gastroenterology* 2001; 120: 1009-22

# TEMA 2. INDICACIONES DEL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B

E. Suárez-García (em121154@terra.es)

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

## Introducción

En el año 2009 se dispone en España de siete tratamientos aprobados para la hepatitis crónica B (HCB): el interferón alfa, cuyo uso ha sido desplazado por el interferón pegilado alfa-2a (PEGIFN), debido a su mejor posología y los análogos de nucleós/tidos (AN) lamivudina, adefovir dipivoxil, entecavir, telbivudina y tenofovir disoproxil fumarato; además, se puede utilizar por uso compasivo la asociación de tenofovir con emtricitabina, aprobada para la infección por VIH y activa frente a VHB.

A pesar de estas múltiples posibilidades, el tratamiento de la HCB sigue teniendo una eficacia limitada y un coste elevado, con riesgo de presentar efectos secundarios (si se utiliza PEGIFN) o de desarrollar resistencias (si se utilizan AN). El mayor conocimiento de la historia natural de la enfermedad y el uso de AN con mayor barrera genética a la resistencia permiten aumentar las indicaciones de tratamiento. No obstante, todavía no todos los pacientes con infección crónica por VHB deben ser tratados.

Toda persona con infección crónica por VHB es un candidato potencial al tratamiento. La decisión a tomar no es si el paciente debe ser tratado o no, sino cuándo debe iniciar el tratamiento. Si el tratamiento no está indicado en la actualidad, puede estarlo en el futuro porque se produzcan cambios en la replicación viral y/o en la intensidad de la lesión hepática o porque se disponga de nuevos fármacos o pautas terapéuticas más eficaces. Los pacientes sin indicación de tratamiento inmediato deben ser seguidos.

El tratamiento debe iniciarse en pacientes con hepatopatía activa o avanzada en la presentación o en los que se predice un riesgo elevado de desarrollar cirrosis o carcinoma hepatocelular (CHC) en los próximos 10 años. El tratamiento puede diferirse si la enfermedad hepática está quiescente o poco avanzada y el riesgo de cirrosis y CHC es bajo.

Las decisiones del tratamiento se basan fundamentalmente en los criterios clínicos, los niveles de ALT y ADN VHB y la histología. Se deben considerar el estado HBeAg; la edad, la profesión y las preferencias personales del paciente; y en mujeres en edad fértil la planificación familiar. En la decisión de iniciar el tratamiento debido al riesgo de resistencias, los efectos secundarios y el coste se deben tener en cuenta la duración prevista del mismo y la probabilidad de conseguir la supresión viral sostenida tras un tratamiento limitado.

## Historia natural

Antes de iniciar un tratamiento es útil conocer la historia natural de la infección crónica por VHB, que es muy dinámica y cambiante. Se distinguen cuatro fases en la infección<sup>1</sup> (Tabla 1):

- Tolerancia inmune
- Hepatitis crónica HBeAg positivo
- Hepatitis crónica HBeAg negativo
- Portador inactivo

Es importante señalar que en nuestro país predominan los pacientes con HC HBeAg negativo (79% de los pacientes tratados en nuestra Unidad). Estos pacientes suelen presentar una marcada fluctuación de los niveles de ADN VHB y transaminasas, que pueden ser bajos y normales, respectivamente, durante períodos variables de tiempo; en estos períodos es imposible distinguirlos de portadores inactivos, si no se realiza una biopsia hepática. Por ello, en pacientes HBeAg negativo es imprescindible un seguimiento frecuente (cada 3 ó 6 meses) y prolongado durante 1 ó 2 años antes de tomar decisiones terapéuticas.

Tabla 1. Fases de la infección crónica por VHB.

	HBsAg	HBeAg	ADNVHB (UI/mL)	ALT	Histología
Tolerancia inmune	Positivo	Positivo	= 20.000	Normal Mínima elevación	Normal Cambios mínimos
HC HBeAg positivo	Positivo	Positivo	= 20.000	Elevada	Hepatitis crónica
HC HBeAg negativo	Positivo	Negativo	= 2.000 < 2.000	Elevada Normal	Hepatitis crónica
Portador inactivo	Positivo	Negativo	< 2.000	Siempre normal	Normal Lesiones residuales

## Progresión a cirrosis hepática

En pacientes con HC HBeAg positivo el riesgo de progresión a cirrosis en países europeos es del 3,8 por 100 personas-años (17% de incidencia acumulada en 5 años) y en pacientes con HC HBeAg negativo del 9,7 por 100 personas-años (38% de incidencia acumulada en 5 años). Estos son los pacientes que debemos seleccionar para recibir tratamiento.

Los factores que predicen la progresión a cirrosis son: virales, del huésped y otros.<sup>2</sup>

### 1. Factores virales

a) El más importante es la replicación mantenida de VHB, caracterizada por la persistencia de HBeAg positivo y la detección de ADN VHB mediante técnicas poco sensibles no de PCR, niveles equivalentes a 100.000 copias/mL.

b) La infección por genotipo C en poblaciones asiáticas y por genotipo D en poblaciones caucásicas.

c) La presencia de mutaciones del promotor basal del core (A1762T/G1764A).

d) La coinfección por virus de hepatitis C (VHC), virus de hepatitis delta (VHD) o virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

### 2. Factores del huésped

a) El estadio de fibrosis y el grado de necroinflamación en el diagnóstico.

b) Los episodios recurrentes de exacerbación aguda.

c) La edad mayor de 40 años, que indica mayor duración de la infección por VHB.

d) El sexo masculino.

### 3. Otros factores

a) Ingesta de alcohol

En un estudio, el estadio de fibrosis en el diagnóstico se correlaciona con la progresión a cirrosis en 5, 10 y 15

años: 0%, 12% y 22% para el estadio F1 y 11%, 46% y 65% para el estadio F3, respectivamente. Es decir, el riesgo de cirrosis a medio plazo es bajo si el estadio de fibrosis es inferior a 2<sup>3</sup>.

## Indicaciones de tratamiento

Con los factores anteriormente descritos, para iniciar un tratamiento en un paciente con HCB:

a) El VHB debe estar activo, valorando:

- La positividad de HBeAg
- La replicación viral determinada mediante técnicas sensibles de PCR

b) La hepatopatía debe tener riesgo de progresión, valorando:

- El nivel de ALT
- El grado de inflamación y el estadio de fibrosis en la biopsia
- La edad

La indicación de tratamiento es evidente en pacientes con fallo hepático agudo, brotes o exacerbaciones agudas graves de HCB, y cirrosis compensada o descompensada. El tratamiento no se recomienda en pacientes HBeAg positivo en la fase de tolerancia inmune porque suelen tener enfermedad hepática leve y una baja probabilidad de seroconversión a antiHBe con el tratamiento. Tampoco se indica tratamiento en pacientes HBeAg negativo en la fase de portador inactivo porque el pronóstico es favorable y no hay evidencia de que una mayor supresión de los niveles bajos de ADN VHB mejore la progresión de la enfermedad.

La decisión de tratamiento más difícil de tomar es en pacientes con hepatitis crónica HBeAg positivo y HBeAg negativo. Por ello, en los últimos 5 años se han publicado diversas guías de consenso, que a continuación se analizan.

## Guías de consenso

Las guías de consenso de las Asociaciones Europea, Asia-Pacífico y Americana para el Estudio del Hígado publicadas en los años 2003 a 2005 recomendaban el tratamiento en pacientes, tanto HBeAg positivo como HBeAg negativo, con niveles de ADN-VHB superiores a 100.000 copias/mL y con niveles de ALT superiores a 2 veces el valor normal<sup>4-6</sup>. El umbral escogido de ALT se basaba en considerarlo un marcador fiable de lesión hepática avanzada y, sobre todo, por la correlación existente entre el nivel basal de ALT y la tasa de seroconversión en pacientes HBeAg positivo tratados con lamivudina, IFN, entecavir, telbivudina, adefovir y PEGIFN<sup>7-11</sup>.

En los últimos años se han publicado artículos que cuestionan estas indicaciones en dos aspectos. Sugieren reducir el nivel de carga viral necesaria para iniciar el tratamiento e indicarlo según dicho nivel de ADN-VHB independientemente del valor de ALT o la histología hepática.

### 1. Carga viral

Dos estudios realizados en Taiwan (REVEAL-HBV), en una cohorte de más de 3.500 pacientes con infección crónica por VHB con un seguimiento medio de 11 años, muestran que el riesgo de desarrollar cirrosis (diagnosticada con criterios ecográficos) y CHC (diagnosticado con los criterios BCLC) se asocia de forma independiente con los niveles basales de ADN-VHB, aumentando progresivamente a partir de 10.000 copias/mL<sup>12,13</sup>. En estos estudios los sujetos probablemente adquirieron la infección por VHB perinatalmente y los resultados pueden no ser extrapolables a poblaciones con menor duración de la infección. Los factores de riesgo obtenidos en estudios de cohortes no son siempre herramientas pronósticas seguras para pacientes individuales. Por tanto, el valor pronóstico de una determinación elevada de ADN-VHB en un paciente es incierto<sup>14</sup>. En el estudio REVEAL-HBV, cuando se valoran muestras pareadas al inicio y al final del seguimiento, el riesgo de CHC aumenta solo en pacientes con ADN-VHB superior a 10.000 copias/mL en una muestra y a 100.000 copias/mL en la otra, pero no en los que tienen entre 10.000 y 100.000 copias/mL en ambas, sugiriendo que el mal pronóstico se asocia con la replicación viral elevada de forma mantenida<sup>13</sup>. En un estudio griego todos los portadores inactivos de VHB presentan una carga viral inferior a 30.000 copias/mL, pero este nivel también ocurre en el 10% de las hepatitis crónicas HBeAg negativo y en el 20% si presentan ALT basal normal<sup>15</sup>.

### 2. ALT

Hay falta de correlación entre los niveles de ALT y la intensidad de la lesión hepática, porque la ALT puede afectarse por el sexo, la edad o el índice de masa corporal. Un estudio de casi 4.000 donantes de sangre italianos considerados sanos tras haber excluido enfermedad hepática, síndrome metabólico e ingesta de medicamentos sugiere reducir el nivel normal de ALT a 30 UI/L en hombres y a 19 UI/L en mujeres<sup>16</sup>. Un estudio de cohorte en más de 142.000 coreanos muestra que el riesgo relativo de muerte por enfermedad hepática o CHC se correlaciona con el nivel de transaminasas, incluso dentro del rango normal habitual, y que el mejor valor de corte de ALT para predecir el riesgo de muerte por enfermedad hepática en hombres es 30 UI/L<sup>17</sup>. Estos resultados se confirman también para la infección crónica por VHB. Un

estudio en más de 3.200 pacientes en Hong-Kong indica que el riesgo de presentar complicaciones hepáticas es mayor en los pacientes con un nivel de ALT entre 0,5 y 1 vez el valor superior normal que en aquellos con un nivel inferior a 0,5 veces el valor superior normal; el nivel de ALT con riesgo bajo de progresión es 27 UI/L en hombres y 16 UI/L en mujeres, cercanos a los de los estudios comentados previamente en población general<sup>18</sup>.

Más útil es conocer la intensidad de la lesión hepática que presentan los pacientes con HCB y ALT normal o poco elevada. En un estudio reciente de California la cuarta parte de los pacientes con ADN-VHB mayor de 10.000 copias/mL y ALT entre 1 y 1,5 el valor superior normal (definido como 30 UI/L en hombres y 19 UI/L en mujeres) tenían lesión hepática significativa. La prevalencia aumentaba con los niveles más elevados de ALT y con la edad, a partir de 35 años<sup>19</sup>. En otro estudio asiático 24% de pacientes con ADN-VHB mayor de 1.000 copias/mL y ALT persistentemente normal presentaban lesión hepática significativa (9% cirrosis). El riesgo de lesión significativa era mayor en pacientes con ALT entre 0,75 y 1 vez el valor superior normal y con edad superior a 40 años<sup>20</sup>.

La actualización de las guías de consenso de la Asociación Americana y Asia-Pacífico publicadas en 2007 y 2008 mantienen los criterios "clásicos", añadiendo la posibilidad de tratamiento en pacientes HBeAg negativo con niveles de ADN-VHB superiores a 2.000 UI/mL (unas 10.000 copias/mL) y en pacientes HBeAg positivo con niveles de ADN-VHB superiores a 20.000 UI/mL (unas 100.000 copias/mL) si los niveles de ALT son inferiores a 2 veces el valor normal y la biopsia muestra inflamación moderada/severa o fibrosis significativa. Pero no consideran el tratamiento en pacientes con cifras de ALT siempre normales<sup>21, 22</sup>.

La guía más reciente, la de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado publicada este año, considera las mismas indicaciones de tratamiento en pacientes con HCB HBeAg positivo y negativo y combina los tres criterios: ADN-VHB, ALT y lesión histológica. Recomienda el tratamiento si el ADN-VHB es superior a 2.000 UI/mL, la ALT está elevada y la biopsia muestra necroinflamación y/o fibrosis moderada o severa. En pacientes en los que se vaya a indicar tratamiento sin considerar el grado de actividad o el estadio de fibrosis no es necesaria la biopsia hepática<sup>23</sup>. La lesión histológica puede valorarse mediante métodos no invasivos, como los marcadores séricos y la elastografía transitoria, cuando se validen para la HCB<sup>24, 25</sup>.

Los criterios más amplios de tratamiento se encuentran en un algoritmo terapéutico propuesto por un grupo de expertos americanos y en la guía de consenso de la Asociación Española para el Estudio del Hígado que recomiendan tratamiento en pacientes HBeAg positivo y HBeAg negativo incluso con ALT normal si presentan en la biopsia lesión evidente<sup>26, 27</sup>.

Un estudio griego reciente que utiliza estos criterios en HCB HBeAg negativo muestra que la mayoría de pacientes con ALT elevada y ADN-VHB superior a 2.000 UI/mL tienen lesión significativa con indicación de tratamiento, así como el 62% de los pacientes con ALT elevada y ADN-VHB inferior a 2.000 UI/mL. Sin embargo, sólo 17% de los pacientes con ALT siempre normal y ADN-VHB superior a 2.000 UI/mL tienen indicación de tratamiento<sup>28</sup>.

**Tabla 2. Guías de consenso de indicación de tratamiento en HCB.**

	HBeAg positivo		HBeAg negativo	
	ADNVHB (UI/mL)	ALT	ADNVHB (UI/mL)	ALT
AEEH 2006***	> 2.000	Elevada	> 2.000	Elevada
AASLD 2007	> 20.000 > 20.000	> 2 x VSN 1-2 x VSN si lesión*	> 20.000 > 2.000	> 2 x VSN 1-2 x VSN si lesión*
Keeffe 2008	= 20.000 = 20.000 < 20.000	Elevada <sup>□</sup> Normal si lesión Si lesión**	= 2.000 = 2.000 < 2.000	Elevada <sup>□</sup> Normal si lesión Si lesión**
APASL 2008	> 20.000 > 20.000	> 2 x VSN 1-2 x VSN si lesión*	> 2.000 > 2.000	> 2 x VSN 1-2 x VSN si lesión*
EASL 2009	> 2.000	Elevada y lesión*	> 2.000	Elevada y lesión*

1 UI/mL  $\approx$  5 copias/mL

<sup>□</sup> Mayor de 30 UI/L en hombres y 19 UI/L en mujeres

\* Inflamación y/o fibrosis moderada o severa

\*\* Significativa

\*\*\* En ausencia de algún criterio si en biopsia cambios necroinflamatorios evidentes

En la **tabla 2** se resumen las recomendaciones de las diferentes guías de consenso.

## Propuesta de algoritmo de tratamiento

Teniendo en cuenta los criterios de las diferentes guías de consenso se propone el siguiente algoritmo de tratamiento.

### 1. Hepatitis crónica HBeAg positivo

Un estudio en más de 2.000 pacientes de Taiwan seguidos durante una media de 8,5 años muestra que el riesgo de desarrollar CHC se asocia con la positividad de HBeAg<sup>29</sup>. Por ello, todo paciente HBeAg positivo es candidato a tratamiento, si en 3-6 meses de seguimiento no presenta seroconversión espontánea.

Los pacientes HBeAg positivo suelen tener niveles de ADNHB  $\geq$  2.000 UI/mL, por lo que la indicación de tratamiento depende del nivel de ALT.

a) Si ALT es normal y sobre todo si la edad es inferior a 30 años, se encuentra en la fase de tolerancia inmune. Se recomienda no tratar y determinar ALT cada 3-6 meses. Si ALT se eleva actuar según el algoritmo.

b) Si ALT es inferior a 2 veces el valor normal de forma persistente, la edad es mayor de 40 años o existe una historia familiar de CHC, se recomienda realizar biopsia hepática considerando el tratamiento si la fibrosis es  $\geq$  2 o la inflamación portal o lobulillar es  $\geq$  3.

c) Si ALT es superior a 2 veces el valor normal en pacientes en situación estable, determinar ALT y HBeAg cada 1-3 meses durante 3-6 meses para valorar si se produce seroconversión espontánea. Si no ocurre, se recomienda iniciar tratamiento. La biopsia hepática no es necesaria, si bien es útil para conocer el grado y el estadio de la lesión hepática.

### 2. Hepatitis crónica HBeAg negativo

a) Si ADNHB es inferior a 2.000 UI/mL y ALT es normal, probablemente se trata de un portador inactivo y se recomienda no tratar. Es imprescindible un seguimiento determinando ALT y ADNHB cada 1-3 meses durante 1 año y posteriormente cada 6-12 meses, para confirmar el estado de portador inactivo y detectar posibles reactivaciones. Si aumentan los niveles de carga viral o ALT actuar según el algoritmo.

b) Si ADNHB es inferior a 2.000 UI/mL y ALT es elevada, realizar biopsia hepática para valorar si existe otra causa responsable de lesión hepática.

c) Si ADNHB es superior a 2.000 UI/mL y ALT es normal con una edad superior a 40 años o la ALT es inferior a 2 veces el valor normal, realizar biopsia hepática considerando el tratamiento si fibrosis  $\geq$  2 o inflamación portal o lobulillar  $\geq$  3, así como si tiene historia de exacerbaciones agudas con lesión leve histológica.

d) Si ADNHB es superior a 2.000 UI/mL y ALT superior a 2 veces el valor normal, se recomienda iniciar tratamiento. La biopsia hepática no es necesaria, si bien es útil

**Tabla 3. Algoritmo de tratamiento en HCB.**

HBeAg	ADNVHB (UI/mL)	ALT (x VSN)	BIOPSIA HEPATICA	LESION HEPATICA	RECOMENDACION
Positivo	= 2.000	Normal* Edad < 30 años	No		No tratamiento ALT cada 3-6 meses
Positivo	= 2.000	1 - 2	Aumento mantenido Edad > 40 años Historia familiar CHC	Fibrosis = 2 Inflamación = 3	TRATAMIENTO
Positivo	= 2.000	> 2	Opcional		ALT/HBeAg cada 1-3 m Si HBeAg + en 3-6 m TRATAMIENTO
Negativo	< 2.000	Normal*	No		No tratamiento ALT cada 1-3 m 1 año ALT cada 6-12 m
Negativo	< 2.000	Elevada	Sí	HCB Otra etiología	TRATAMIENTO No tratamiento
Negativo	= 2.000	Normal*	Edad > 40 años	Fibrosis = 2 Inflamación = 3 Exacerbación	TRATAMIENTO
Negativo	= 2.000	1 - 2	Sí	Fibrosis = 2 Inflamación = 3 Exacerbación	TRATAMIENTO
Negativo	= 2.000	= 2	Opcional		TRATAMIENTO

\* 30 UI/L en hombres y 19 UI/L en mujeres

para conocer el grado y el estadio de la lesión hepática.

En el algoritmo se considera valor normal de ALT 30 UI/L en hombres y 19 UI/L en mujeres.

En la **tabla 3** se muestra el algoritmo de tratamiento propuesto.

## BIBLIOGRAFÍA

- Simón Marco MA. Historia natural. Consenso para el tratamiento de las hepatitis B y C. Virus de la hepatitis B. Gastroenterol Hepatol 2006; 29 (Supl 2):7-10.
- Fattovich G, Bortolotti F and Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. J Hepatol 2008; 48:335-52.
- Park BK, Park YN, Ahn SH, LeeKS, Chon CY, Moon YM, et al. Long-term outcome of chronic hepatitis B based on histological grade and stage. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22:383-8.
- EASL Jury. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002; Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version). J Hepatol 2003;39 (Suppl 1):S3-25
- 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;25:472-89
- Lok ASF, McMahon BJ. AASLD Practice Guideline. Chronic hepatitis B: update of recommendations. Hepatology 2004;39:857-61
- Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, Dienstag JL, Schiff ER, Schalm SW, et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. Hepatology 2002;36:186-94.
- Lok AS, Schiff ER, Tsai NC, Rustgi VK, Shiffman M, Martin P, et al. Entecavir is effective irrespective of baseline ALT and HBV-DNA strata for histological and virological endpoints (abstract). Gastroenterology 2005; 128 (Suppl):A742.
- 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, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2003;348:808-16.
- Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2005; 352:2682-95.
- Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. Gastroenterology 2006; 130:678-86.
- Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA 2006;295:65-73
- Lok ASF. Navigating the maze of hepatitis B treatments. Gastroenterology 2007;132:1586-94
- Manesis E, Papatheodoridis GV, Hadziyannis SJ. Serum HBV-DNA levels in inactive hepatitis B virus carriers. Gastroenterology 2002;122:2092-3
- Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. Ann Intern Med 2002;137:1-9
- Kim HC, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK, Suh I. Normal

- serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. *BMJ* 2004;328:983-9.
18. Yuen MF, Yuan HJ, Wong DKH, Yuen JCH, Wong WM, Chan AOO, et al. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. *Gut* 2005;54:1610-4
  19. Tsang PSY, Tringh H, García RT, Phan JT, Ha NB, Nguyen H et al. Significant prevalence of histological disease in patients with chronic hepatitis B and mildly elevated serum alanine aminotransferase levels. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:569-74.
  20. Gui H, Xie Q, Wang H, Lin Z, Cai W, Zhou X et al. Predictors of significant histological findings in chronic hepatitis B with persistently normal ALT levels (abstract). *Hepatology* 2007;46 (Suppl):A936
  21. Lok ASF, McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-39
  22. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int* 2008; 2:263-83.
  23. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50:227-42.
  24. Shin WG, Park SH, Jang MK, Hahn TH, Kim JB, Lee MS et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) can predict liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Dig Liver Dis* 2008;40:267-74
  25. Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Ledinghen et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009;29:242-7.
  26. Keeffe E, Dieterich DT, Han SHB, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1315-41
  27. Jurado de la conferencia de consenso. Documento de consenso de la AEEH sobre el tratamiento de las infecciones por los virus de las hepatitis B y C. *Gastroenterol Hepatol* 2006;29 (Supl 2):216-30
  28. Papatheodoridis GV, Manesis EK, Manolakopoulos S, Elefsionitis IS, Goulis J, Giannousis J et al. Is there a meaningful serum hepatitis B virus DNA cutoff level for therapeutic decisions in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis b virus infection?. *Hepatology* 2008;48:1451-9.
  29. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sung CA, Wang LY, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002;347:168-74

# 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 nucleósidos (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).

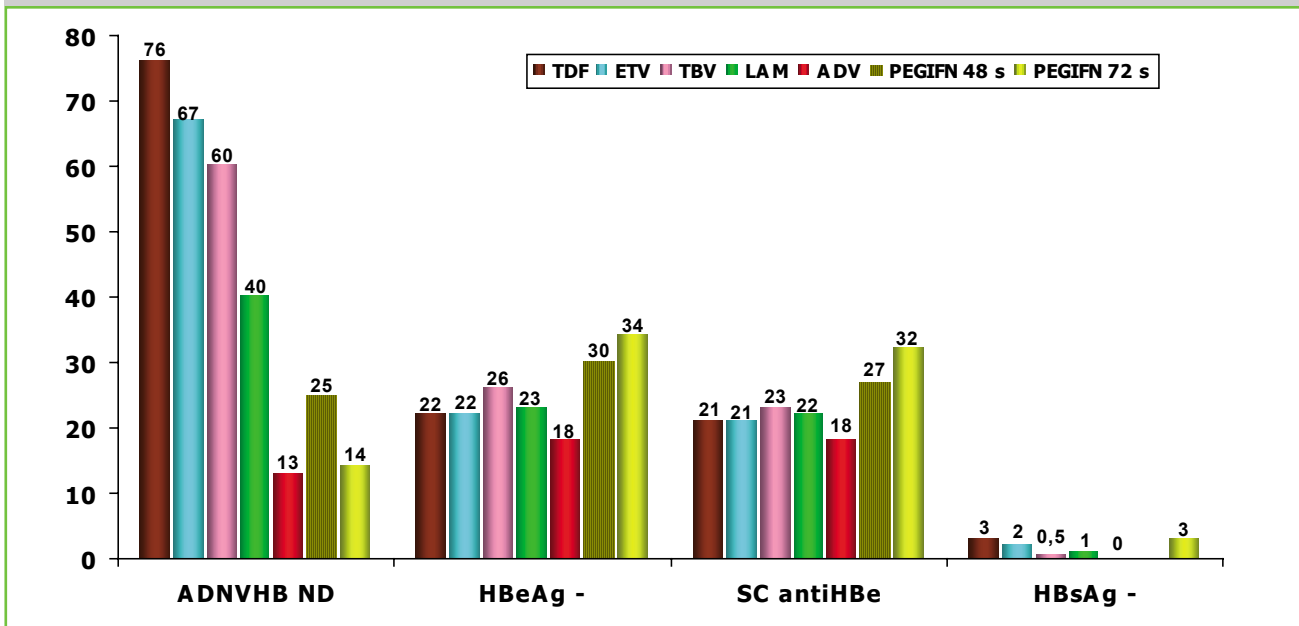
En la mayoría de los pacientes tratados no se consigue eliminar la infección por VHB, porque la replicación viral se mantiene por la presencia en el núcleo de los hepatocitos de 10-50 copias de ADN circular covalentemente cerrado (ADNccc), que es la especie de ADN viral más resistente a cualquier tratamiento. 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 negativo<sup>1-6</sup>. 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 ADNVB
- 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 ADNVB 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<sup>2,3,5,6</sup>.

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 tenofovir<sup>7-9</sup>. Prolongar el tratamiento mejora la respuesta, disponiendo de resultados con telbivudina (39% en tres años) y lamivudina (50% en cinco años)<sup>10,11</sup>. 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 tratamiento<sup>12</sup>.

## 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%)<sup>2</sup>.

b) **Telbivudina:** ADNVBH  $< 9 \log_{10}$  copias/mL y ALT  $\geq 2$  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 años<sup>13</sup>.

c) **Entecavir:** La seroconversión tras un año de tratamiento aumenta en relación con el nivel de ALT<sup>14</sup>.

## 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 objetivo<sup>15</sup>. 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 HBeAg<sup>16</sup>. 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 tratamiento<sup>17</sup>.

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  $\geq 2$  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%<sup>13</sup>.

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

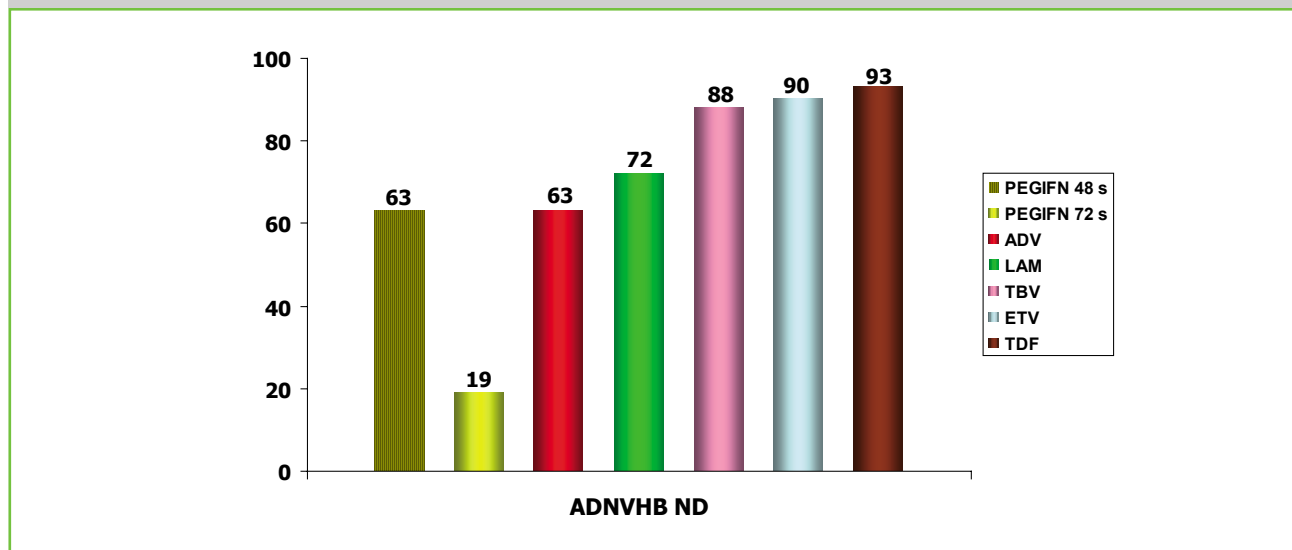
### 1. Eficacia

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<sup>1, 4-6</sup>.

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<sup>7, 18</sup>. Con telbivudina la respuesta a los 2 y 3 años desciende a 82-85% debido al desarrollo de resistencias<sup>8</sup>. 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 ADNVHB 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 A<sup>19</sup>.

## 2. Factores basales de respuesta

a) **PEGIFN:** Los factores que influyen significativamente en la respuesta combinada definida como ADNVHB <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 ADNVHB, 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 genotipo<sup>20</sup>.

b) **Telbivudina:** El único factor predictivo de ADNVHB no detectable a los 2 años de tratamiento es un índice de masa corporal <24,5 Kg/m<sup>2</sup><sup>13</sup>.

## 3. Factores de respuesta durante el tratamiento

a) **PEGIFN:** La respuesta sostenida definida como la no detectabilidad de ADNVHB 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 HBsAg<sup>21</sup>. 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 tratamiento<sup>22</sup>. 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 ADNVHB en la semana 24 de tratamiento. Los pacientes con ADBVHB basal  $< 7 \log_{10}$  copias/mL y con ADNVHB no detectable a las 24 semanas (95% de los tratados) consiguen a los 2 años ADNVHB no detectable en 91% y ALT normal en 83%<sup>13</sup>.

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 ADNVHB 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%)<sup>23</sup>. 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 FDA<sup>24</sup>. 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 renal<sup>25</sup>. 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	
<b>LAMIVUDINA</b>		
= 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	
<b>ENTECAVIR</b>		
	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
<b>TELBIVUDINA</b>		
= 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 HCB<sup>26</sup>.

## 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 semanas<sup>27</sup>.

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 registro<sup>28</sup>.

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<sup>7, 29</sup>.

Las recomendaciones actuales de las guías de práctica clínica es que el tratamiento se mantenga entre 24 y 48 semanas después de la seroconversión<sup>30, 31</sup>. 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 HBeAg positivo antes y/o al final del tratamiento y un descenso  $\geq 2,5$  log en ADNvHB total y ADNccc hepáticos<sup>32</sup>. 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<sup>1, 2</sup>. 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 monoterapia<sup>12</sup>. 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 posterior<sup>33</sup>. 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 estudios<sup>34</sup>.

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%)<sup>35</sup>. 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 combinación<sup>36</sup>. 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.

<b>HEPATITIS CRONICA HBeAg positivo</b>	
$\geq 9 \log_{10}$ 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**
<b>HEPATITIS CRONICA HBeAg negativo</b>	
$\geq 7 \log_{10}$ 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<sub>VHB</sub> <2x10<sup>6</sup> 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<sub>VHB</sub> 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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003;10:298-305.
- 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- $\alpha$ 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.

# TEMA 4. TRATAMIENTO DE LA CIRROSIS HEPÁTICA VHB. PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DEL VHB EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

J.M. Sousa-Martín (*jmsousam@gmail.com*)

Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

## 1. Tratamiento de la cirrosis hepática VHB

### Historia natural de la cirrosis VHB

Varios trabajos han evaluado la historia natural de la cirrosis hepática VHB y los factores que determinan su pronóstico. De Jongh estudia una cohorte de 98 pacientes con cirrosis VHB seguidos durante una mediana de 4.3 años. La supervivencia fue del 92% al año, 79% a los 3 años y 71% a los 5 años. El análisis multivariante mostró que la edad, bilirrubina y ascitis fueron los factores independientes relacionados con la supervivencia. El riesgo de muerte disminuyó cuando se produjo la seroconversión del HBeAg<sup>1</sup>. Realdi en una serie más amplia que incluyó a 366 pacientes con cirrosis hepática VHB compensada encontró una supervivencia del 84% y 68% a los 5 y 10 años respectivamente. Las variables que se asociaron a peor supervivencia fueron la edad, albúmina, plaquetas, esplenomegalia, bilirrubina y HBeAg positivo<sup>2</sup>. Fattovich realiza un estudio específico para determinar la influencia del virus de hepatitis delta (VHD) en la morbilidad y mortalidad de la cirrosis VHB compensada, presentando un aumento de riesgo de carcinoma hepatocelular (CHC), descompensación y muerte con un factor de 3.2, 2.2 y 2.0 respectivamente frente a los pacientes sin coinfección VHD<sup>3</sup>. Hui en un análisis retrospectivo de 96 casos de cirrosis VHB seguidos tras un primer episodio de descompensación, encuentra una supervivencia del 80% a los 2 años siendo la encefalopatía hepática y la albúmina menor de 2,8 g/dl los determinantes de la misma<sup>4</sup>. Kim realiza un amplio estudio en 203 pacientes con cirrosis VHB que habían sido hospitalizados por primera vez para control de la ascitis y fueron seguidos con una mediana de 80,7 meses. La supervivencia a 1 y 3 años fue del 50,7% y 18,7% respectivamente; los factores independientes asociados a la misma fueron el Child-Pugh, la cifra de leucocitos, creatinina, sodio y tratamiento antiviral<sup>5</sup>.

En resumen, la historia natural de la cirrosis VHB viene determinada por los parámetros de replicación viral (HBeAg, ADN VHB), función hepática (Child-Pugh, albúmina, bilirrubina), función renal (creatinina, sodio), existencia de hipertensión portal y descompensaciones de la enfermedad. La mayoría de estos estudios son de la era previa al tratamiento

con análogos de nucleósidos (AN) que obviamente tendrían una influencia positiva en el curso de la enfermedad.

### Recomendaciones de tratamiento antiviral

El tratamiento con interferón (IFN) está contraindicado en la cirrosis hepática descompensada por el riesgo de producir infecciones e incluso muerte. En pacientes con cirrosis hepática compensada el uso de IFN no estaría contraindicado, pero habitualmente se suele optar por AN.

La guía de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) recomienda considerar el tratamiento, en pacientes con cirrosis VHB compensada y ADN VHB detectable, incluso si las transaminasas son normales y la carga viral es inferior a 2000 UI/ml (10.000 copias/ml). En pacientes con cirrosis VHB descompensada y ADN VHB detectable el tratamiento debe instaurarse con carácter urgente. Si la enfermedad hepática está muy avanzada, el tratamiento no siempre consigue ser beneficioso y debe considerarse desde el inicio al paciente como candidato para trasplante hepático<sup>6</sup>.

La guía de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) recomienda tratamiento en la cirrosis VHB compensada si el ADN VHB es superior a 2000 UI/ml o si es inferior y las transaminasas están elevadas. En la cirrosis VHB descompensada debe iniciarse el tratamiento si el ADN VHB es detectable y enviar al paciente, si no presenta contraindicaciones, a un centro para trasplante hepático<sup>7</sup>.

En pacientes con cirrosis hepática y ADN VHB indetectable debe repetirse éste trimestralmente, a fin de iniciar el tratamiento lo más precozmente posible en caso de que se haga detectable.

## Experiencia con interferón pegilado (PEGIFN)

Buster evalúa la eficacia de PEGIFN alfa-2b en 70 pacientes HBeAg positivo con fibrosis avanzada (fibrosis Ishak 4-6) y enfermedad hepática compensada, comparándola con aquellos sin fibrosis avanzada. La respuesta virológica se produjo en un 25% de los casos con fibrosis avanzada, siendo más frecuente en los que presentaban cirrosis (30%) frente a los que no (14%). Los efectos adversos fueron similares, si bien la astenia, anorexia y trombopenia fueron más frecuentes en el primer grupo<sup>8</sup>.

## Experiencia con análogos de nucleósidos (AN)

Como se ha indicado antes, la replicación del VHB se asocia con mala evolución clínica en pacientes con cirrosis hepática. El tratamiento farmacológico retrasa la progresión de la enfermedad, puede mejorar los parámetros de función hepática a medio y largo plazo y podría retrasar e incluso obviar la indicación de trasplante hepático. El nivel de replicación viral previo al trasplante es el factor determinante de la probabilidad de recidiva del VHB tras el mismo, siendo lo ideal que los pacientes lleguen al mismo con carga viral indetectable. Por otra parte la aparición de resistencias se puede acompañar de reactivación de la enfermedad, con descompensación de la hepatopatía e incluso la muerte del paciente. Hasta la fecha el fármaco sobre el que hay más experiencia es la lamivudina, si bien su baja barrera genética con alta tasa de resistencias, lo desaconsejan como monoterapia en pacientes con cirrosis hepática VHB, exceptuando el tratamiento antes del trasplante hepático, siempre que no sea necesario prolongarlo más de 6 meses antes del mismo.

En un ensayo multicéntrico realizado en Asia en pacientes HBeAg positivo con fibrosis en puentes o cirrosis, tratados con lamivudina frente a placebo, se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en el incremento del Child-Pugh (3,4% vs 8,8%), desarrollo de CHC (3,9% vs 7,4%) y aparición de descompensación o muerte (7,8% vs 17,7%) en el grupo de placebo<sup>9</sup>.

Fontana valora la eficacia de lamivudina en 144 pacientes con cirrosis VHB descompensada, con una mediana de seguimiento de 16 meses. Durante el estudio la mayoría de las muertes (78%) ocurrieron en los 6 primeros meses, siendo la supervivencia actuarial a los 3 años de los que permanecían vivos al sexto mes, del 88%. En el análisis multivariante la bilirrubina, la creatinina y un ADN VHB detectable por técnicas no sensibles antes del tratamiento se asociaron con la mortalidad<sup>10</sup>. Este trabajo indica que si la función hepática no está excesivamente deteriorada al inicio del tratamiento y si la enfermedad no progresa en los 6 primeros meses, tiempo necesario para que disminuya la actividad inflamatoria, la enfermedad hepática tiende a estabilizarse.

El otro fármaco sobre el que hay amplia experiencia en el tratamiento de la cirrosis VHB es adefovir dipivovil. Schiff estudia 128 pacientes con cirrosis VHB descompensada que no respondieron a lamivudina, apreciando una media de disminución de ADN VHB de 3.1 log y 4.1 log tras 24 y 48 semanas de tratamiento. El Child-Pugh mejoró o se estabilizó en el 90% de los pacientes<sup>11</sup>. Se ha realizado otro estudio en 226 candidatos incluidos en lista para trasplante

hepático que previamente eran resistentes a la lamivudina y que fueron seguidos una mediana de 39 semanas. Después de 48 semanas la ALT, la albúmina, la bilirrubina y el tiempo de protrombina se normalizaron en 77%, 76%, 60% y 84% respectivamente. La puntuación MELD disminuyó una media de 2 puntos a la semana 40 y 3 puntos a la semana 96. El 91% de los pacientes disminuyó 1 punto en la clasificación de Child-Pugh a la semana 48. Solamente un 4% de los enfermos suspendieron adefovir por nefrotoxicidad al que pudieron contribuir la existencia de síndrome hepatorenal y el fallo multiorgánico. La probabilidad de resistencias fue 0%, 2% y 2% a las semanas 48, 96 y 144<sup>12</sup>.

No hay experiencia a largo plazo con entecavir. Schiff analiza la eficacia de entecavir en pacientes con VHB y fibrosis avanzada o cirrosis (fibrosis de Ishak 4-6) incluidos en tres estudios previos. De 1633 pacientes tratados, 120 presentaban fibrosis avanzada o cirrosis y fueron tratados con entecavir 0,5-1 mg/día. La fibrosis mejoró en un 33%-53% de los casos<sup>13</sup>.

En el congreso de la EASL de este año Buti presenta un estudio realizado en pacientes con cirrosis VHB compensada que habían realizado tratamiento con tenofovir 300 mg en el contexto de los dos ensayos de registro. De los 81 pacientes incluidos en el análisis, el 90% presentó una supresión del ADN VHB (<400 copias/ml) y el 83% normalizó las transaminasas tras 96 semanas de tratamiento sin que ningún paciente presentara elevación de creatinina o descompensación de la hepatopatía<sup>14</sup>.

En resumen, en pacientes con cirrosis hepática VHB debe monitorizarse el ADN VHB cada tres meses e iniciar tratamiento lo más precozmente posible y con carácter indefinido con fármacos con alta barrera genética como entecavir o tenofovir. Si no se dispone de esos fármacos se debe realizar tratamiento combinado con lamivudina y adefovir para evitar el riesgo de desarrollo de resistencias. Una vez iniciado el tratamiento la monitorización del mismo debe ser estrecha, a fin de detectar lo más precozmente posible las resistencias. La inhibición de la replicación viral tiene un curso favorable para evitar la descompensación de la cirrosis, el desarrollo de CHC y la muerte. En pacientes con cirrosis hepática descompensada el efecto beneficioso sobre la mejoría de la función hepática habitualmente se retrasa durante un periodo de 3-6 meses, por lo que no debería demorarse la valoración para trasplante hepático en ausencia de contraindicaciones.

## Tratamiento de la hepatitis B durante la quimioembolización

La quimioterapia sistémica puede inducir la reactivación del VHB, aumentando la replicación viral y originando lesión hepática aguda, en ocasiones grave como se comentará en el capítulo correspondiente. La quimioembolización transarterial es en la actualidad un tratamiento paliativo que aumenta la supervivencia en pacientes con CHC no subsidiarios de curación o bien se puede usar como tratamiento coadyuvante previo a la terapéutica percutánea (inyección de alcohol o radiofrecuencia). Por otra parte la quimioembolización se usa para evitar la progresión del tumor, que podría condicionar la exclusión en lista de espera en candidatos a trasplante hepático. En pacientes con hepatopatía avanzada (Child-Pugh B-C) esta terapéutica podría empeorar los parámetros de función hepática, mediante la inducción de isque-

mia del parénquima y provocar la descompensación hepática. En pacientes con VHB, todo esto se puede agravar por la reactivación viral que ha sido descrita en aproximadamente un 30% de los que se someten a este procedimiento<sup>15</sup>. La lamivudina se ha demostrado eficaz en prevenir la reactivación, siendo el único factor predictivo de la aparición de la misma un ADN-VHB superior a 10.000 copias/ml<sup>16</sup>.

## 2. Profilaxis y tratamiento del VHB en el trasplante hepático

En la actualidad la cirrosis VHB representa el 10% de las indicaciones de trasplante hepático. Hace años se consideraba la infección por VHB como una indicación contraindicada; estas reticencias venían determinadas por la baja supervivencia que se alcanzaba en estos pacientes, debido principalmente a la gravedad de la recidiva de la infección por VHB. Actualmente el uso de la gammaglobulina hiperinmune anti-VHB y los AN han disminuido de forma drástica la reinfección por VHB, de tal forma que en estos momentos la supervivencia de pacientes trasplantados por infección VHB es similar o superior a otras indicaciones.

### Características de la reinfección por VHB en pacientes sometidos a trasplante hepático

Se produce por la presencia de viriones circulantes en la sangre del receptor y por replicación extrahepática del VHB (ganglios, bazo, células mononucleares de sangre periférica). Aún en ausencia de replicación viral en el momento del trasplante, la reinfección es casi la regla (80%) si no se realiza profilaxis específica de la misma. En 1993 un estudio multicéntrico de Samuel determinó que el factor fundamental de riesgo para la recidiva era la presencia de replicación viral manifestada en forma de HBeAg positivo y/o ADN-VHB positivo por hibridación molecular<sup>17</sup>. Así mismo la reinfección por VHB disminuye en estados asociados a menor replicación viral (infección concomitante con VHD y trasplante por fallo hepático fulminante por VHB). Recientemente se ha relacionado la coexistencia de CHC en el momento del trasplante con una mayor tasa de reinfección VHB, posiblemente en relación con la replicación del virus B en células tumorales<sup>18</sup>.

Más del 90% de los pacientes reinfectados desarrollan lesiones en el injerto que generalmente son muy intensas, con rápida progresión a cirrosis en pocos meses. Una forma muy grave y peculiar de recidiva del VHB en pacientes trasplantados es la hepatitis colestásica fibrosante (HCF) descrita en 1991 por Davies; aparece en un 25% de pacientes reinfectados y cursa con aumento progresivo de bilirrubina, disminución de la tasa de protrombina, descenso de la albúmina y poca elevación de transaminasas. Histológicamente se caracteriza por gran grado de fibrosis y colestasis con poco infiltrado inflamatorio, acompañado de gran presencia de HBcAg y HBsAg en estudios inmunohistoquímicos<sup>19</sup>. En ausencia de respuesta a tratamiento con AN, cursa como insuficiencia hepática aguda con la muerte del paciente en 6-8 semanas desde el inicio del cuadro.

### Profilaxis de la reinfección por VHB

Los pacientes con infección crónica por VHB tienen una tasa de rechazo agudo menor que los trasplantados por otra indicación; esto estaría en relación con una alteración del sistema inmune, que por una parte permite perpetuar la

infección por VHB y por otra parte disminuiría la posibilidad de rechazo. El VHB presenta un receptor sensible a corticoides que aumenta la replicación viral; también se sabe que el tratamiento prolongado con ciclosporina o tacrolimus aumenta la tasa de cronificación tras infección aguda inhibiendo la respuesta de células T. Por estos motivos debe intentarse que la inmunosupresión de estos pacientes no sea agresiva a fin de disminuir el riesgo de recidiva. En cuanto al uso de fármacos en la profilaxis postrasplante la estrategia se puede dividir en cuatro tipos:

### 1. Gammaglobulina hiperinmune (GGHI) anti-VHB

Aumenta claramente la supervivencia del injerto y del paciente<sup>17</sup>. Las desventajas que presenta este tratamiento son el alto costo, la administración parenteral, la duración indefinida y la eficacia limitada (tasa de reinfección del 20-30%). Esta ineficacia puede venir determinada por la alta replicación viral previa al trasplante, la obtención de títulos inadecuados de anti-HBs (<100 IU/l) o por la presencia de mutaciones de escape en el determinante a del antígeno de superficie, lugar de unión de la GGHI anti-VHB. Por último tampoco está clara la pauta y vía de administración. Se usa tanto la vía intravenosa como la intramuscular (menor coste), y pautas fijas o lo que es más habitual, pauta variable para mantener títulos de anti-HBs por encima de 100 IU/l. En pacientes con viremia detectable en el momento del trasplante, especialmente si es superior a 100.000 copias/ml, el objetivo en los primeros meses podría ser conseguir un título de anti-HBs > 500 UI/l, usando si fuesen necesarias dosis más altas o dosificación más frecuente de GGHI anti-VHB. El tratamiento se inicia, por vía intravenosa, en fase anhepática y se continúa en el postoperatorio, ampliando progresivamente el intervalo de administración hasta realizarlo mensual o bimensualmente, habitualmente de forma variable a fin de mantener anti-HBs por encima de 100 UI/L. Se ha comprobado que en la mayoría de los pacientes tratados a largo plazo con GGHI anti-VHB persiste el VHB detectado por PCR tanto en células mononucleares de sangre periférica como en suero e hígado, indicando que la infección por VHB no suele desaparecer con la profilaxis, pero el VHB a niveles tan bajos no provoca enfermedad<sup>20, 21</sup>; estos datos apoyan que la profilaxis debe ser indefinida, ya que se ha establecido la alta posibilidad de reinfección en pacientes a los que se les suspende GGHI anti-VHB tras varios años de profilaxis. La reinfección por VHB suele acontecer en los primeros 12 meses y es excepcional a partir de los dos años en pacientes en los que se mantiene la inmunoprofilaxis; por este motivo se deben extremar las precauciones para evitar la reinfección en los primeros 12-24 meses postrasplante.

### 2. Análogos de nucleósidos/tidos (AN)

Presentan las ventajas de su fácil administración, buena tolerancia, ausencia de efectos sobre la inmunidad celular y generalmente su menor coste respecto a la GGHI anti-VHB. Por tanto a priori, serían los fármacos ideales para usar como profilaxis. De todos ellos, sobre el que hay más experiencia es la lamivudina a dosis de 100 mg diarios.

Los resultados a corto plazo (1-2 años) son similares a GGHI anti-VHB, pero a partir de los 2 años continúa aumentado el porcentaje de pacientes que se reinfectan en relación con el desarrollo de resistencias, llegando a ser del 41%-50% a los 3 años<sup>22, 23</sup>. Por este motivo no se recomienda la lamivudina como monoterapia para evitar la reinfección por

VHB. Un estudio realizado en 21 pacientes a los que se suspendió la GGHI anti-VHB y se continuó sólo con tratamiento con lamivudina y/o adefovir, tras una mediana de 26 meses tras el trasplante, mostró una tasa de recidiva viral de 0% y 9% a los 2 y 4 años<sup>24</sup>. Angus compara los resultados de continuar la profilaxis a partir de los 12 meses postrasplante con lamivudina y GGHI anti-VHB frente a la sustitución de GGHI anti-VHB por adefovir dipivoxil asociada a lamivudina. Tras una mediana de seguimiento de 21 meses tras la sustitución, no hubo ningún caso de reinfección consiguiendo una disminución significativa de los costes de la profilaxis<sup>25</sup>. Por tanto una alternativa para el futuro en la profilaxis de la reinfección por VHB postrasplante podría consistir en la combinación de AN sin GGHI anti-VHB a partir del primer o segundo año o bien en monoterapia con los fármacos que tengan una baja tasa de resistencias como entecavir o tenofovir. Son precisos estudios más amplios y con seguimientos más prolongados para recomendar este tipo de estrategia.

### 3. Gammaglobulina hiperinmune (GGHI) anti-VHB más análogos de nucleósidos/tidos (AN)

Ésta se puede considerar en la actualidad la profilaxis de elección para evitar la reinfección por VHB postrasplante. La tasa de recurrencia con profilaxis combinada es del 5%-10%<sup>26-30</sup>. Datos iniciales sugieren que los niveles de anti-HBs alcanzados en pacientes con tratamiento combinado de lamivudina y GGHI anti-VHB son superiores a los obtenidos en los pacientes con monoterapia GGHI anti-VHB, debido a que la inhibición de la replicación viral con lamivudina probablemente disminuye el consumo de GGHI anti-VHB para neutralizar el virus residual, aumentando la vida media de ésta<sup>29</sup>. No hay acuerdo en la dosis a emplear de GGHI anti-VHB asociada a AN. En los últimos años se propugna la terapia combinada pero con dosis de GGHI anti-VHB menores de lo habitual y por vía intramuscular con excelentes resultados y ahorro de coste. Gane en una amplia serie de 147 pacientes que recibieron bajas dosis de GGHI anti-VHB por vía intramuscular (400-800 UI) asociada a lamivudina 100 mg/día obtuvo un riesgo actuarial de recurrencia de 1% al año y 4% a los 5 años<sup>30</sup>. En cuanto al AN a emplear no hay estudios comparativos. Dado que el riesgo de recurrencia depende del grado de replicación viral previa al trasplante lo ideal es que el paciente llegue al mismo con carga viral indetectable y continuar en el postrasplante con el mismo AN que mantenía al paciente sin viremia. En el caso de que el paciente llegue al trasplante con resistencia al AN empleado, se debería añadir o sustituir el mismo por otro fármaco sin resistencia para combinarlo con GGHI anti-VHB en el postrasplante.

### 4. Vacunación

Tradicionalmente los pacientes cirróticos con mala función hepática y los pacientes trasplantados sometidos a inmunosupresión han sido malos respondedores a la vacunación de VHB, con tasas de respuesta de aproximadamente 30%<sup>31</sup>. Dos grupos españoles han presentado los resultados preliminares de un protocolo de vacunación de VHB en pacientes que han estado en tratamiento con GGHI anti-VHB al menos durante 18 meses<sup>32, 33</sup>. Las dosis empleadas fueron el doble de las habituales, los ciclos de vacunación se repetían si no había respuesta y los pacientes no presentaban datos de replicación viral previa al trasplante. Ninguno de los pacientes se reinfectó y los títulos de anti-HBs que se consideraban protectores estaban por encima de 10 UI/L. Estos trabajos aportan dos perspectivas novedosas. Por una parte

la buena respuesta a la vacunación (82%), que podría deberse en primer lugar al periodo transcurrido desde el trasplante con la consiguiente disminución de la inmunosupresión y por otro lado a la repetición de los ciclos de vacunación si no había respuesta inicial; el otro aspecto novedoso es que el título considerado como protector es de 10 UI/L frente a lo considerado tradicionalmente que estaba en 100 UI/L. Posiblemente esto refleja la disminución de probabilidad de reinfección a medida que pasa el tiempo y el menor umbral protector necesario. Estos estudios incluyen a pocos pacientes, algunos fueron trasplantados por fallo hepático fulminante por VHB, que se correlaciona con una menor alteración del sistema inmune de base y el seguimiento es de un periodo corto de tiempo, por lo que hay que tomar estos resultados con extrema precaución. Estudios posteriores no han corroborado estos resultados, presentando respuesta tan sólo entre un 7%-11,8%<sup>34-36</sup>. La heterogeneidad de los resultados puede atribuirse a las dosis y pautas de vacunación empleadas y a las distintas características basales de los pacientes. Los candidatos ideales a esta profilaxis serían pacientes que se trasplantaron con carga viral indetectable, han permanecido al menos 1-2 años con GGHI anti-VHB y no presentan ADN-VHB detectable mediante PCR ultrasensible en suero. A pesar de todos estos condicionantes es probable que se debiera mantener el tratamiento con AN, que permitirían que continuasen protegidos de la reinfección aquellos casos en los que no se obtuviese respuesta a la vacuna.

### Profilaxis de la infección por VHB de novo

Aproximadamente un 3% de pacientes HBsAg negativo antes del trasplante hepático adquieren la infección por VHB después del mismo. Estas infecciones de novo por VHB pueden tener un triple origen:

a) Fallo hepático fulminante de etiología desconocida y con marcadores del VHB negativos. Se estima que entre un 5%-35% de estos fallos hepáticos fulminantes podrían estar provocados por VHB oculto sin expresión serológica de marcadores virales<sup>37</sup>.

b) Infección oculta procedente del receptor por reactivación de VHB a pesar de la negatividad del HBsAg. Son generalmente pacientes con marcadores de infección pasada por VHB, pero en los que la replicación viral puede persistir en suero o, sobre todo, en hígado como se explicará en un capítulo posterior. Esta situación es extremadamente infrecuente en el trasplante hepático<sup>38, 39</sup>.

c) Donante antiHBc positivo con anti HBs positivo o negativo. En este caso hay infección oculta por VHB en el donante. Este grupo representa la mayoría de las causas de infecciones de novo; está bien establecida esta vía desde el año 1995 por Wachs<sup>40</sup>. A pesar de presentar HBsAg negativo el hígado donante contiene VHB, generalmente detectable por técnicas de PCR en biopsia hepática, que se reactiva por la inmunosupresión. Este riesgo de transmisión de VHB procedente de donantes anti HBc positivo es muy alto oscilando en distintas series entre 35%-90%. El riesgo de infección de novo es menor si el receptor es anti-HBs positivo, algo mayor si es antiHBc positivo con antiHBs negativo y muy elevado si es antiHBc y antiHBs negativos. A la vista de estos datos es necesario establecer estrategias encaminadas a prevenir la infección de novo de donantes antiHBc positivo. Una opción consistiría en usar estos órganos (en España representan entre el 10%-12% de los donantes) en receptores HBsAg o

antiHBs positivos o bien realizar profilaxis con GGHI anti-VHB con o sin lamivudina, aunque en este caso la pauta no está bien establecida y se desconoce si debe ser tan estricta como las usadas para prevenir la reinfección. El curso clínico de la infección de novo es habitualmente hacia la cronicación, pudiendo tener consecuencias deletéreas para el injerto al igual que la reinfección.

### Tratamiento de la infección por VHB postrasplante hepático

Una vez que la infección por VHB aparece en el injerto, ya sea por reinfección o infección de novo, puede evolucionar hacia la cronicación con rápido desarrollo de cirrosis o a la HCF con un curso agudo, habitualmente de mal pronóstico. Los pacientes presentan habitualmente una carga viral muy elevada con HBeAg positivo. La situación de tolerancia inmunológica no es habitual y el aclaramiento de HBsAg es excepcional. Por toda estas razones el tratamiento debe instaurarse lo más precozmente posible y con carácter indefinido.

El tratamiento con IFN no es eficaz en esta situación y por lo tanto sólo se usan AN. Aproximadamente un 30% de pacientes sometidos a trasplante hepático presentan insuficiencia renal, generalmente en relación con los inhibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimus), siendo imprescindible en estos casos el ajuste de la dosis en relación al aclaramiento de creatinina. El alto porcentaje de resistencias asociadas al uso de lamivudina en monoterapia, excluyen este fármaco del tratamiento postrasplante, salvo que se utilice en el contexto de terapia combinada. Recientes estudios que incluyen series amplias de pacientes muestran la eficacia de adefovir sólo o en combinación con lamivudina en mejorar la histología, la bioquímica y la supervivencia<sup>41</sup>. No obstante, su menor capacidad de inhibir la replicación de VHB podría desaconsejar su uso en monoterapia. Aunque no hay estudios que lo avalen, en la actualidad se debería considerar el tratamiento de elección por su potencia y bajo perfil de resistencias con entecavir o tenofovir, solos o asociados a AN. En la elección deben influir los fármacos previamente empleados y los resultados del estudio de resistencias genotípicas. Una vez iniciado el tratamiento debe monitorizarse los parámetros de función hepática y el ADN VHB en intervalos no superiores a 3 meses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. De Jongh FE, Janssen HL, de Man RA, Hop WC, Schalm SW, van Blankenstein M. Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1992; 103: 1630-1635.
2. Realdi G, Fattovich G, Hadziyannis S, Schalm SW, Almasio P, Sanchez-Tapias J, et al. Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study. The Investigators of the European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *J Hepatol* 1994; 21: 656-666.
3. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *Gut* 2000; 46(3):420-426.
4. Hui AY, Chan HL, Leung NW, Hung LC, Chan FK, Sung JJ. Survival and prognostic indicators in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis after onset of hepatic decompensation. *J Clin Gastroenterol*. 2002; 34(5): 569-572.
5. Kim SU, Han KH, Nam CM, Park JY, Kim do Y, Chon CY, Ahn SH. Natural history of hepatitis B virus-related cirrhotic patients hospitalized to control ascites. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 23(11): 1722-1727.
6. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2009; 50(2): 227-242.
7. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45(2):507-539.
8. Buster EH, Hansen BE, Buti M, Delwaide J, Niederau C, Michielssen PP, et al. Peginterferon alpha-2b is safe and effective in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with advanced fibrosis. *Hepatology* 2007; 46: 388-394.
9. 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; 351: 1521-1531.
10. Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP, Vierling JM, Wright T, Rakela J, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology* 2002; 123: 719-727.
11. Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, Tillmann HL, Samuel D, Zeuzem S, Lilly L, Rendina M, Villeneuve JP, Lama N, James C, Wulfsohn MS, Namini H, Westland C, Xiong S, Choy GS, Van Doren S, Fry J, Brosgart CL; Adefovir Dipovoxil Study 435 International Investigators Group. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology* 2003; 38(6):1419-1427.
12. Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, et al. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results. *Liver Transp*. 2007; 13: 349-360.
13. Schiff E, Simsek H, Lee WM, Chao YC, Sette H Jr, Janssen HL, Han SH, Goodman Z, Yang J, Brett-Smith H, Tamez R. Efficacy and safety of entecavir in patients with chronic hepatitis B and advanced hepatic fibrosis or cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103(11): 2776-2783.
14. Buti M, Hadziyannis S, Mathurin P, Urbanek P, Sherman M, Strasser S, Wang C, Petersen J, Heathcote EJ, Marcellin P, Sorbel J, Mondou E, Anderson J, Rousseau F. Two years safety and efficacy of tenofovir disoproxil fumarate (TSF) in patients with HBV-induced cirrhosis. *J Hepatol* 2009; 50 (suppl 1): S10-S11.
15. Jang JW, Choi JY, Bae SH, Kim CW, Yoon SK, Cho SH, Yang JM, Ahn BM, Lee CD, Lee YS, Chung KW, Sun HS. Transarterial chemo-lipiodolization can reactivate hepatitis B virus replication in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2004; 41(3): 427-435.
16. Jang JW, Choi JY, Bae SH, Yoon SK, Chang UI, Kim CW, Cho SH, Han JY, Lee YS. A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemo-lipiodolization. *Hepatology* 2006; 43(2): 233-240.
17. Samuel D, Muller R, Alexander G et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993; 329: 1842-1847.
18. Faria LC, Gigou M, Roque-Afonso AM, Sebah M, Roche B, Fallot G, Ferrari TC, Guettier C, Dussaix E, Castaing D, Brechot C, Samuel D. Hepatocellular carcinoma is associated with an increased risk of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Gastroenterology*. 2008; 134(7): 1890-1899.
19. Davies S, Portmann B, O'Grady J et al. Hepatic histological fin-

- dings after trasplantation for chronic hepatitis B virus infection, including a unique pattern of fibrosing cholestatic hepatitis. *Hepatology* 1991; 13(1): 150-157.
20. Roche B, Feray C, Gigou M, Roque-Afonso AM, Arulnaden JL, Delvart V, et al. HBV DNA persistence 10 years after liver transplantation despite successful anti-HBS passive immunoprophylaxis. *Hepatology* 2003; 38: 86-95.
  21. Freshwater DA, Dudley T, Cane P, Mutimer DJ. Viral persistence after liver transplantation for hepatitis B virus: a cross-sectional study. *Transplantation* 2008 27; 85(8): 1105-1111.
  22. Mutimer D, Pillay D, Dragon E, Tang H, Ahmed M, O'Donnell K, et al. High pre-treatment serum hepatitis B virus titre predicts failure of lamivudine prophylaxis and graft re-infection after liver transplantation. *J Hepatol* 1999;30:715-721.
  23. Perrillo RP, Wright T, Rakela J, Levy G, Schiff E, Gish R, et al. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;33:424-432.
  24. Wong SN, Chu CJ, Wai CT, Howell T, Moore C, Fontana RJ, Lok AS. Low risk of hepatitis B virus recurrence after withdrawal of long-term hepatitis B immunoglobulin in patients receiving maintenance nucleos(t)ide analogue therapy. *Liver Transpl* 2007; 13(3):374-381.
  25. Angus PW, Patterson SJ, Strasser SI, McCaughan GW, Gane E. A randomized study of adefovir dipivoxil in place of HBIG in combination with lamivudine as post-liver transplantation hepatitis B prophylaxis. *Hepatology* 2008; 48(5): 1460-1466.
  26. Angus PW, McCaughan GW, Gane EJ, Crawford DH, Harley H. Combination low-dose hepatitis B immune globulin and lamivudine therapy provides effective prophylaxis against postransplantation hepatitis B. *Liver Transpl* 2000; 6: 429-433.
  27. Marzano A, Salizzoni M, Bernardi-Venon W, Smedile A, Franchello A, Ciancio A, et al. Prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation in cirrhotic patients treated with lamivudine and passive immunoprophylaxis. *J Hepatol* 2001; 34: 903-910.
  28. Rosenau J, Bahr MJ, Tillmann HL, Trautwein C, Klempnauer J, Manns MP, et al. Lamivudine and low-dose hepatitis B immune globulin for prophylaxis of hepatitis B reinfection after liver transplantation possible role of mutations in the YMDD motif prior to transplantation as a risk factor for reinfection. *J Hepatol* 2001;34: 895-902.
  29. Sousa JM, Pareja F, Serrano J, Gomez MA, Garcia I, Tamayo MJ, Diaz C, Martin C, Pascasio JM, Hinojosa R, Perez-Bernal JB, Cañas E, Sayago M, Bernardos A. Comparison between levels of anti-HBS with a fixed administration dose of HBIG and a combination of HBIG and lamivudine for the prophylaxis of hepatitis B after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2003 ; 35(2): 723-724.
  30. Gane EJ, Angus PW, Strasser S, Crawford DH, Ring J, Jeffrey GP, McCaughan GW; Australasian Liver Transplant Study Group. Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Gastroenterology* 2007 ; 132(3): 931-937.
  31. Pascasio JM, Aoufi S, Gash A, Sousa JM, Perea R, Sayago M, Ferrer MT, Valencia R, Gómez-Bravo MA, Bernardos A, Márquez JL. Response to a vaccination schedule with 4 doses of 40 microg against hepatitis B virus in cirrhotic patients evaluated for liver transplantation. *Transplant Proc* 2008 ; 40(9): 2943-2945.
  32. Sánchez-Fueyo A, Rímola A, Grande L et al. Hepatitis B immunoglobulin discontinuation followed by hepatitis B virus vaccination: a new strategy in the prophylaxis of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2000, 31, 496-501.
  33. Barcena R, Fernandez-Braso M, Urman J, López-San Román A, del Campo S, Moreno N, Lopez P, Garcia M, Plaza MP, Garcia Plaza A. Response to hepatitis B virus vaccine in patients transplanted for HBV-related liver disease under specific gammaglobulin prophylaxis. *Transplant Proc*. 1999; 31(6): 2459-2460.
  34. Angelico M, Di Paolo D, Trinito MO, Petrolati A, Araco A, Zazza S, Lionetti R, Casciani CU, Tisone G. Failure of a reinforced triple course of hepatitis B vaccination in patients transplanted for HBV-related cirrhosis. *Hepatology* 2002; 35: 176-181.
  35. Karasu Z, Ozacar T, Akarca U, Ersoz G, Erensoy S, Gunsar F, Kobat A, Tokat Y, Batur Y. HBV vaccination in liver transplant recipients: not an effective strategy in the prophylaxis of HBV recurrence. *J Viral Hepat* 2005; 12(2): 212-215.
  36. Lo CM, Liu CL, Chan SC, Lau GK, Fan ST. Failure of hepatitis B vaccination in patients receiving lamivudine prophylaxis after liver transplantation for chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2005; 43(2): 283-287.
  37. Roche B, Samuel D, Gigou M, Feray C, Viroit V, Schmetts L, David MF, Arulnaden JL, Bismuth A, Reynes M, Bismuth H. De novo and apparent de novo hepatitis B virus infection after liver transplantation. *J Hepatol*. 1997; 26(3): 517-526.
  38. Tur-Kaspa R, Braun M, Ben-Ari Z. Hepatitis B core antibody-positive liver recipients and hepatitis B reaction after liver transplantation. *Transplantation*. 2002; 73(3):331-332.
  39. Maguire D, Heaton ND, Smith HM. Failure of reactivation of hepatitis B after liver transplantation in hepatitis B surface antigen-negative, core antibody-positive recipients. *Transplantation*. 2002; 73(3): 481-482.
  40. Wachs M, Amend W, Ascher N et al, The risk of transmisión of hepatitis B from HbsAg (-), HbcAb (+), HBIGM (-) organ donors. *Transplantation* 1995, Vol 59, 230-234, Nº 2 , 230-234.
  41. Bárcena R, Del Campo S, Moraleda G, Casanovas T, Prieto M, Buti M, Moreno JM, Cuervas V, Fraga E, De la Mata M, Otero A, Delgado M, Loinaz C, Barrios C, Dieguez ML, Mas A, Sousa JM, Herrero JI, Muñoz R, Avilés JF, Gonzalez A, Rueda M. Study on the efficacy and safety of adefovir dipivoxil treatment in post-liver transplant patients with hepatitis B virus infection and lamivudine-resistant hepatitis B virus. *Transplant Proc* 2005; 37(9): 3960-3962.

# 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)<sup>1</sup>. 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<sub>VHB</sub> 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<sup>2,3</sup>. 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 VHB<sup>4</sup>. 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<sup>1,5</sup>. 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 cruzadas<sup>6</sup>.

## 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 son<sup>6</sup>:

### 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 tratamiento<sup>7</sup>. 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 fármaco<sup>7</sup>.

### 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 fármaco<sup>8</sup>. Como ya se ha comen-

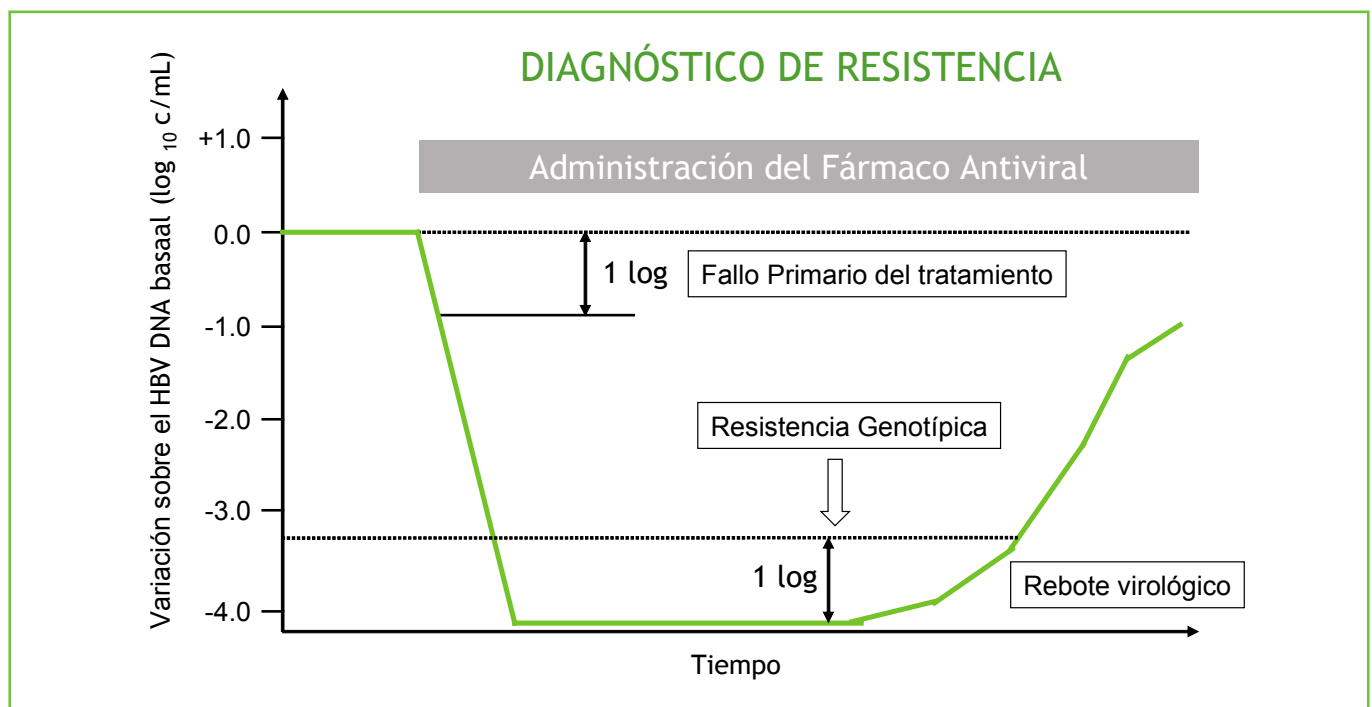


Figura 1

Fallos durante el tratamiento del VHB: Definiciones y momento de aparición. Tomado de Locarnini et al<sup>7</sup>.

tado, las mutaciones son primarias y secundarias o compensadoras. Las mutaciones no suelen estar presentes antes del tratamiento en pacientes no tratados previamente (naïve)<sup>9</sup> 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 significativa<sup>8</sup>.

### 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 mutaciones<sup>10</sup>. 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 AO<sup>11</sup>. 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 ciclopentanicos (entecavir)<sup>6</sup>. 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-tiicitidina 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 log<sub>10</sub> copias/ml y 4,7 log<sub>10</sub> 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 negativo<sup>12</sup>. A los 5 años la mutación

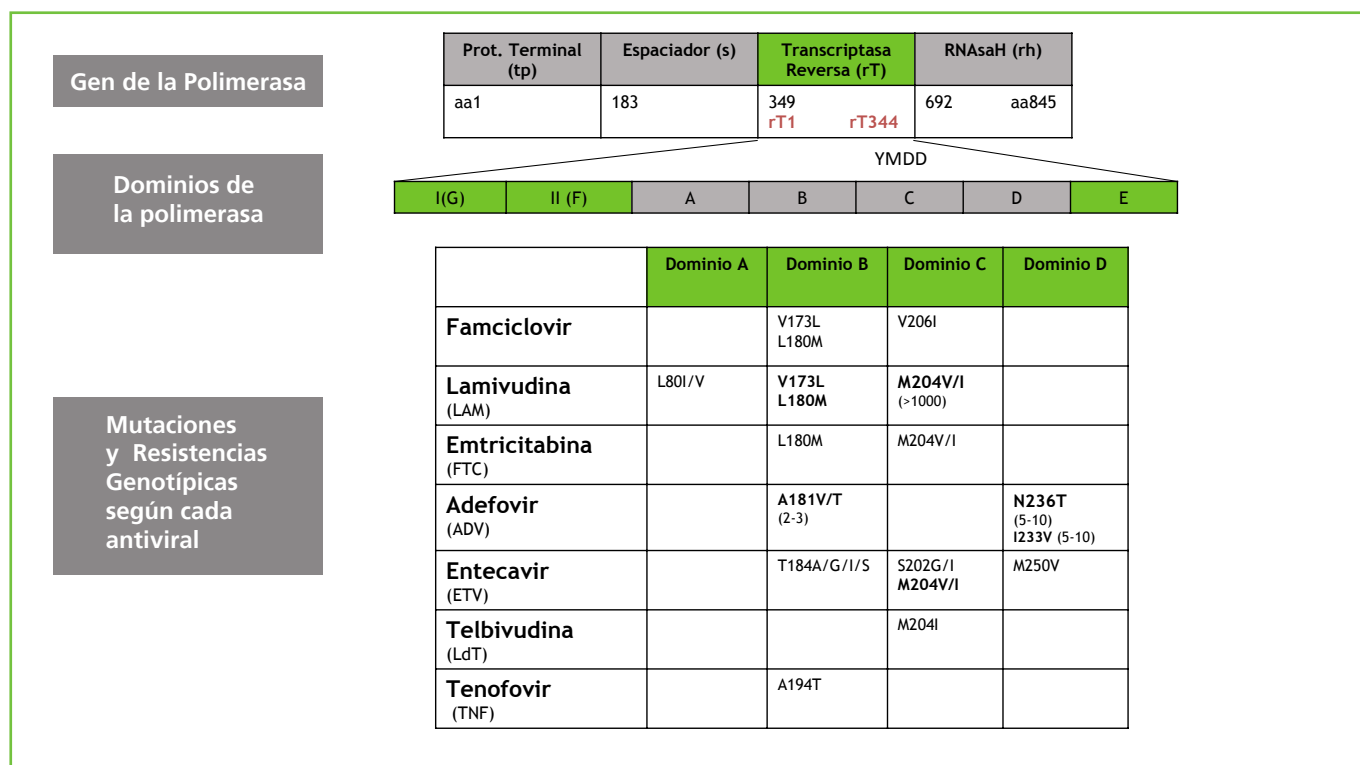


Figura 2

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 al<sup>10</sup>.

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% respectivamente<sup>13</sup>. 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 tratamiento<sup>12</sup>. 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 rM204I<sup>14</sup>. 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 fármaco<sup>6</sup>. 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 años<sup>15</sup>. 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 ocasiones<sup>15</sup>.

#### 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 fármaco<sup>16</sup>. 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 fármaco<sup>17</sup>. 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 años<sup>18</sup>. 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 bioquímica<sup>19</sup>. 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 conocidas<sup>6</sup>. Como se

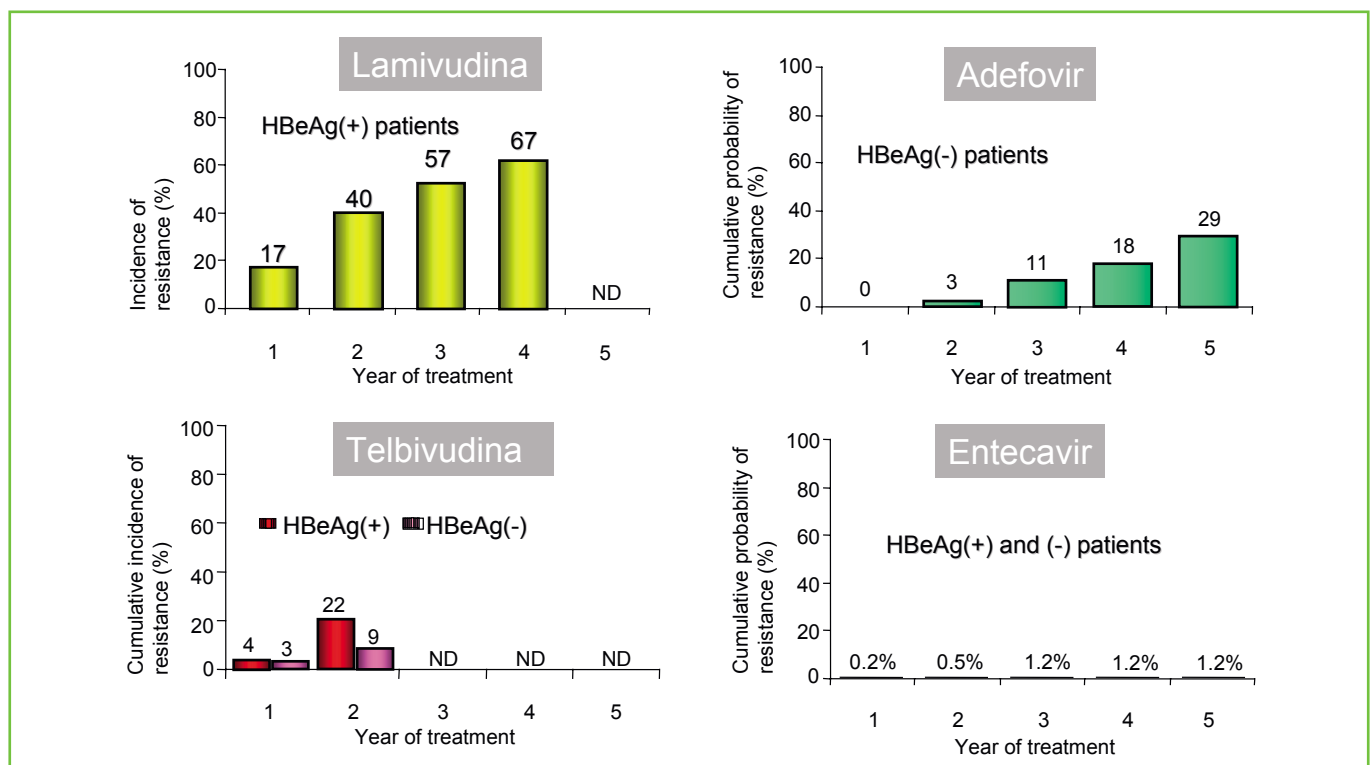


Figura 3

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 cumplidor<sup>6</sup>. 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<sup>4, 20</sup>. 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<sup>21, 22</sup>. 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 beneficios<sup>23</sup>. 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 infectados<sup>24</sup>. 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 tenofovir<sup>4</sup>.
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 antiviral<sup>25</sup>.
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 secuenciales<sup>4</sup>. 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, etc<sup>6</sup>. 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 adefovir<sup>26</sup>, cambio a entecavir<sup>27</sup> o cambio a tenofovir<sup>28</sup>. 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% respectivamente<sup>29</sup>. 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 combinado<sup>30</sup>. 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 hepáticas<sup>20</sup>. EASL – Asociación Europea para el estudio del hígado<sup>4</sup>. 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 fármaco<sup>31</sup>. 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 manejo<sup>32</sup>.

## 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.

# TEMA 6. COINFECCIÓN POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y VIRUS DE HEPATITIS B

D. Merino-Muñoz (*lmerino2001@terra.es*), F. Rodríguez-Gómez (*med007369@telefonica.net*)

Servicio de Medicina Interna. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

## Dimensión del problema

El virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) comparten las vías de transmisión parenteral, sexual y vertical, por lo que es frecuente la coinfección por ambos virus. A nivel mundial se estima que aproximadamente 40 millones de personas están infectadas por el VIH<sup>1</sup> y entre 350 y 400 millones de personas por el VHB<sup>2</sup>. En los países occidentales, la infección crónica por VHB es 10 veces más frecuente entre los individuos VIH positivos que en la población general<sup>3</sup>. Más del 80% de los pacientes VIH han estado expuestos al VHB y aproximadamente el 10% tienen infección crónica por el mismo<sup>4-5</sup>, lo que supone un total de 4 millones de personas con coinfección a nivel mundial. En España, la proporción de pacientes VIH positivos con infección crónica por el VHB es similar y, en cifras absolutas, representa un colectivo de 8.000-10.000 personas<sup>6</sup>. La prevalencia de coinfección no obstante varía según el área geográfica y el colectivo de riesgo. En Norte América y Europa, más de la mitad de los homosexuales VIH presentan infección por VHB pasada haciéndose crónica en el 5-10% de los casos<sup>7</sup>. De forma global, las tasas de coinfección son ligeramente inferiores en usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) y en la transmisión heterosexual<sup>8</sup>.

De los 8 genotipos del VHB descritos (A-H), en la población española los genotipos A y D son los predominantes representando conjuntamente en torno al 90% de los casos estudiados<sup>9</sup>. En la población VIH, el genotipo A afecta preferentemente a los varones homosexuales HBeAg positivo y responde mejor al tratamiento con interferón (IFN). Por el contrario, el genotipo D predomina en sujetos con antecedentes de UDVP y a menudo cursa con HBeAg negativo<sup>10</sup>. El genotipo del VHB no parece afectar a la respuesta a inhibidores de la polimerasa<sup>11-12</sup>.

Tras la introducción del tratamiento antirretroviral de gran eficacia (TARGA) se ha asistido a un aumento espectacular de la supervivencia de estos pacientes así como a una disminución en los eventos que definen SIDA<sup>13</sup>. Como contrapartida, este aumento de supervivencia ha venido acompañado de un aumento de enfermedad hepática crónica

siendo considerada como la principal causa de morbilidad y mortalidad en varias cohortes de pacientes infectados por el VIH<sup>14-16</sup>.

## Modificación de la historia natural de la HB por el VIH

La infección por el VIH influye negativamente en la evolución de la HCB<sup>3-16</sup>. Los pacientes coinfectados VIH-VHB presentan niveles más elevados de ADN-VHB séricos, mayor prevalencia de HBeAg en suero y mayor expresión del HBcAg en los hepatocitos, todo ello como expresión de una mayor replicación viral. Esto se traduce clínicamente en mayor riesgo de cirrosis y mayores tasas de mortalidad, así como en un aumento de la cronificación de la hepatitis B<sup>17-20</sup>. El grado de cronicidad depende directamente del deterioro inmune en el momento de la infección. Así, en la cohorte MACS, si el nadir de CD4 fue superior a 250 cel/ $\mu$ l, el riesgo de persistencia del HBsAg fue de 7% frente a un 12% en aquellos con nadir de CD4 menos de 100 cel/ $\mu$ l<sup>16</sup>. Por otra parte estos pacientes tienen mayor riesgo de reactivación de la infección crónica por VHB que los mono infectados y las tasas de aclaramiento, tanto del HBsAg como del HBeAg, se reducen en comparación con los no infectados por el VIH<sup>18, 21</sup>.

En los pacientes coinfectados, el carcinoma hepatocelular (CHC) sucede en edades más tempranas y su comportamiento es más agresivo respecto a los mono infectados por VHB<sup>22-23</sup>. Además, la infección por el virus de la hepatitis D (VHD) puede contribuir a una progresión más rápida de la hepatopatía en pacientes coinfectados. En un estudio casos-control realizado en Taiwan en 104 pacientes con coinfección VIH-VHB, de los que 26 presentaban infección por VHB/VHD/VIH, se demuestra que aquellos con triple infección presentan mayores tasas de brotes de hepatitis, cirrosis, descompensación hepática y muerte respecto a los infectados por VIH-VHB durante un seguimiento de 9 años<sup>24</sup>.

**Tabla 1. Evaluación inicial del paciente con infección VIH y enfermedad hepática**

1. Anamnesis y exploración física
2. Pruebas para excluir infección por virus de hepatitis:
  - HBsAg, antiHBc y antiHBs; antiVHC y anti VHA IgG.
3. Si HBsAg positivo valorar replicación viral mediante determinación de: HBeAg/antiHBe, ADN VHB y antiVHD.
4. Pruebas de laboratorio para evaluar la presencia e intensidad de la enfermedad hepática: hemograma, AST, ALT, FA, GGT, BT, albúmina y actividad de protrombina
5. Determinación de alfa-fetoproteína
6. Ecografía abdominal
7. Valoración del grado de severidad de la enfermedad hepática mediante biopsia hepática ó técnicas no invasivas (marcadores serológicos, Fibroscan)

El aumento de la mortalidad hepática parece que es particularmente evidente tras la introducción del TARGA. El estudio multicéntrico de la cohorte MACS aporta unas tasas de mortalidad hepática de 14,2 por 1000 personas-año en varones coinfectados por VIH-VHB frente a un 0.8 por 1000 personas-año en varones mono infectados por VHB<sup>16</sup>, siendo la mortalidad mayor en aquellos pacientes con recuentos de CD4 menores. Las bases fisiopatológicas no están claras en el momento actual pero pudieran ser consecuencia de la restauración inmune mediada por el TARGA, de la toxicidad hepática de ciertos antiretrovirales y de las expectativas más prolongadas de vida en pacientes que reciben TARGA<sup>25</sup>. En la cohorte EuroSIDA se estudia el efecto del HBsAg en la progresión a SIDA, muerte por todas las causas, muerte relacionada con enfermedad hepática y respuesta al TARGA. Encuentran un riesgo de muerte por hepatopatía 3,6 veces mayor en pacientes con HBsAg positivo respecto de los HBsAg negativo<sup>26</sup>. Por último, el proceso de fibrosis hepática puede detenerse o incluso revertirse en pacientes con infección VIH y HCB en los que se obtiene una supresión prolongada de la replicación de VHB con fármacos activos frente a dicho virus<sup>27-28</sup>.

## Manejo de la hepatitis crónica por virus de la hepatitis B

### Evaluación inicial

Todos los pacientes con infección por el VIH con enfermedad hepática deben ser evaluados con una historia clínica, una exploración física y la realización de pruebas de

laboratorio (Tabla 1). En la visita inicial, el paciente debe ser aconsejado sobre posibles modificaciones en su estilo de vida con objeto de minimizar el daño adicional al hígado (evitar consumo de alcohol y tóxicos), con medidas de apoyo psicológico y oferta de programas de deshabituación de tóxicos. Los pacientes deben ser informados sobre los mecanismos y riesgos de transmisión del virus (consejo sobre el uso de preservativos o intercambio de jeringuillas en UDVP). Por último, debe recomendarse vacunación frente al virus de la hepatitis A y B si el paciente no está inmunizado.

La biopsia hepática puede ser útil para valorar el grado de fibrosis hepática cuando las decisiones sobre el tratamiento de la HCB no están claras. Hoy en día sigue siendo la prueba estándar para valorar la severidad de la misma en pacientes coinfectados VIH-VHB. Sin embargo, en los últimos años han surgido marcadores no invasivos alternativos para evaluar la enfermedad hepática, en concreto marcadores séricos y la elastografía transitoria (Fibroscan), cuya utilidad en la coinfección ha sido escasamente evaluada, a diferencia de lo que sucede en pacientes mono infectados o coinfectados con el virus de la hepatitis C (VHC)<sup>29-31</sup>.

### Objetivos del tratamiento de la hepatitis crónica B en pacientes VIH

Con los actuales agentes antivirales activos frente al VHB no es posible la erradicación del mismo, debido a la persistencia del ADN circular cerrado de forma covalente (ADNccc) en el núcleo de los hepatocitos, que es resistente a la mayoría de los fármacos antivirales y causante de la reactivación del virus<sup>32-33</sup>. Por tanto, el principal objetivo del tratamiento de la HCB es suprimir la replicación viral del VHB a largo plazo para prevenir el desarrollo de enfermedad hepática terminal, de cirrosis y de carcinoma hepatocelular, aspecto que ha podido ser confirmado en estudios recientes,

**Tabla 2. Criterios de respuesta terapéutica**

- Viroológicos:
  - Descenso mantenido del ADN VHB a <300 copias/mL (60 UI/mL)
  - Seroconversión sostenida antiHBe en pacientes HBeAg positivos
  - Idealmente, pérdida del HBsAg
- Bioquímicos:
  - Normalización sostenida de ALT
- Histológicos:
  - Reducción del estadio de fibrosis histológica o ausencia de progresión
  - Reducción de la actividad inflamatoria histológica

independientemente de la evolución de las transaminasas y el HBeAg<sup>34-35</sup>. En los pacientes coinfectados VIH-VHB otros objetivos secundarios del tratamiento son: minimizar el riesgo de toxicidad hepática del TARGA y del síndrome de respuesta inflamatoria inmune<sup>36-38</sup>.

Para monitorizar la respuesta terapéutica se usan 5 parámetros: ALT, HBeAg y HBsAg, nivel de ADN-VHB sérico y grado de fibrosis hepática. En la **tabla 2** se recogen los criterios de respuesta terapéutica en base a dichos parámetros. De todos ellos, el ADN-VHB sérico se considera el mejor marcador para monitorizar la eficacia del tratamiento antiviral, dado que una disminución prolongada y profunda de los niveles de carga viral tras el tratamiento se correlaciona bien con seroconversión del HBeAg, mejoría histológica y reducción del riesgo de desarrollo de resistencias<sup>39</sup>.

## Fármacos con actividad antiviral frente a VHB

Dos principales grupos de agentes se utilizan en el tratamiento de la HCB: los análogos de nucleósidos (AN), que inhiben directamente la replicación viral del ADN-VHB, actuando frente a la transcriptasa inversa de la polimerasa y los tratamientos basados en interferón alfa, que actúan modulando la respuesta inmune del huésped y por tanto no inducen la aparición de mutaciones de resistencia. Los fármacos aprobados para el tratamiento de la HCB en Europa son: IFN alfa (2a y 2b) estándar, IFN pegilado alfa-2a (PEGIFN), lamivudina (3TC), adefovir (ADV), tenofovir (TDF), entecavir (ETV) y telbivudina (LdT). Además, en los pacientes coinfectados se dispone de otro fármaco con actividad frente a VIH y a VHB, aún no aprobado para el tratamiento de la HCB: emtricitabina (FTC). Las principales características de los antivirales con actividad frente al virus B están recogidas en las **tablas 3 y 4**.

### 1. Interferón estándar e Interferón pegilado

En los pacientes coinfectados VIH-VHB se han co-

municado tasas de respuesta al IFN estándar inferiores a la de pacientes mono infectados VHB (10-15% de seroconversión)<sup>40</sup>, siendo factores predictivos de respuesta la presencia de HBeAg, el genotipo A, la existencia de cifras de linfocitos CD4 preservadas (por encima de 500), de transaminasas elevadas y niveles bajos de ADN-VHB<sup>41-42</sup>, circunstancias que no suelen ser frecuentes en los pacientes VIH. Aunque hay pocos datos sobre la eficacia del PEGIFN en coinfectados, es esperable que la eficacia sea igual o superior a la obtenida con IFN estándar y tiene la ventaja sobre éste de tener un mejor perfil farmacocinético, que permite su administración una vez a la semana. Su asociación con 3TC no mejora las tasas de respuesta virológica (a diferencia de lo que ocurre con el IFN convencional)<sup>43</sup>. El principal inconveniente del interferón es la elevada prevalencia de efectos secundarios (alteraciones en la esfera neuropsiquiátrica, hematológicos, síndrome pseudo-gripal y otros) que dificultan el cumplimiento del tratamiento. Su uso en pacientes con hepatopatía descompensada está contraindicado. Sus mayores ventajas consisten en que no induce la aparición de resistencias y que la duración del tratamiento es limitada (12 meses), a diferencia de los AN cuya duración puede ser indefinida. El PEGIFN alfa-2a es el tratamiento de elección en pacientes coinfectados VIH-VHB que no requieren TARGA y son HBeAg positivo<sup>37-39,44</sup>, aunque tras suspender el tratamiento menos de un 30% de los pacientes mantienen viremia indetectable.

### 2. Lamivudina

El 3TC es un análogo nucleósido de la citosina con actividad frente al VIH y al VHB. Por tanto, en coinfectados VIH-VHB, debe usarse siempre en combinación con al menos 2 agentes antiretrovirales, ya que en monoterapia induce rápidamente la selección de mutaciones de resistencia en el VIH, lo que compromete su eficacia. En pacientes coinfectados se han descrito tasas de seroconversión del HBeAg entre el 22%-29% y niveles indetectables de ADN-VHB del 40-87%<sup>45-46</sup>. Aunque su perfil de tolerancia es excelente, su principal limitación es la elevada tasa de mutaciones de resistencia a lo largo del tiempo, sobre todo en los pacientes más inmuno-

**Tabla 3. Fármacos para el tratamiento de HCB en pacientes VIH**

Fármaco	Clase	Dosis recomendadas	Actividad anti-VIH	Actividad frente a resistentes a lamivudina
IFN/PEGIFN alfa-2a	Inmunomodulador	180 $\mu$ g/semana (PEGIFN alfa-2a)	Si	Si
Lamivudina	Análogo nucleósido	300 mg/día	Si	No
Adefovir	Análogo nucleótido	10 mg/día	No*	Si
Entecavir	Análogo nucleósido	0,5 mg/día en naive y 1 mg/día si resistencia a lamivudina	Sí?	Actividad reducida
Telbivudina	Análogo nucleósido	600 mg/día	No	No
Tenofovir	Análogo nucleótido	300 mg/día	Sí	Si
Emtricitabina	Análogo nucleósido	200 mg/día	Sí	No

\* Sin actividad frente al VIH a las dosis utilizadas en HCB de 10 mg/día

**Tabla 4. Principales ventajas y desventajas del PEGIFN alfa-2a respecto a los AN en el tratamiento de la HCB**

	Interferón Pegilado alfa2a	Análogos de nucleós(t)idos
<b>Ventajas</b>	Duración limitada Ausencia de resistencias Elevadas tasas de seroconversión HBeAg y HBsAg	Potente actividad antiviral Buena tolerancia Administración oral
<b>Desventajas</b>	Efecto antiviral moderado Mala tolerancia Administración subcutánea	Duración del tratamiento indefinida Riesgo de resistencias Bajas tasas de seroconversión HBeAg y HBsAg

deprimidos, alcanzando 25% al año y prácticamente 90-100% tras 5 años de tratamiento<sup>47-48</sup>. La dosis recomendada en pacientes coinfectados es de 300 mg/día.

### 3. Adefovir

La dosis de ADV recomendada para el tratamiento de la HCB (10 mg/día) no inhibe la replicación del VIH, para lo que se necesitan dosis al menos 4 veces superiores, no recomendables por su elevada nefrotoxicidad. Es activo frente a VHB tanto sensibles como resistentes a 3TC<sup>49</sup>. A diferencia de 3TC, en pacientes mono infectados se han identificado tasas muy bajas de resistencia asociadas a ADV. En un estudio realizado en 515 pacientes, 355 de los cuales recibieron ADV para el tratamiento de HCB con HBeAg positivo, tras 48 semanas de tratamiento no se identificaron mutaciones de resistencia asociadas a ADV en el gen de la polimerasa del ADN-VHB<sup>50</sup>. En otro estudio realizado en pacientes con HBeAg negativo, se identificaron las mutaciones de resistencia rtN236T y rtA181V en el 29% de los pacientes tras 240 semanas de tratamiento<sup>51</sup>. En un pequeño estudio en 35 pacientes coinfectados VIH-VHB con resistencia previa a 3TC, ADV demostró una reducción del ADN-VHB sérico de 5,9 log<sub>10</sub> a la semana 144, sin que se detectaran mutaciones de resistencia a ADV<sup>52</sup>. Entre un 5-10% de los pacientes tratados con ADV presenta ausencia de respuesta viral primaria. Esto podría obedecer a una baja exposición al fármaco por uso de dosis subóptima, a la existencia de polimorfismos virales basales (I233V o L217R)<sup>53-54</sup> o a resistencia cruzada en pacientes previamente expuestos a 3TC<sup>55</sup>.

### 4. Tenofovir disoproxil fumarato

El TDF es el primer análogo de nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa que se ha aprobado para el tratamiento de la infección VIH. Es el fármaco de elección, en combinación con 3TC/FTC, para el tratamiento de la coinfección VIH-VHB, por su potente actividad frente a ambos virus<sup>37-38</sup>. Es activo frente a virus B tanto sensibles como resistentes a 3TC<sup>49, 56-58</sup>. El estudio ACTGA5127 compara la actividad de TDF frente a ADV en 52 pacientes coinfectados, 93% de los

cuales eran basalmente resistentes a 3TC. A las 48 semanas de tratamiento ambos fármacos demuestran una gran eficacia en suprimir la replicación viral, siendo ésta superior para TDF respecto a ADV<sup>49</sup>. La dosis diaria recomendada es de 300 mg/día y el efecto secundario principal es la potencial nefrotoxicidad por afectación tubular renal, por lo que se recomienda monitorizar estrechamente la función renal en orina de 24 horas<sup>59-60</sup>.

### 5. Emtricitabina

El FTC es otro análogo de la citosina, relacionado químicamente con el 3TC y con perfiles de resistencia similares. Es un potente inhibidor tanto de la replicación del VHB como del VIH, por lo que no debe ser usado en monoterapia en los pacientes coinfectados para evitar la selección de la mutación M184V en el VIH. Tras 48 semanas de tratamiento en más del 50% de los pacientes consigue mantener la supresión de la replicación viral del VHB, normalización de ALT en el 65% y mejoría histológica en el 62% de los pacientes<sup>61</sup>. Junto con TDF, hoy en día constituye el tratamiento de elección de los pacientes coinfectados VIH/VHB<sup>37-38</sup>. La dosis recomendada es 200 mg/día y su perfil de tolerancia es excelente.

### 6. Entecavir

ETV es un análogo de la guanina con mayor actividad antiviral frente al VHB que 3TC tanto en pacientes con HBeAg positivo como con HBeAg negativo<sup>62-63</sup>. Aunque puede existir resistencia cruzada entre ETV y 3TC, es necesario que se acumulen varias mutaciones de resistencia a 3TC para que la resistencia a ETV sea clínicamente significativa<sup>64</sup>. Por esta razón la dosis recomendada en pacientes que nunca han tomado 3TC es de 0,5 mg/día frente a 1 mg/día en pacientes con resistencia a 3TC. Aunque los estudios iniciales no mostraron actividad del fármaco frente al VIH, recientemente se ha comunicado en 3 pacientes coinfectados VIH-VHB una reducción de 1 log<sub>10</sub> en el ARN del VIH. Además, en uno de estos pacientes, la monoterapia con ETV seleccionó la mutación M184V, que confiere alto nivel de resistencia a 3TC y

FTC<sup>65</sup>. Por ello, no se recomienda su uso en pacientes con infección VIH que no estén totalmente suprimidos virológicamente con un TARGA eficaz. No existen datos sobre posibles interacciones con otros fármacos antiretrovirales utilizados en la infección VIH como 3TC, FTC o abacavir, análogo de la guanina como ETV, por lo que su combinación con estos fármacos hoy en día no se recomienda.

## 7. Telbivudina

Es un análogo de timidina recientemente aprobado para el tratamiento de la HCB. Su potencia antiviral frente al VHB es superior a 3TC y ADV<sup>66-68</sup>. El ensayo GLOBE compara la eficacia y seguridad de LdT frente a 3TC en 921 pacientes con HCB HBeAg positivo y 446 HBeAg negativo durante 104 semanas. 55,6% de los pacientes HBeAg positivos, tratados con LdT presentan ADN-VHB < 300 copias/mL versus 38,5% del brazo de 3TC. En el grupo de pacientes HBeAg negativo estas proporciones fueron de 82% vs 56,7% respectivamente<sup>69</sup>. Las tasas de resistencia seleccionadas por LdT son también inferiores a las seleccionadas por 3TC. LdT selecciona la mutación M204I, con resistencia cruzada a 3TC, por lo que no se recomienda su uso tras fracaso del mismo y viceversa. No se ha descrito, sin embargo, resistencia cruzada entre LdT y ADV.

No existen datos sobre la eficacia de LdT en pacientes coinfectados VIH-VHB y aunque hasta ahora los datos disponibles indicaban que no tenía actividad frente al VIH, recientemente se ha comunicado un único caso de un paciente coinfectado en el que tras su administración la viremia del VIH llega a hacerse indetectable<sup>69</sup>. No se conocen las posibles interacciones con otros análogos de timidina como AZT o d4T.

## Resistencia a los antivirales del VHB

La resistencia a los fármacos con actividad frente a VHB (a excepción del IFN) puede ser primaria (generalmente por escasa potencia del fármaco o por transmisión de un virus ya previamente resistente)<sup>70-71</sup> o secundaria (la que se desarrolla mientras el paciente está en tratamiento y que generalmente es secundaria a la selección de mutaciones en el gen de la polimerasa frente al virus)<sup>70-72</sup>. Se desarrolla generalmente tras varios meses o años de tratamiento. Dependiendo de la barrera genética del fármaco, una sola mutación puede condicionar la pérdida total de la actividad del mismo (baja barrera genética) como es el caso de la M204I para el 3TC, FTC y LdT y en otros casos es necesario que se acumulen varias mutaciones de resistencia para que el fármaco pierda su actividad (alta barrera genética), como ocurre con ETV y TDF. No todos los fármacos inducen resistencia con la misma frecuencia. Así por orden de gradación: 3TC>FTC>LdT>ADV>ETV>TDF. Además, una vez que se desarrolla resistencia frente a un fármaco puede comprometerse la actividad de otros fármacos (resistencia cruzada). Esto es particularmente frecuente en el caso de la resistencia a 3TC, que compromete la actividad de FTC y LdT y en menor grado de ETV, mientras que TDF suele ser activo en la mayoría de las ocasiones.

La mejor manera de evitar o retrasar el desarrollo de resistencias es mantener una supresión virológica profunda y prolongada, si es posible usando fármacos potentes con elevada barrera genética<sup>73</sup>.

## ¿Cuándo y con qué fármacos iniciar tratamiento de la HCB?

Para valorar el momento óptimo de inicio del tratamiento de la HCB, así como el tipo de fármaco a utilizar en pacientes coinfectados VIH-VHB, es esencial tener en cuenta la situación de la infección VIH, siendo diferente el abordaje en función de si el paciente necesita o no TARGA en ese momento:

1. Si el paciente no tiene indicación de iniciar TARGA (CD4 > 350 cel/μL), la decisión de tratar o no la HCB se basará en el nivel de ADN-VHB. Si es <2000 UI/mL se recomienda actitud expectante, monitorizando los niveles de ADN-VHB cada 6-12 meses. Si es ≥2000 UI/mL, se tendrán en cuenta los valores de ALT y si son normales se recomienda monitorización de los mismos cada 3-12 meses. En pacientes mayores de 40 años se valorará la realización de biopsia hepática (o marcadores no invasivos de fibrosis), siendo recomendable tratar la HCB cuando el índice METAVIR sea ≥2 y/o F2. En los pacientes con ADN-VHB ≥2000 UI/mL y ALT elevada se recomienda tratar, siendo las opciones terapéuticas: PEGIFN alfa-2a, LdT a la que se añadirá ADV en el caso que el ADN-VHB sea detectable a las 24 semanas de iniciar el tratamiento o LdT asociada a ADV desde el inicio. En este contexto no debería usarse ETV en monoterapia por todo lo comentado anteriormente. Por último, las recomendaciones más recientes sobre manejo de estos pacientes, abogan por un inicio precoz del TARGA que incluya TDF asociado a FTC/3TC<sup>37-38,44,74-76</sup>.

2. Si el paciente tiene indicación inmediata de TARGA (CD4 ≤ 350 cel/μL) y el nivel de ADN-VHB es <2000 UI/mL, aunque podría utilizarse cualquier régimen TARGA de los recomendados como preferentes en las guías actuales, algunos expertos consideran que el régimen TARGA de inicio en estos pacientes debería incluir siempre TDF asociado a FTC/3TC salvo intolerancia o toxicidad para TDF. Si el nivel de ADN-VHB es ≥2000 UI/mL, habrá que tener en cuenta si existe o no resistencia previa del VHB a 3TC. Si no existe resistencia, el régimen TARGA incluirá TDF asociado a 3TC/FTC, y en caso contrario se sustituirá un AN por TDF o se añadirá éste. Otra opción válida sería añadir ETV a dosis de 1 mg/día, ya que ambos fármacos han mostrado su eficacia frente a cepas de virus resistentes a 3TC<sup>49,56-58,64</sup>. Los pacientes cirróticos, deben recibir un TARGA que incluya TDF y 3TC/FTC<sup>37-38</sup>. En caso de descompensación hepática se recomienda su evaluación para trasplante hepático.

## Vacunación frente al virus B

Los pacientes con infección VIH con HBsAg negativo deben ser vacunados frente al VHB. Desde 1982 se dispone de vacunas eficaces y seguras para prevenir la hepatitis B. La pauta habitual en pacientes mono infectados (dosis de 20 μg en los meses 0, 1 y 6) confiere inmunidad protectora en más del 90% de los adultos menores de 40 años tras la 3ª dosis. Se considera que no hay respuesta cuando los títulos de anti-HBs alcanzados son menores de 10 mUI/mL 1-6 meses después de la última dosis administrada. En pacientes con infección VIH, la respuesta es menos frecuente, particularmente en aquellos pacientes con recuento de linfocitos CD4 <200 cél/μL<sup>77-79</sup>. Estos pacientes, tras haber adquirido una buena respuesta de anticuerpos anti-HBs tras la vacunación, tienen menos probabilidad de mantener de forma permanente niveles protectores<sup>80</sup>. En individuos no respondedores, se han

examinado varias pautas de reinmunización, como la administración de un nuevo ciclo de vacunación con el doble de la dosis estándar en caso de no respuesta o de una dosis adicional si se han perdido los niveles protectores<sup>81-82</sup>.

El hallazgo en pacientes VIH de un patrón serológico de positividad aislada del anti-HBc con HBsAg y antiHBs negativos no es infrecuente en comparación con la población general, especialmente en pacientes coinfectados también con VHC. Su significado no está del todo claro, ya que podría tratarse de una infección pasada con aclaramiento del HBsAg pero con imposibilidad de mantener títulos detectables de antiHBs o bien tratarse de una infección oculta con presencia de ADN-VHB sérico y más raramente ser un falso positivo. Un estudio reciente llevado a cabo en Andalucía mostró una prevalencia baja de este hallazgo y no se relacionó con hepatitis clínica<sup>83</sup>. Parece ser que estos pacientes carecen de memoria inmune frente al HBsAg, por lo que se recomienda sean vacunados siguiendo el protocolo habitual<sup>84</sup>.

Se ha descrito que las mutaciones de resistencia a 3TC a nivel de la polimerasa pueden dar lugar a cambios en el HBsAg, especialmente en pacientes con genotipo A, el más frecuente en nuestro medio, que comprometen la respuesta a la vacuna de la hepatitis B<sup>85</sup>.

## Trasplante hepático

La infección por VIH no constituye una contraindicación para el trasplante hepático, debiendo valorarse éste en pacientes con hepatopatía crónica en estadio B o C de Child-Pugh en los que no existan otras contraindicaciones para el mismo. Un amplio estudio que evalúa la supervivencia de 24 pacientes VIH trasplantados hepáticos muestra tasas de supervivencia similares a los controles VIH negativos (73 y 78% respectivamente a los 3 años de seguimiento)<sup>86</sup>. Los factores que se relacionaron de manera independiente con una baja supervivencia fueron: intolerancia al TARGA postrasplante, CD4 <200 cel/μL, ARN del VIH plasmático detectable e infección por VHC. Los datos disponibles en pacientes coinfectados VIH-VHB con trasplante hepático son todavía escasos, pero a diferencia de lo que ocurre con los pacientes coinfectados con VHC donde la reinfección del trasplante es universal, en pacientes con HCB la reinfección es rara (< 10%) usando inmunoglobulina antihepatitis B profiláctica y análogos de nucleósidos. Recientemente se ha publicado un estudio sobre el seguimiento de 13 pacientes trasplantados por enfermedad hepática terminal coinfectados VIH-VHB con o sin coinfección VHC y VHD. Tras un seguimiento medio de 35±5,2 meses, la tasa de supervivencia es del 100%, manteniendo todos función hepática normal, con ADN-VHB indetectable, no encontrándose en el hígado trasplantado ADNccc y sin objetivarse tampoco toxicidad mitocondrial a nivel hepático<sup>87</sup>. Las complejas interacciones que existen entre los fármacos inmunosupresores y los antiretrovirales (especialmente inhibidores de la proteasa) exigen que el manejo de estos pacientes se haga en un centro altamente especializado con la participación multidisciplinar de especialistas en enfermedades infecciosas, hepatólogos, oncólogos, farmacólogos y cirujanos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. AIDS Epidemic Update: December 2005. Volume 2005 Geneva: WHO; 2005.
2. Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*. 2008;359:1486-500.
3. Kellerman S, Hanson D, McNaghten A, Fleming P. Prevalence of chronic hepatitis B and incidence of acute hepatitis B infection in HIV-infected subjects. *J Infect Dis*. 2003;188:571-7.
4. Homann C, Krogsgaard K, Pedersen C, Andersson P, Nielsen JO. High incidence of hepatitis B infection and evolution of chronic hepatitis B infection in patients with advanced HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991;4:416-20.
5. Rustgi VK, Hoofnagle JH, Gerin JL, Gelmann EP, Reichert CM, Cooper JN, et al. Hepatitis B virus infection in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1984;101:795-7.
6. Barreiro P, Martín-Carbonero L, García-Samaniego J. Hepatitis B en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26:71-9.
7. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to HAART and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS* 2005;19:2117-25.
8. Nuñez M, Soriano V. Management of patients co-infected with hepatitis B virus and HIV. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:374-82.
9. Rodríguez-Frías F, Jardí R, Buti M, Schaper M, Hermosilla E, Valdes A, et al. Hepatitis B virus genotypes and G1896A precore mutation in 486 Spanish patients with acute and chronic HBV infection. *J Viral Hepat*. 2006;13:343-50.
10. Pérez-Olmeda M, Núñez M, García-Samaniego J, Ríos P, González-Lahoz J, Soriano V. Distribution of hepatitis B virus genotypes in HIV-infected patients with chronic hepatitis B: therapeutic implications. *AIDS Res Hum Retrovir*. 2003;19:657-9.
11. Wiegand J, Hasenclever D, Tillman H. Should treatment of hepatitis B depend on hepatitis B virus genotypes? A hypothesis generated from an explorative analysis of published evidence. *Antivir Ther* 2008;13:211-20.
12. Jardí R, Rodríguez-Frías F, Schaper M, Giggi E, Taberner D, Homs M, et al. Analysis of hepatitis B genotype changes in chronic hepatitis B infection: influence of antiviral therapy. *J Hepatol* 2008;49:695-701.
13. Forrest DM, Seminari E, Hogg RS, Yip B, Raboud J, Lawson L, et al. The incidence and spectrum of AIDS-defining illnesses in persons treated with antiretroviral drugs. *Clin Infect Dis* 1998;27:1379-85.
14. Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med* 2006;166:1632-41.
15. Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001;32:492-7.
16. Thio C, Seaberg E, Skolasky R, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002;360:1921-6.
17. Puoti M, Torti C, Bruno R, Filice G, Carosi G. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatology* 226;44(Suppl):65-70.
18. Gilson RJ, Hawkins AE, Beecham MR, Ross E, Waite J, Briggs M, et al. Interactions between HIV and hepatitis B virus in homosexual men: effects on the natural history of infection. *Aids* 1997;11:597-606.
19. Colin JF, Cazals-Hatem D, Loriot MA, Martinot-Peignoux M, Pham

- BN, Auperin A, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology* 1999;29:1306-10.
20. Thio CL. Hepatitis B in the human immunodeficiency virus-infected patient: epidemiology, natural history, and treatment. *Semin Liver Dis* 2003;23:125-36.
  21. Bodsworth NJ, Cooper DA, Donovan B. The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B virus carrier state. *J Infect Dis* 1991;163:1138-40.
  22. Puoti M, Bruno R, Soriano V, Donato F, Gaeta G, Quinzan G, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS* 2004;18:2285-93.
  23. Brau N, Fox R, Xiao P, Marks K, Naqvi Z, Taylor L, et al. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a US-Canadian multicenter study. *J Hepatol* 2007;47:527-37.
  24. Sheng WH, Hung CC, Kao JH, Shang SY, Chen MY, Hsieh SM, et al. Impact of hepatitis D virus infection on the long-term outcomes of patients with hepatitis B virus and HIV coinfection in the era of highly active antiretroviral therapy: a matched cohort study. *Clin Infect Dis* 2007;44:988-95.
  25. Thimme R, Spangenberg HC, Blum HE. Hepatitis B or hepatitis C and human immunodeficiency virus infection. *J Hepatol* 2005;42 Suppl(1):S37-44.
  26. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Lederberger B, Katlama C et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS* 2005;19:593-601.
  27. Maida I, Soriano V, Castellares C, Ramos B, Sotgiu G, Martin-Carbonero L, et al. Liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis B extensively exposed to antiretroviral therapy with anti-HBV activity. *HIV Clin Trials* 2006;7:246-50.
  28. Mallet V, Dhalluin-Venier V, Verkarre V, Correas J, Chaix ML, Viard J, et al. Reversibility of cirrhosis in HIV/HBV coinfection. *Antivir Ther* 2007;12:279-83.
  29. Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Ledinghen V, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009;29:242-7.
  30. Macías J, Recio E, Vispo E, Rivero A, López-Cortés LF, Ríos MJ, et al. Application of transient elastometry to differentiate mild from moderate to severe liver fibrosis in HIV/HCV coinfecting patients. *J Hepatol* 2008;49:916-22.
  31. Chang PE, Lui HF, Chau YP, Lim KH, Yap WM, Tan CK, et al. Prospective evaluation of transient elastography for the diagnosis of hepatic fibrosis in Asians: comparison with liver biopsy and aspartate transaminase platelet ratio index. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:51-61.
  32. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research Workshops. *Hepatology* 2007;45:1056-75.
  33. Lok AS, McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-39.
  34. Chen C, Yang H, Su J. Risk of Hepatocellular Carcinoma Across a Biological Gradient of Serum Hepatitis B Virus DNA Level. *JAMA* 2006;295:65-73.
  35. Iloeje U, Yang H, Su J. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B virus load. *Gastroenterol* 2006;130:678-86.
  36. Thio CL. Hepatitis B and Human Immunodeficiency Virus Coinfection. *Hepatology* 2009;49:Suppl 138-45.
  37. Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y, Bruno R, Mauss S, Peters L et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. *HIV Medicine* 2008;9:82-8.
  38. Soriano V, Puoti M, Peters M, Benhamou Y, Sulkowski M, Zoulim F, et al. Care of HIV Patients with chronic hepatitis B: updated recommendations from the HIV-Hepatitis B virus International Panel. *AIDS* 2008;22:1399-410.
  39. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines. *J Hepatol* 2009;50:227-42.
  40. Di Martino V, Thevenot T, Colin J, Boyer N, Martinot M, et al. Influence of HIV infection on the response to interferon therapy and the long-term outcome of chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2002;123:1812-22.
  41. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A metaanalysis. *Ann Intern Med* 1993;119:312-32.
  42. Cooksley WG. Treatment with interferons (including pegylated interferons) in patients with hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2004;24 Suppl 1:29-39.
  43. Rudin D, Shah SM, Kiss A, Wetz RV, Sottile VM. Interferon and lamivudine vs interferon for hepatitis B e antigen-positive hepatitis B treatment: meta-analysis of randomized controlled trials. *Liver Int* 2007;27:1185-93.
  44. Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palù G, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005;42:615-24.
  45. Dore G, Cooper D, Barrett C, Goth L, Thakrar B, Atkins M. Dual efficacy of lamivudine treatment in human immunodeficiency virus/hepatitis B virus coinfecting persons in a randomized controlled study (CAESAR). The CAESAR Coordinating Committee. *J Infect Dis* 1999;180:607-13.
  46. Hoff J, Bani-Sadr F, Gassin M, Raffi F. Evaluation of chronic hepatitis B virus infection in coinfecting patients receiving lamivudine as a component of anti-human immunodeficiency virus regimens. *Clin Infect Dis* 2001;32:963-9.
  47. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Di Martino V, Caumes E, Bricaire F, et al. Long term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in HIV-infected patients. *Hepatology* 1999;30:1303-6.
  48. Matthews G, Bartholomeusz A, Locarnini S, Ayres A, Sasaduesz J, Seaberg E, et al. Characteristics of drug resistant HBV in an International collaborative study of HIV-HBV-infected individuals on extended lamivudine therapy. *AIDS* 2006;20:863-70.
  49. Peters MG, Andersen J, Lynch P, Liu T, Alston-Smith B, Brosgart CL, et al. Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic HBV and HIV infection: ACTG A5127. *Hepatology* 2006;44:1110-6.
  50. Marcellin P, Chang T, Lim S, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808-16.
  51. 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;131:1743-51.
  52. Benhamou Y, Thibault V, Vig P, Valantin MA, Guyon P, Katlama C, et al. Significant and sustained efficacy of adefovir dipivoxil after 4 years of treatment in chronic hepatitis B patients

- with lamivudine resistant HBV and HIV co-infection virus (abstract). New Orleans, LA: Digestive Disease Week:2004.p.1
53. Chang T, Lai C. Hepatitis B virus with primary resistance to adefovir. *N Engl J Med* 2006;355:322-3.
  54. Schildgen O, Sirma H, Funk A. Variant of hepatitis virus with primary resistance to adefovir. *N Engl J Med* 2006;354:1807-12.
  55. Karatayli E, Karayalcin S, Karaaslan H. A novel mutation pattern emerging during lamivudine treatment shows cross-resistance to adefovir dipivoxil treatment. *Antivir Ther* 2007;12:761-8.
  56. Dore GJ, Cooper DA, Pozniak AL, DeJesus E, Zhong L, Miller MD, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral therapy-naïve and experienced patients coinfecting with HIV-1 and HBV. *J Infect Dis* 2004;189:1185-92.
  57. Benhamou Y, Tubiana R, Thibault V. Tenofovir disoproxil fumarate in patients with HIV and lamivudine-resistant hepatitis B virus. *N Engl J Med* 2003;348:177-8.
  58. Ristig MB, Crippin J, Aberg JA, Powderly WG, Lisker-Melman M, Kessels L, et al. Tenofovir disoproxil fumarate therapy for chronic hepatitis B in human immunodeficiency virus/hepatitis B virus-coinfecting individuals for whom interferon-alpha and lamivudine therapy have failed. *J Infect Dis* 2002;186:1844-7.
  59. Gupta S. Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. *AIDS patient care STDS* 2008;22:99-103.
  60. Labarga P, Barreiro P, Martin-Carbonero L, Rodriguez-Novoa S, Solera C, Medrano J, et al. Kidney tubular abnormalities in the absence of impaired glomerular function in HIV patients treated with tenofovir. *AIDS* 2009;23:689-96.
  61. Lim SG, NgTMI, Kung N, Krastev Z, Volfova M, Husa P, et al. A double-blind placebo-controlled study of emtricitabine in chronic hepatitis B. *Arch Intern Med* 2006;166:49-56.
  62. Chang T, Gish R, De Man R. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg- positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001-10.
  63. Lai C, Shouval D, Lok A. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1011-20.
  64. Tenney D, Levine S, Rose R. Clinical emergence of entecavir resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3498-507.
  65. McMahon M, Benjamin B, Jilek B, Timothy P, Brennan M, LinShen M, et al. The HBV Drug Entecavir-Effects on HIV-1 Replication and Resistance. *N Engl J Med* 2007;356:2614-21.
  66. Ruiz-Sancho A, Sheldon J, Soriano V. Telbivudine: a new option for the treatment of chronic hepatitis B. *Expert Opin Biol Ther* 2007;7:751-61.
  67. Chan HL, Heathcote EJ, Marcellin P, Lai CL, Cho M, Moon YM, et al. Treatment of hepatitis B e antigen + chronic hepatitis with telbivudine or adefovir. *Ann Intern Med* 2007;147:745-55.
  68. 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.
  69. Low E, Cox A, Atkins M, Nelson M. Telbivudine has activity against HIV-1. *AIDS* 2009;23:546-7.
  70. Thio C, Locarnini S. Treatment of HIV-HBV co-infection: clinical and virological issues. *AIDS Rev* 2007;9:40-53.
  71. Thibault V, Aubron-Olivier C, Agut H, Katlama C. Primary infection with a lamivudine-resistant hepatitis B virus. *AIDS* 2002;16:131-3.
  72. Sheldon J, Rodes B, Zoulim F, Bartholomeusz A, Soriano V. Mutations affecting the replication capacity of the hepatitis B virus. *J Viral Hepat* 2006;13:427-34.
  73. Locarnini S, Hatzakis A, Heathcote J, Keeffe EB, Liang TJ, Mutimer D, et al. Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2008;134:405-15.
  74. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el SIDA. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antiretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización febrero de 2009). Disponible en: <http://www.gesida.seimc.org>
  75. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. November 3, 2008. Disponible en: <http://www.AIDSinfo.nih.gov>
  76. Hammer SM, Eron Jr JJ, Reiss P, Schooley RT, Thompson MA, Walmsley S, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2008;300:555-70.
  77. Collier A, Corey L, Murphy V, Handsfield H. Antibody to HIV and suboptimal response to hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med* 1988;109:101-5.
  78. Keet I, van Doornum G, Safary A, Coutinho R. Insufficient response to hepatitis B vaccination in HIV-positive homosexual men. *AIDS* 1992;6:509-10.
  79. Bruguera M, Cremades M, Salinas R, Costa J, Grau M, Sans J. Impaired response to recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected patients persons. *J Clin Gastroenterol* 1992;14:27-30.
  80. Veiga A, Casseb J, Duarte A. Humoral response to hepatitis B vaccination and its relationship with T CD45RAR (naïve) and CD45ROR (memory) subsets in HIV-1-infected subjects. *Vaccine* 2006;24:7124-8.
  81. Sjögren M. Prevention of hepatitis B in non-responders to initial HBV vaccination. *Am J Med* 2005;118 Suppl 10A:34-9.
  82. Fonseca M, Pang L, De Paula Cavalheiro N, Barone A, Heloisa Lopes M. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected patients comparing a standard dose to a double dose. *Vaccine*. 2005;23:2902-8.
  83. Palacios R, Mata R, Hidalgo A, Muñoz L, Viciano I, del Arco A, et al. Very low prevalence and no clinical significance of occult hepatitis B in a cohort of HIV-infected patients with isolated anti-HBc seropositivity: the BHOI study. *HIV Clin Trials* 2008;9:337-40.
  84. Gandhi R, Wurcel A, Lee H, McGovern B, Shopis J, Geary M, et al. Response to hepatitis B vaccine in HIV-1+ subjects who test positive for isolated antibody to hepatitis B core antigen: implications for hepatitis B vaccine strategies. *J Infect Dis* 2005;191:1435-41.
  85. Sheldon J, Ramos B, Garcia-Samaniego J, Rios P, Bartholomeusz A, Romero M, et al. Selection of hepatitis B virus (HBV) vaccine escape mutants in HBV-infected and HBV/HIV-coinfecting patients failing antiretroviral drugs with anti-HBV activity. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46:279-82.
  86. Ragni M, Belle S, Im K, Neff G, Roland M, Stock P, et al. Survival of HIV-infected liver transplant recipients. *J Infect Dis* 2003;188:1412-20.
  87. Tateo M, Roque-Afonso AM, Antonini T, Medja F, Lombes A, Jarde C, et al. Long-term follow-up of liver transplanted HIV/hepatitis B virus coinfecting patients: perfect control of hepatitis B virus replication and absence of mitochondrial toxicity. *AIDS* 2009;23:1069-76.

# TEMA 7. VIRUS DE HEPATITIS B Y EMBARAZO

J. Salmerón (*fsalmeronescobar@sepd.es*), A. Gila, A. Ruiz-Extremera (*arextrem@ugr.es*)

Unidad Clínica Aparato Digestivo. Hospital Universitario "San Cecilio". Granada.

## Introducción

Aunque en la mujer gestante existe cierto grado de tolerancia inmune, el curso clínico de la infección crónica por VHB no cambia durante el embarazo. No obstante, hay que evitar las reactivaciones de la enfermedad, porque pueden ser peligrosas para la madre e incluso para el hijo. Se ha observado una relación significativa entre las embarazadas infectadas por el VHB y la diabetes gestacional<sup>1</sup>.

El riesgo de transmisión del VHB en las gestantes portadoras crónicas del VHB o con hepatitis aguda B (conocida como transmisión vertical) depende del estado serológico materno y de la carga viral en el momento del parto. La infección aguda del VHB en el primer trimestre de embarazo no representa ningún riesgo para el niño. En cambio, el riesgo de transmisión aumenta si la infección aparece en el segundo trimestre (10%) y sobre todo en el último trimestre (90%). La mayoría de las infecciones se producen en el momento del parto (95%); la transmisión intraútero o durante la amniocentesis es muy rara. En la infección crónica, cuando la madre es HBeAg positivo, el riesgo de transmisión vertical es muy alta (>90%). Si la madre es HBeAg negativo, que es la situación habitual en los países mediterráneos, el riesgo de transmisión del virus al recién nacido es de un 20%-25%, en relación con la presencia de ADN VHB.

La importancia de la infección en el recién nacido viene dada porque el riesgo de hacerse portador del VHB es del 70%-90%; si la infección ocurre entre los 6 y 12 meses de vida el riesgo disminuye (50%) y si es entre el año y los 3 años de edad es de sólo un 10-20%. Las manifestaciones clínicas en el lactante son subclínicas y muy rara vez se presenta como un fallo hepático. La administración de gammaglobulina específica en las primeras 12 horas del nacimiento junto a la vacuna es muy efectiva, reduciendo el riesgo de transmisión a un 5%, pero para ello es necesario el cribado de las embarazadas. En los casos de infección en el recién nacido tras una correcta profilaxis hay que pensar en transmisión intraútero, que la carga viral materna es muy elevada, que se trate de un virus mutante en el HBeAg o bien que ciertas características genéticas en el niño hagan que la vacunación sea ineficaz. Aunque el VHB puede ser detectado en la leche materna, se permite este tipo de alimentación en los niños co-

rectamente inmunizados; los análogos de nucleósidos (AN) pueden ser detectados en la leche materna.

En esta revisión se van a desarrollar los siguientes puntos:

1. Seguridad de los fármacos antivirales en la gestante VHB.
2. Problemática e indicaciones del tratamiento antiviral en las gestantes con infección crónica por el VHB.
3. Necesidad del tratamiento antiviral para disminuir la transmisión vertical del VHB.
4. Las reactivaciones de la enfermedad después del parto.

## 1. Seguridad de los fármacos antivirales en la gestante VHB

Es sabido que los AN son fármacos muy seguros y con pocos efectos adversos. En cambio, con el interferón pegilado (PEGIFN) se han descrito muchos efectos adversos. La seguridad del tratamiento antiviral durante la gestación y la lactancia materna no está bien definida y es difícil hacer unas recomendaciones claras. En cualquier caso el PEGIFN está contraindicado durante la gestación por su efecto antiproliferativo; por lo tanto, sólo se pueden administrar los AN pero en casos muy concretos.

La FDA ha clasificado la seguridad de la medicación durante la gestación en 5 categorías. Es evidente, si consideramos que la infección crónica del VHB es una enfermedad estable y que puede permanecer unos meses sin tratamiento sin mayores problemas, que los supuestos D y X de la clasificación de la FDA no tienen ninguna aplicación en las gestantes VHB. La FDA considera a la lamivudina, el adefovir y el entecavir como categoría C, y la telbivudina y el tenofovir como categoría B. Por lo tanto, siempre que sea necesario se debería elegir el fármaco más seguro; es decir, los de categoría B (Tabla 1).

**Tabla 1. Seguridad de los fármacos en la gestación. Clasificación de la FDA.**

- **Categoría A:** Estudios controlados demuestran que no hay riesgo y la posibilidad de daño fetal es remoto.
- **Categoría B:** Los estudios en animales no muestran riesgo, pero no se han realizado estudios en humanos, o viceversa.
- **Categoría C:** Los estudios animales demuestran efectos teratogénicos, pero no hay estudios controlados en humanos.
- **Categoría D:** Existe riesgo en los fetos humanos, pero el beneficio es mayor que el riesgo.
- **Categoría X:** El riesgo fetal es mayor que los beneficios.

La mayoría de los datos vienen derivados del tratamiento de las mujeres VIH durante la gestación. El fármaco más estudiado es la lamivudina, 4.000 exposiciones en gestantes. Las posibilidades de defectos en los nacimientos con este fármaco fue del 2,7%, similar a la población general en USA (3%) (Antiretroviral Pregnancy Registry <http://www.apregistry.com>). También el tenofovir y la entricitabina se han mostrado muy seguros en mujeres gestantes VIH<sup>2</sup>. En la **tabla 2** se recogen la tasa de malformaciones en recién nacidos vivos de los diferentes fármacos usados en la infección VHB y VIH,

con una prevalencia de malformaciones muy baja. Recientemente, también derivado de datos de los registros, se ha comunicado una prevalencia de defectos en el recién nacido del 2,3% con el tenofovir y del 2,9% con la lamivudina cuando se usan durante el primer trimestre de la gestación y del 1,5% y 2,6% respectivamente, cuando se usan durante el segundo y tercer trimestre de la gestación<sup>3</sup>. Es evidente que se necesitan ensayos clínicos controlados para evaluar la eficacia y seguridad de estos fármacos.

## 2. Problemática e indicaciones del tratamiento antiviral en las gestantes con infección crónica por VHB

Las situaciones que se pueden presentar son muy diversas y la respuesta terapéutica tiene también que ser diferente.

En primer lugar, nos podemos encontrar en la práctica clínica una mujer joven que está infectada por VHB y no está recibiendo tratamiento y desea tener un hijo. Segundo, el mismo caso anterior pero que ya está recibiendo tratamiento. Por último, una mujer que se queda embarazada estando en tratamiento antiviral. En cualquiera de los supuestos anteriores hay un factor determinante a la hora de tomar una decisión y es la evolución de la hepatopatía. Si la hepatopatía es leve y compensada, como ocurre en la mayoría de los casos, se puede optar por suspender o no comenzar el tratamiento. En cambio, si la hepatopatía está evolucionada o descompensada, el tratamiento es casi obligatorio. No obstante, hay que tener en cuenta que las posibilidades de embarazo disminuyen drásticamente conforme la hepatopatía está más evolucionada. Es raro que pueda ocurrir una gestación en pacientes con cirrosis hepática, sobre todo si está descompensada, ya que es habitual la amenorrea o bien que los ciclos sean anovulatorios, lo que dificulta la concepción.

**Tabla 2. Seguridad de los fármacos en la gestación.**

Régimen	Malformaciones/Nacidos vivos	Prevalencia % (IC 95%)
Lamivudina (LAM)	85/2784	3,1 (2,4, 3,8)
Tenofovir (TDF)	11/491	2,2 (1,1, 4,0)
Adefovir (ADV)	0/23	-
Entecavir (ETV)	0/2	-
Telbivudina (LdT)	0/1	-
Zidovudina (ZDV)	87//2808	3,1 (2,5, 3,8)
Nelfinavir (NFV)	33/972	3,4 (2,3, 4,7)
Nevirapina (NVP)	18/737	2,4 (1,5, 3,8)
Estavudina (d4T)	19/651	2,9 (1,8, 4,5)
Ritonavir (RTV)	16/628	2,5 (1,5, 4,1)
Abacavir (ABC)	17/512	3,3 (1,9, 5,3)
Efavirenz (EFV)	10/364	2,7 (1,3, 5,0)
Didanosina (ddI)	16/353	4,5 (2,6, 7,3)
Lopinavir (LPV)	6/328	1,8 (0,7, 3,9)
Indinavir (IDV)	6/272	2,2 (0,8, 4,7)

Olmscheid B & Zhang S. Use of Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) in Pregnancy: Findings from the Antiretroviral Pregnancy Registry (APR). 48th ICAAC, Oct 2008: Poster H-456.

En el primer supuesto, mujer joven que está infectada por el VHB y no está recibiendo tratamiento y desea tener un hijo, lo más recomendable sería estudiar la hepatopatía y si no está avanzada el mejor consejo es que intente tener ese hijo deseado y, posteriormente, si tiene indicación de tratamiento se iniciaría después del parto. En los casos que la carga viral sea muy elevada podría tener indicación de tratamiento en el último trimestre, como se comentará posteriormente, para prevenir la transmisión vertical.

El segundo supuesto es que la mujer esté recibiendo tratamiento para la infección por el VHB y desee quedarse embarazada. Lógicamente hay que atender primero a la evolución de la enfermedad durante ese tratamiento; si se está originando la seroconversión en las HBeAg positivo o si está eliminando el VHB en las HBeAg negativo, se recomendaría esperar un poco hasta conseguir los objetivos del tratamiento. Pero en muchos casos, sobre todo con los AN, el tratamiento es indefinido y, más tarde o más temprano, será necesario plantear la retirada del fármaco para posibilitar el embarazo. De momento, hasta que no se esté seguro de que estos fármacos se pueden administrar durante el embarazo no es recomendable su uso, excepto si la hepatopatía está muy evolucionada y se teme una descompensación al suspender el tratamiento. Sin embargo, esta situación que no está recogida en las guías de práctica clínica, hay que comentarla y explicarla a la paciente para tomar una decisión conjunta, teniendo en cuenta que hay algunos datos que demuestran la seguridad de los AN de categoría B e incluso de categoría C durante el embarazo. Aunque la lamivudina se ha mostrado muy segura y efectiva en el último trimestre de la gestación, las recomendaciones indican que la lamivudina tiene una "seguridad incierta" durante el embarazo, aunque existen pocos datos que avalen esta afirmación. La toxicidad de la lamivudina se ha demostrado en animales de experimentación con una dosis muy superior a la que se recomienda en humanos. En un seguimiento en 38 embarazadas, que dieron su consentimiento para continuar con el tratamiento de lamivudina, se observó ADN VHB no detectable en el 92%, normalización de ALT en el 74% y seroconversión a antiHBe en el 26%<sup>4</sup>. Los hijos de estas pacientes recibieron la inmunización prescrita en estos casos y no hubo ningún caso de transmisión vertical del VHB, lo que indica que la lamivudina al disminuir la carga viral del VHB podría prevenir junto con la inmunización la transmisión de la infección a los hijos. Por último, no se detectó ningún problema en las madres tratadas con lamivudina ni en sus hijos. Aunque no hay un estudio controlado, es probable que los beneficios potenciales de la lamivudina o fármacos similares durante el embarazo superen los riesgos potenciales de este fármaco cuando se administra desde el inicio de la gestación.

Por lo tanto, analizando los riesgos y los beneficios se podría administrar en la gestante en casos concretos los fármacos de categoría B (tenofovir y telbivudina), pero con una información detallada y previa autorización.

El último supuesto es que se quede embarazada estando en tratamiento antiviral. Es muy parecido al anterior, solo que ahora tenemos que tomar la decisión inmediatamente. Lo lógico es retirar la medicación en caso de hepatopatía compensada y seguir con el tratamiento si es avanzada, cambiando a un fármaco de categoría B si estaba utilizando otro de categoría C.

### 3. Necesidad del tratamiento antiviral para disminuir la transmisión vertical del VHB

En todas las gestantes se debe determinar el HBsAg y a los hijos de las madres HBsAg positivo se debe hacer una inmunoprofilaxis con gammaglobulina específica y vacuna. Los resultados son muy buenos y se consigue que el 90-95% de los neonatos desarrollen antiHBs, indicando que la profilaxis ha sido muy efectiva y están protegidos de cualquier tipo de infección VHB. En el 5-10% restante el fallo de la profilaxis se debe a transmisión intraútero, que no se haya completado todo el calendario de vacunación o que no haya desarrollado antiHBs, la presencia de mutante HBsAg del VHB o que la madre tiene unos niveles de ADN VHB  $>8 \log_{10}$  UI/mL<sup>5</sup>. La causa más importante del fallo de la profilaxis son las cargas virales muy altas en la madre. En un metaanálisis se comprobó que la inmunoprofilaxis activa y pasiva tenía un 100% de eficacia si la carga viral materna era  $<150$  pg/ml y del 68% si era  $>150$  pg/ml<sup>6</sup>. Teniendo en cuenta el último supuesto, se ha pensado que si la madre es tratada durante el último trimestre de la gestación se podría reducir la carga viral y prevenir la transmisión vertical. No hay ningún estudio controlado que lo demuestre y en general los datos disponibles son de series no aleatorizadas o muy cortas. El mejor estudio está realizado en China en 150 gestantes con una carga viral  $>9 \log_{10}$  copias/ml<sup>7</sup>; un grupo recibió lamivudina a partir de la 32 semana de gestación y el otro grupo no fue tratado con lamivudina y todos los niños recibieron inmunoprofilaxis (vacuna más inmunoglobulina). El problema de este estudio es que muchos niños no fueron controlados y se perdieron durante el estudio, especialmente en el grupo no tratado. Los resultados obtenidos fueron que un 6% de los recién nacidos en el grupo de la lamivudina y un 12% del placebo (diferencias no significativas) se infectaron por el VHB. En resumen, aunque parece que la administración de AN en el último trimestre podría ser beneficiosa, todavía no hay una evidencia clara para recomendar sin posibilidad de error su uso. Además, hay que valorar la posibilidad de reactivaciones cuando se suspende la medicación después del parto, como se comentará a continuación.

### 4. Exacerbación de la enfermedad después del parto

Es sabido que durante la gestación se produce un estado de tolerancia inmune que desaparece después del parto y que da lugar a una mayor reacción inmune, que puede conducir a una exacerbación de la enfermedad, como se ha descrito en las hepatitis autoinmunes. Un total de 38 gestantes se dividieron en dos grupos: en el primero, las gestantes presentaban una carga viral baja ( $n = 25$ ) y no fueron tratadas; en el segundo, tenían una carga viral muy alta ( $n = 38$ ; carga viral  $\geq 1.2 \times 10^9$  copias/ml) y fueron tratadas con lamivudina en el último trimestre de gestación para prevenir la transmisión vertical, suspendiéndose la lamivudina inmediatamente después del parto. En el 45% de las gestaciones se observó un marcado incremento de la ALT después del parto, indicando una exacerbación de su enfermedad aunque no había datos de descompensación hepática. Este aumento de ALT se presentó en el 36% de las pacientes sin tratamiento y en el 62% de las tratadas con lamivudina, no siendo significativas las diferencias. Esto significa que después del embarazo se produce una reacción inmune que puede originar una reactivación

de la enfermedad. Por otro lado, es posible que al suspender la lamivudina se favorezca esta reactivación. Lo que sugiere que si iniciamos un tratamiento durante la gestación habría que continuarlo después del parto y sería mejor elegir el fármaco con mayor actividad antiviral, menos resistencias y que se puede usar en el embarazo, como el tenofovir. También la reactivación inmunológica después del parto podría favorecer una respuesta antiviral mayor si las gestantes son tratadas durante el postparto.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lao TT, Chan BCP, Leung WC, Ho LF, Tse KY. Maternal hepatitis B infection and gestational diabetes mellitus. *J Hepatol* 2007; 47: 46-50.
2. Terrault NA, Jacobson IM. Treating chronic hepatitis B infection in patients who are pregnant or are undergoing immunosuppressive chemotherapy. *Semin Liver Dis* 2007; 27 (suppl 1): 18-24.
3. Brown RS, Buti M, Goodwin D, Zhang S, Fagan E. Hepatitis B virus drugs in pregnancy: findings from the antiretroviral pregnancy registry. 44th Annual Meeting European Association. *J Hepatol* 2009; 50: S4
4. Su GG, Pan KH, Zhao NF, Fang SH, Yang DH, Zhou Y. Efficacy and safety of lamivudine treatment for chronic hepatitis B in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 910-2.
5. Peters MG. Special populations with hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009; 49: S146-S155.
6. del Canho R, Grosheide PM, Mazel JA, Heijtkink RA, Hop WC, Gerards LJ et al. Ten-year neonatal hepatitis B vaccination program, The Netherlands, 1982-1992: protective efficacy and long-term immunogenicity. *Vaccine* 1997; 15: 1624-1630.
7. Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double blind, placebo controlled study. *J Viral Hepat* 2009; 16: 94-103.

# TEMA 8. TRATAMIENTO DE HEPATITIS B EN POBLACIONES ESPECIALES

**B. Figueruela-López** (*bfigueruela@gmail.com*), **J.M. Pascasio-Acevedo**<sup>1</sup> (*jpascasio@ya.com*)

Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.  
Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.<sup>1</sup>

## Introducción

En este capítulo se va a considerar la actitud a seguir en situaciones especiales relacionadas con la infección por el virus de la hepatitis B (VHB):

1. Pacientes que se van a someter a tratamiento inmunosupresor o quimioterapia
2. Pacientes con coinfección por virus de hepatitis C
3. Pacientes con coinfección delta
4. Pacientes con insuficiencia renal crónica
5. Pacientes con hepatitis aguda B.

## 1. Inmunosupresión y quimioterapia

### 1.1 Introducción

La infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) es un problema grave de salud pública. Se estima que un tercio de la población mundial tiene evidencia serológica de infección pasada o actual por VHB y 350 millones de personas, la mayoría procedentes de Asia y África, tienen infección crónica. La infección VHB puede conducir a una hepatitis crónica, cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular. En una proporción importante, muchas personas quedan como portadores inactivos del VHB sin secuelas clínicas. Los portadores inactivos tienen poca probabilidad de tener enfermedad hepática, aunque tengan bajos niveles de replicación viral en los hepatocitos. Los fármacos inmunosupresores pueden precipitar un aumento de la replicación viral seguido de una reactivación de la hepatitis B que puede ser leve, grave o en ocasiones mortal. El diagnóstico precoz de esta situación y la instauración de un tratamiento antiviral son deseables, pero el tratamiento puede fallar si ya se ha producido un daño hepático sustancial.

Consideraremos el diagnóstico, prevención y tratamiento de la reactivación del VHB en personas que van a ser sometidas a tratamiento inmunosupresor.

### 1.2 Definición

En pacientes con infección crónica por VHB que reciben tratamiento citotóxico o inmunosupresor la reactivación de la replicación viral es una complicación bien conocida. La supresión de la respuesta inmunológica normal al VHB da lugar a una replicación viral aumentada y presumiblemente origina una infección extensa de los hepatocitos. Al suspender la medicación inmunosupresora, los fármacos contra el rechazo o los corticoides se restaura la competencia inmune y los hepatocitos infectados son rápidamente destruidos. Teóricamente, cuanto más potente es la inmunosupresión, mayor el nivel de replicación viral y mayores las consecuencias clínicas de la retirada brusca. Estas comprenden brotes de hepatitis que pueden producir insuficiencia hepática por lesión hepática masiva<sup>1</sup>.

Fue descrita por primera vez en 1975 en pacientes con linfomas y trastornos mieloproliferativos<sup>2</sup>. Se ha demostrado reactivación con la quimioterapia para tumores de órganos sólidos y para la leucemia, particularmente si se utilizan regímenes que lleven rituximab; con los tratamientos inmunomoduladores que utilizan prednisona o infliximab; en pacientes portadores del VHB sometidos a una quimioembolización para tratamiento del carcinoma hepatocelular; con la progresión del síndrome de inmunodeficiencia adquirida; después de un trasplante de órgano sólido (corazón, pulmón o riñón); y más frecuente y también más dramático después del trasplante de médula ósea y trasplante hepático<sup>3</sup>.

La reactivación del VHB está marcada por una reaparición abrupta o elevación del ADN VHB en el suero de un paciente previamente portador inactivo del VHB o más raro en pacientes con infección resuelta o infección oculta. Wands et al<sup>4</sup> describieron dos escenarios clínicos durante el tratamiento inmunosupresor:

- 1) Pacientes HBsAg positivo que experimentan una elevación del título de HBsAg.
- 2) Pacientes HBsAg negativo/antiHBs positivo que muestran disminución del antiHBs y reaparición del HBsAg.

**Tabla 1. Definición de la reactivación VHB durante el tratamiento citotóxico.**

Escenario clínico	Definición
<b>HBsAg positivo</b>	Elevación de ADN VHB en suero $>1 \log_{10}$ UI/mL del basal o a un valor absoluto $>10^4$ - $5 \log_{10}$ UI/mL
<b>HBsAg negativo</b>	Seroreversión HBsAg = reaparición de HBsAg en suero con o sin pérdida del antiHBs

La reactivación se ha definido mal en los estudios clínicos. Se utiliza este término si se produce un aumento del ADN VHB en el suero y/o aumento de los niveles de ALT y/o reaparición del HBsAg en el suero. Esta última situación es mejor conocida como seroreversión y aparece en situaciones de infección oculta VHB<sup>4-6</sup>. (Tabla 1)

### 1.3 Infección oculta del VHB (IOB)

El VHB tiene la capacidad de permanecer dentro del hepatocito. La replicación viral persiste por la presencia en el núcleo del hepatocito de tan solo 10-50 copias de ADN circular covalentemente cerrado (ADNccc), que es la especie de ADN más resistente al tratamiento antiviral. Para su eliminación, que supondría la verdadera resolución de la infección, es necesaria la producción de apoptosis de las células infectadas.

Recientemente, en una reunión de expertos se ha definido la IOB como la presencia de ADN VHB en el hígado con ADN VHB indetectable en el suero o detectable a nivel muy bajo ( $<200$  UI/ml), en pacientes que son HBsAg negativo con los métodos de detección disponibles. En base al perfil de anticuerpos la IOB puede ser seropositiva con antiHBc positivo y/o antiHBs positivo, como ocurre tras la resolución de una hepatitis aguda o después de un tiempo como portador inactivo; o seronegativa con antiHBc y antiHBs negativos por una pérdida progresiva de anticuerpos específicos o teóricamente por presentar desde el inicio anticuerpos negativos, lo que correspondería a una verdadera infección oculta. Se describe también una "falsa" IOB usualmente debida a variantes con mutaciones en el gen S (mutante de escape) que produce HBsAg modificado que no es reconocido por los métodos habituales de detección<sup>7</sup>.

El diagnóstico de la IOB se basa en la determinación de ADN VHB en suero por técnicas de alta sensibilidad como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los métodos de detección de ADN VHB en el hígado no son asequibles y se realizan solamente en investigación.

El impacto clínico fundamental de la IOB es el papel que juega en la trasmisión de la infección en caso de trasplante hepático y en los procesos de reactivación de la infección VHB al recibir quimioterapia, fundamentalmente en enfermedades hematológicas. La seroreversión de HBsAg generalmente se produce porque en el hígado persiste un bajo nivel de ADNccc y con la inmunosupresión se produce un aumento de la replicación viral<sup>8</sup>.

### 1.4 Hallazgos clínicos y virológicos de la reactivación

El curso típico de la reactivación puede ser separado en tres fases<sup>4</sup>:

En la primera fase hay un aumento de la replicación viral, que se manifiesta precozmente después de iniciar la supresión inmune o la quimioterapia. El grado de aumento de la replicación viral se mide por la elevación del ADN VHB en suero o por la reaparición del HBeAg.

La segunda fase de la reactivación comienza cuando la inmunosupresión es retirada o disminuida y acontece una restauración del sistema inmune mediado por las células T, que pueden actuar contra los hepatocitos produciendo daño hepatocelular. El cuadro clínico se puede manifestar desde elevación de transaminasas asintomática, hepatitis con ictericia o bien como fallo hepático fulminante y muerte.<sup>5</sup> Durante esta fase los niveles de ADN VHB pueden comenzar a descender.

La tercera fase de la reactivación es la de recuperación, en la que se resuelve la lesión hepática y los marcadores de VHB vuelven a los niveles basales.

No todos los pacientes tienen las tres fases. En algunos casos el ADN VHB reaparece y se eleva a niveles altos, pero no hay restauración inmune y no se produce lesión hepática. Este patrón es típico de los inmunocomprometidos, tales como los receptores de trasplante de médula o de órganos sólidos. En otros casos la hepatitis es tan intensa que se produce un fallo hepático fulminante fatal. En otros la fase de hepatitis persiste y se establece una hepatitis crónica. Finalmente se puede producir la recuperación y volver al estado de portador inactivo o a una recuperación completa de la infección.

La reactivación VHB puede ser espontánea, pero la mayoría de las veces ocurre en el contexto de la quimioterapia, tratamiento inmunosupresor o en situaciones de disminución de la inmunidad<sup>5-6,9</sup>.

La seroreversión con reactivación usualmente ocurre de forma tardía (media de 19 meses) en comparación con la reactivación en pacientes HBsAg positivo<sup>9</sup>.

### 1.5 Frecuencia de reactivación VHB

La frecuencia de reactivación no está bien definida. El riesgo de reactivación en pacientes HBsAg positivo que reciben quimioterapia por neoplasia hematológica es del 33%-67%. Investigadores de Hong Kong en los años 80 realizaron un seguimiento serológico, bioquímico y virológico en 100 pacientes con linfoma mientras estaban recibiendo quimio-

rapia; casi la mitad de los pacientes HBsAg positivo desarrollaron reactivación durante o después del tratamiento con quimioterapia, en comparación con ninguno de los que tenían los marcadores serológicos negativos<sup>5</sup>.

En un reciente metaanálisis del papel de la profilaxis con lamivudina en la prevención de la reactivación de la hepatitis B se comprueba que de 424 pacientes que no recibieron profilaxis, la media de reactivación fue del 50%<sup>10</sup>. La probabilidad de reactivación durante la quimioterapia es más baja en pacientes con infección oculta (HBsAg negativo con antiHBc y/o antiHBs positivos). En estos casos se ha descrito reactivación en un 5% y tiene un significativo riesgo de morbilidad y mortalidad<sup>5, 9,11</sup>.

### 1.6 Factores asociados a la reactivación

La probabilidad de reactivación es más alta en pacientes con HBeAg o ADNvHB elevado previo a la quimioterapia<sup>12</sup>.

Actualmente el factor más importante es la agresividad de la quimioterapia del cáncer y la duración de la supresión inmune. Se han publicado casos de reactivaciones graves tras tratamiento con rituximab, alemtuzumab y fludarabina en el tratamiento del linfoma<sup>13</sup>. Rituximab es un anticuerpo monoclonal frente a CD20 que reduce el número de células B y células T, utilizado actualmente en el tratamiento estándar del linfoma difuso de células B, al aumentar de forma significativa la curación. En la etapa en que no se utilizaban profilácticamente los tratamientos con lamivudina, el riesgo de reactivación de una hepatitis B era del 50% aproximadamente. Una revisión reciente de la literatura muestra que la infección más frecuente que complica el tratamiento con rituximab en el linfoma es la infección por virus B. Apareció reactivación en un 39% de los casos publicados, con una mortalidad elevada del 52% por fallo hepático<sup>13, 14</sup>. Actualmente con el uso profiláctico de lamivudina no hay necesidad de evitar el tratamiento con fármacos como el rituximab a estos pacientes<sup>16</sup>. En 12 casos individuales la reactivación estuvo asociada a una alta mortalidad (83%) e incluso ocurrió en pacientes sin HBsAg antes del tratamiento que presentaron seroreversión. En estos casos la reaparición del HBsAg y ADNvHB ocurre típicamente después de varios ciclos de quimioterapia con rituximab.

En la gravedad de la hepatitis que sigue a una seroreversión y reactivación del HBsAg influye el estadio de la enfermedad hepática. Los pacientes diagnosticados de cirrosis hepática tienen un riesgo mayor de descompensación y fallo hepático.

Un alto nivel de ADNccc basal es un factor predictivo de seroreversión durante el tratamiento con quimioterapia. No obstante cuantificar el ADNccc no resulta práctico ni accesible en la práctica clínica diaria<sup>8</sup>.

### 1.7. Reactivación VHB después de inmunosupresión en pacientes con enfermedades no hematológicas.

La reactivación no se limita a pacientes con enfermedad neoplásica hematológica que van a recibir quimioterapia (Tabla 2).

**Tabla 2. Situaciones en que se produce reactivación VHB.**

- Espontánea
- Inmunodeficiencia progresiva (infección VIH)
- Retirada del tratamiento antiviral
- Quimioterapia del cáncer
- Inmunosupresión por causas autoinmunes o alérgicas
- Trasplante de órgano sólido (riñón, corazón, pulmón)
- Trasplante de hígado (reactivación del injerto)
- Trasplante de medula ósea

Se han publicados casos de reactivación VHB en pacientes con tumores gastrointestinales y cáncer de mama<sup>11</sup>. La decisión de realizar profilaxis en casos de tumores no hematológicos deberá de ser individualizada y basada en el régimen quimioterápico propuesto.

Se han reconocido casos de reactivación VHB, incluso grave, en pacientes con procesos inflamatorios crónicos tales como artritis reumatoide o enfermedad inflamatoria intestinal, en los que están implicados fármacos como corticoides, metotrexate o antiTNF biológicos<sup>17</sup>. Se debe considerar la profilaxis en pacientes HBsAg positivo que comiencen con estos tratamientos y monitorizar estrechamente a los pacientes que no reciban profilaxis.

### 1.8. Reactivación VHB y trasplante de órganos

Los trasplantes de órganos requieren una inmunosupresión prolongada para evitar el rechazo. Antes de la profilaxis antiviral la media de reactivación VHB después de un trasplante renal era del 50%-94%<sup>18</sup>. La reactivación era generalmente subclínica dando lugar a una hepatitis crónica. De igual manera ocurre después del trasplante de corazón. En los últimos años, con la inmunosupresión más potente, la probabilidad de seroreversión en trasplantados renales o de corazón puede aumentar. Actualmente a todos los pacientes que se van a someter a trasplante de riñón, pulmón o corazón se les realiza rutinariamente serología del VHB y se debe considerar el tratamiento antiviral profiláctico de larga duración.

El trasplante de hígado es un ejemplo de reactivación que puede confundir, ya que el hígado infectado es extirpado con el trasplante y realmente lo que ocurre en estos pacientes es una reinfección. La reinfección después de un trasplante de hígado por VHB es casi universal en pacientes HBsAg positivo. La reinfección puede ser prevenida por el uso de gammaglobulina específica antiVHB (IgVHB) y tratamiento antiviral. La mortalidad en la era preIgVHB era alta con una supervivencia a los 5 años del 40%-60%. Con la introducción del tratamiento combinado de IgVHB y lamivudina, la media

de reinfección del injerto se ha reducido de forma importante y la supervivencia es similar a la de otras indicaciones del trasplante<sup>19, 20</sup>.

La reinfección después de un trasplante hepático en pacientes con antiHBc sin HBsAg es poco común y estos pacientes no reciben inmunoprofilaxis o tratamiento de larga duración<sup>19</sup>.

Se puede producir reactivación en el caso de que un receptor que no posea infección VHB reciba un hígado procedente de un donante HBsAg positivo o antiHBc positivo (infección oculta). La mayoría de estos pacientes desarrollarán una infección crónica que podrá ser progresiva y severa<sup>21</sup>. Por esta razón los donantes antiHBc no se utilizan a menos que el receptor esté ya recibiendo profilaxis antiviral o firme un consentimiento informado de aceptar el trasplante y recibir tratamiento profiláctico postrasplante de forma mantenida. La reactivación en estas ocasiones puede ser prevenida de forma eficaz con los antivirales que se disponen actualmente.

Los pacientes receptores de trasplante de médula ósea (TMO) reciben antes del trasplante una inmunosupresión completa con quimioterapia a altas dosis, representando TMO la forma más extrema de inmunosupresión. La reactivación de la hepatitis VHB es casi universal en pacientes HBsAg positivo que reciben un TMO<sup>22</sup>. La mayoría de las veces no desarrollan hepatitis clínicamente manifiesta. La reactivación y la seroreversión ocurren tardíamente entre 1 y 3 años después del TMO. Las recomendaciones actuales para todos los pacientes que reciban un TMO aconsejan realizar marcadores virales VHB y los pacientes con marcadores positivos deberán de recibir profilaxis antiviral durante largo plazo, incluso para toda la vida.

### 1.9. Reactivación espontánea

La HCB es un proceso dinámico y los portadores inactivos pueden revertir espontáneamente a fase inactivo con reaparición del ADN VHB en suero y presentar actividad de la enfermedad<sup>23-24</sup>.

### 1.10. Prevención y tratamiento de la reactivación VHB

Se deben realizar marcadores serológicos VHB a los candidatos para quimioterapia y tratamiento inmunosupresor antes de iniciar el tratamiento. Se realizarán HBsAg, antiHBc y antiHBs<sup>25</sup>. Se recomienda la vacunación en pacientes seronegativos, pero la respuesta inmune puede estar alterada por la enfermedad de base o el tratamiento inmunosupresor<sup>26</sup>.

Se ha demostrado que la profilaxis con análogos de nucleósidos (la mayoría de los estudios realizados con lamivudina) disminuye la incidencia de reactivación VHB, la frecuencia de hepatitis clínica y la mortalidad asociada a la lesión hepática en pacientes sometidos a quimioterapia. Iniciar el tratamiento una vez que la reactivación ha ocurrido es menos efectivo.

Se han publicado dos ensayos prospectivos randomizados controlados, realizados en Asia, de la profilaxis con lamivudina en pacientes HBsAg+ que iban a recibir quimioterapia para un linfoma maligno. En el estudio de Hong Kong, 30 pacientes fueron randomizados para recibir lamivudina (100 mg) de forma profiláctica comenzando 1 semana antes de iniciar la quimioterapia y cesando el tratamiento 6 semanas después de terminar el ciclo de la quimioterapia o para recibir lamivudina si se producía una reactivación durante el tratamiento. La reactivación ocurrió en 8 de los 15 controles (53%), pero en ninguno de los pacientes que recibieron lamivudina profilácticamente ( $p = 0.002$ )<sup>27</sup>. En el estudio de Taiwán 52 pacientes fueron randomizados para recibir tratamiento profiláctico o terapéutico con lamivudina. La población en este estudio era más homogénea que en estudios previos. El grupo de tratamiento profiláctico comenzaba con lamivudina (100 mg) 1 semana antes de comenzar el tratamiento con quimioterapia y continuaban hasta 2 meses después de finalizar el tratamiento. El grupo terapéutico recibía lamivudina si se producía una elevación de la ALT durante el tratamiento. Entre los 26 pacientes que recibieron profilaxis con lamivudina, solamente 3 (12%) desarrollaron reactivación durante el tratamiento en comparación con 14 de 25 (56%) del grupo de pacientes control ( $p = 0.002$ ). La mayoría de los pacientes con reactivación VHB presentaron hepatitis (82%)<sup>28</sup>. Un hecho importante de estos estudios es que se observó reactivación de la hepatitis una vez que el tratamiento había finalizado tanto en el grupo terapéutico (14%) como en el grupo profiláctico (19%). Además, los casos de reactivación que ocurrieron después del tratamiento profiláctico fueron clínicamente evidentes: tres pacientes desarrollaron ictericia y dos murieron de fallo hepático. Ambos estudios muestran que el tratamiento profiláctico con lamivudina disminuye la tasa de reactivación y la aparición de hepatitis; no obstante, se demuestra también que la reactivación no está completamente eliminada por el tratamiento profiláctico con lamivudina, quizás por el desarrollo de resistencias y que la duración del tratamiento después de suprimir la quimioterapia fue probablemente insuficiente para prevenir la reactivación tardía.

La duración óptima de la profilaxis antiviral no está bien definida<sup>10, 29, 30</sup>. Para pacientes que reciben quimioterapia convencional el tratamiento con lamivudina durante 6 meses tras finalizar la quimioterapia puede ser razonable y ha sido aceptado en las guías de consenso. Una duración más prolongada del tratamiento con lamivudina será necesaria en pacientes que reciben anticuerpos monoclonales como rituximab o alemtuzumab o un trasplante de médula ósea. También los pacientes con ADN VHB basal elevado antes de iniciar la quimioterapia, pueden tener una reactivación tardía del VHB si se suspende la medicación y por tanto necesitarán tratamiento antiviral prolongado<sup>31-33</sup>.

El tratamiento profiláctico con lamivudina protege a la mayoría de los pacientes (más del 90%). No obstante, la reactivación VHB puede ocurrir mientras el paciente está en tratamiento. La eficacia a largo plazo está limitada por la aparición de resistencia antiviral, que se manifestará por la elevación del ADN VHB. Por lo tanto, es necesario vigilar cuidadosamente a los pacientes mediante la determinación de ADN VHB y ALT cada 1-2 meses durante el tratamiento y cada 3-6 meses una vez finalizado; si se produjera una elevación del ADN VHB se reiniciará el tratamiento.

### 1.11. Recomendaciones de prevención y tratamiento

En 2004, la Asociación Americana para el Estudio del Hígado recomendaba continuar la profilaxis con lamivudina durante 6 meses después de finalizado el tratamiento con quimioterapia. En el 2007 recomendaba profilaxis de más de 6 meses para pacientes con alto nivel de replicación viral basal<sup>30</sup>. La incidencia de mutación YMDD después de la profilaxis con lamivudina en el estudio de Hsu es 7,7% y puede aumentar con tratamientos más prolongados<sup>28</sup>. Actualmente, se dispone de nuevos antivirales potentes y con un perfil más favorable de resistencias, como telbivudina, entecavir y tenofovir, que pueden ser utilizados en pacientes de alto riesgo que requieran un tratamiento prolongado<sup>11</sup>. Son necesarios estudios controlados para establecer la duración exacta del tratamiento preventivo y para definir el papel clínico y la eficacia de los nuevos antivirales.

Recientemente la Asociación Europea para el Estudio del Hígado indica las siguientes recomendaciones en la prevención de la reactivación VHB en situaciones de inmunosupresión o quimioterapia<sup>34</sup>:

- Los pacientes HBsAg positivos candidatos a quimioterapia e inmunosupresión recibirán análogos de nucleósidos (AN), independientemente de la carga viral, durante el tratamiento y hasta 12 meses después de finalizado éste. Se utilizará lamivudina en pacientes con bajo nivel de ADNHB basal y con baja probabilidad de resistencias. En cambio se recomiendan los antivirales potentes con bajo perfil de resistencias (tenofovir o entecavir) en pacientes que tengan alto nivel de ADNHB. No se precisa el valor de ADNHB para decidir por un fármaco u otro.

- Los pacientes HBsAg negativo con antiHBc positivo y ADNHB indetectable en el suero que van a recibir qui-

mioterapia y/o inmunosupresión deben ser seguidos cuidadosamente mediante ALT y ADNHB y tratados con AN tras confirmar reactivación VHB antes de que se eleve la ALT. La profilaxis también se recomienda en pacientes que reciben un trasplante de médula ósea de un donante no inmune.

- Los receptores de un injerto hepático de un donante antiHBc positivo deberán recibir tratamiento antiviral combinado con gammaglobulina. La duración óptima de la profilaxis combinada no está establecida.

- En los pacientes sometidos a trasplante renal la mayoría de los datos disponibles son con lamivudina, debiéndose adaptar la dosis al aclaramiento de creatinina. No se recomienda utilizar adefovir o tenofovir por el riesgo de empeorar la función renal. Entecavir puede ser el fármaco de elección en estos enfermos que requieren profilaxis de larga duración.

Teniendo en cuenta que no hay un consenso unánime y que no existe evidencia científica, se propone la recomendación recogida en la **tabla 3**, con los criterios de evitar al máximo la reactivación utilizando los antivirales más potentes con el menor riesgo de resistencias y durante un tiempo prolongado.

### 1.12. Consideraciones futuras

En el momento actual las recomendaciones de prevención y tratamiento de la reactivación viral en situaciones de inmunosupresión se basan en estudios no controlados observacionales y en casos limitados. Los AN son bien tolerados y sin efectos secundarios, por lo que el tratamiento es fácil de recomendar. Más difícil es decidir cuándo suspender el tratamiento y cómo monitorizar a los pacientes antes y durante la profilaxis.

**Tabla 3. Recomendación de tratamiento en reactivación VHB.**

1. Determinar antes de iniciar tratamiento HBsAg, antiHBc y antiHBs

#### 2. HBsAg positivo

- 2.1. Determinar ADNHB, HBeAg, antiHBe y ALT
- 2.2. Iniciar tratamiento antiviral 1-2 semanas antes de tratamiento previsto
  - 2.2.1. ADNHB  $\geq$  2.000 UI/mL: TENOFOVIR o ENTECAVIR
  - 2.2.2. ADNHB  $<$  10 UI/mL, no Rituximab o corticoides a dosis altas y duración menor de 12 meses: LAMIVUDINA
  - 2.2.3. ADNHB  $<$  2.000 UI/mL, Rituximab o corticoides a dosis altas o duración mayor de 12 meses: TENOFOVIR O ENTECAVIR
- 2.3. ADNHB  $\geq$  2.000 UI/mL mantener tratamiento según criterios de guías de hepatitis crónica B
- 2.4. ADNHB  $<$  2.000 UI/mL mantener tratamiento 12 meses tras suspensión

#### 3. HBsAg negativo con antiHBc positivo

- 3.1. Determinar ADNHB
  - 3.1.1. ADNHB  $>$  10 UI/mL actuar como en HBsAg positivo
  - 3.1.2. ADNHB  $<$  10 UI/mL y Rituximab o corticoides a dosis altas: LAMIVUDINA
  - 3.1.3. ADNHB  $<$  10 UI/mL y no tratamiento agresivo: determinar ADNHB, ALT y HBsAg durante el tratamiento e iniciar tratamiento antiviral si reactivación

Se deberían realizar en un futuro ensayos prospectivos que comparen la eficacia de lamivudina frente a entecavir o tenofovir, así como evaluar el mejor momento de suspender la medicación.

## 2. Coinfección VHB y VHC

La frecuencia de coinfección VHB y VHC es del 7%-15% y habitualmente se asocia a enfermedad hepática más severa<sup>35-36</sup>. En áreas no endémicas se relaciona con el uso de drogadicción parenteral. Habitualmente, la replicación VHB es inhibida por el VHC, por lo que los niveles de ADN-VHB son bajos o indetectables. El VHC es el responsable de la actividad de la hepatitis crónica en la mayoría de los pacientes.

La coinfección VHB no afecta a la respuesta al tratamiento de la hepatitis C. El tratamiento de elección es interferón pegilado asociado a ribavirina. La respuesta virológica sostenida es similar a la de los pacientes mono infectados por VHC. En un estudio realizado en Taiwan en 97 pacientes, 72% de los coinfectados con VHC genotipo 1 tratados durante 48 semanas y 83% de los coinfectados VHC genotipo 2 o 3 presentaron respuesta sostenida. En este estudio el tratamiento fue efectivo para ambas infecciones en el 11% de los pacientes que perdieron el HBsAg<sup>36</sup>. Hay un riesgo potencial de reactivación VHB durante o después del aclaramiento del VHC y si esto ocurre habría que iniciar tratamiento con AN.

## 3. Coinfección VHB y VHD

El virus de la hepatitis delta (VHD) es un virus RNA defectivo que requiere de la ayuda del VHB para poder replicar, por lo que sólo infecta a personas que tienen una infección VHB. A nivel mundial se estima que unos 15 millones de portadores del HBsAg están infectados por el VHD. Hay alta prevalencia de coinfección VHD y VHB en el área Mediterránea, aunque en la última década la prevalencia ha disminuido. Estos pacientes constituyen un reto terapéutico y la mayoría tendrán una enfermedad avanzada en estadio de cirrosis<sup>37-38</sup>.

El diagnóstico de la infección requiere la detección de anticuerpos específicos anti-VHD con presencia de IgM antiVHD. El método más sensible de diagnóstico de replicación viral es la determinación de ARNVHD por PCR y es el que se aconseja para valorar la respuesta al tratamiento. El problema radica en que este método es difícil y no se realiza en la mayoría de los hospitales en la práctica clínica.

El proceso de replicación viral único del VHD y la ausencia de polimerasa específica hacen que el tratamiento de la infección sea muy difícil. Hasta ahora no se ha desarrollado ningún fármaco que inhiba el VHD y los antivirales utilizados en el tratamiento del VHB no afectan la replicación VHD. Al ser un virus defectivo, la única manera de eliminar la infección será conseguir suprimir la expresión del HBsAg. La lamivudina no ha demostrado eficacia sobre la viremia VHD ni en la enfermedad hepática. Se han analizado sin éxito otros antivirales como aciclovir, ribavirina o famciclovir.

La única opción actualmente válida en el tratamiento de la hepatitis crónica VHD es el interferón alfa (INF). Los estudios de los años 1990 mostraron la eficacia del tratamiento

con INF y pusieron de manifiesto que dosis elevadas de 9 millones UI y el tratamiento prolongado de 12 meses eran más eficaces.

Recientemente, se ha visto que el INF tiene que administrarse a largo plazo consiguiendo de esta manera beneficio clínico, aunque la eliminación del VHD es muy difícil y lo más probable es que se produzca una recidiva al suspender el tratamiento<sup>39</sup>. El interferón pegilado (PEGIFN) ha resultado ser más eficaz que el estándar y con una administración más cómoda con buena tolerancia en estudios con pocos pacientes<sup>40-41</sup>. La monitorización de la respuesta debe realizarse con la medición del ARNVHD por PCR<sup>41</sup>. La probabilidad de aclaramiento sostenido del VHD con INF durante 1 año es del 10%-20%. La respuesta sostenida medida por PCR utilizando PEGIFN es del 43%. El objetivo final del tratamiento, muy difícil de conseguir, es la pérdida del HBsAg. Incluso utilizando métodos cuantitativos de PCR no es posible predecir la respuesta sostenida ni la recidiva al suspender el tratamiento. Es probable que los pacientes que tienen una evolución de la enfermedad más corta tengan mayor probabilidad de respuesta. El tratamiento con PEGIFN debe continuarse hasta que el ARNVHD sea indetectable y el HBsAg sea negativo. Estas recomendaciones son aplicables a pacientes IFN naive y a no respondedores a INF que son retratados con PEGINF. Es muy importante un seguimiento clínico adecuado de los posibles efectos adversos<sup>38,42</sup>.

## 4. Insuficiencia Renal Crónica

Los pacientes con insuficiencia renal crónica tienen un riesgo mayor de adquirir una infección VHB, ya que el riesgo de infección nosocomial en estas unidades es elevado y la exposición a la sangre y derivados es alta. Además los pacientes con insuficiencia renal crónica por la disminución de la inmunidad tienen más probabilidad de desarrollar infección crónica.

El riesgo de transmisión del VHB en las unidades de diálisis se ha ido reduciendo en los últimos años, gracias a medidas como el cribado de marcadores de hepatitis B antes de la inclusión en programa de hemodiálisis y el aislamiento de los enfermos infectados en unidades especiales. El factor sin duda más importante ha sido la puesta en marcha de los programas de vacunación intensiva en todos los pacientes no inmunizados que van a ser sometidos a hemodiálisis, así como de todo el personal sanitario que los asiste. Hay que tener en cuenta que estos pacientes tienen una menor respuesta a la vacuna que la población general, por lo que se aconseja iniciar la inmunización lo más precozmente posible y utilizar pautas dobles de inmunización.

Los pacientes con insuficiencia renal crónica y HCB deben ser evaluados como el resto de los pacientes con HCB y tratados según los criterios establecidos. El interferón alfa ha demostrado su utilidad en el tratamiento de la glomerulonefritis asociada a VHB. La respuesta es menor que en los pacientes inmunocompetentes y la tolerancia es peor. En el tratamiento se ha utilizado lamivudina, adefovir y entecavir. Probablemente el entecavir sea la mejor opción por la ausencia de posible toxicidad renal. Hay que ajustar las dosis de AN al aclaramiento de creatinina<sup>42</sup>.

## 4. Hepatitis aguda B

La mayoría de las hepatitis agudas B en los adultos se resuelven espontáneamente y sólo un 5% evolucionan a la cronicidad. Aproximadamente un 1% de las hepatitis agudas evolucionan a una hepatitis aguda grave. No existe evidencia de en qué casos la hepatitis aguda B debe tratarse con AN y en qué momento estarían indicados. No obstante, algunos pacientes con hepatitis fulminante o necrosis hepática subaguda pueden beneficiarse del tratamiento antiviral. El IFN fue evaluado en un estudio pequeño controlado y no se mostró beneficioso. Series pequeñas de pacientes o casos aislados han demostrado que la lamivudina puede resultar beneficiosa en la hepatitis aguda grave si se administra precozmente. Por ello, y debido a la inocuidad de los AN, se ha propuesto que los pacientes con hepatitis aguda B con INR aumentado, encefalopatía hepática o ictericia de más de 4 semanas de duración sean tratados de forma precoz con AN<sup>30, 43</sup>.

Se utilizarán AN con alta potencia antiviral y alta barrera genética para la resistencia, preferiblemente entecavir o tenofovir. El tratamiento se continuará hasta al menos 3 meses después de que se haya producido la seroconversión a antiHBs o al menos durante 6 meses después de la seroconversión a antiHBe aunque no se pierda el HBsAg. A veces es difícil distinguir entre una hepatitis aguda y una reactivación de una hepatitis crónica, pero de todas maneras en ambos casos se planteará realizar tratamiento antiviral<sup>34</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Perrillo RP. Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease. *Gastroenterology* 2001; 120:1009-22.
- Galbraith RM, Eddleston AL, Williams R, Zuckerman AJ. Fulminant hepatic failure in leukemia and choriocarcinoma related to withdrawal of cytotoxic drug therapy. *Lancet* 1975;2:528-30.
- Hoofnagle JH. Reactivation of Hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:S156-S165.
- Wands JR, Chura CM, Roll FJ, Maddrey WC. Serial studies of hepatitis associated antigen and antibody in patients receiving antitumor chemotherapy for myelo-proliferative and lymphoproliferative disorders. *Gastroenterology* 1975;68:105-12.
- Lok ASF, Liang RHS, Chiu EKW, Wong KL, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991;100:182-8.
- Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006;43:209-20.
- Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendía MA, Chen DS, Colombo M et al. Statements from Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2008;49:652-7.
- Menne S, Cote PJ, Butler SD, Toshkov IA, Gerin JL, Tennant BC. Immunosuppression reactivates viral replication long after resolution of woodchuck hepatitis virus infection. *Hepatology* 2007;45:614-62.
- Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, Au WY, Yueng YH, Leung AY et al. Kinetics and risk of the novo hepatitis B infection in HBsAg negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006;131:59-68.
- Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008;148:519-28.
- Law JK, Ho JK, Hoskins PJ, Erb S, Steinbrecher UP, Yoshida EM. Fatal reactivation of hepatitis B post-chemotherapy for lymphoma in a hepatitis B surface antigen negative, hepatitis B core antibody-positive patient: potential implications for future prophylaxis recommendations. *Leuk Lymphoma* 2005; 46:1085-89.
- Yeo W, Zee B, Zhong S, Chan PKS, Wong W-L, Ho M et al. Comprehensive analysis of risk factors associating with hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer* 2004;90:1306-11.
- Ng HJ, Lim LC. Fulminant hepatitis B virus reactivation with concomitant listeriosis after fludarabine and rituximab therapy: case report. *Ann Hematol* 2001; 80:549-52.
- Aksoy S, Harputluoglu H, Kilickap S, Dede DS, Dizdar O, Altundag K et al. Rituximab related viral infections in lymphoma patients. *Leuk Lymphoma*. 2007;48:1307-12.
- Yamagata M, Murohisa T, Tsuchida K, Okamoto Y, Tsunoda S, Nakamura M, et al. Fulminant B hepatitis in a surface antigen and hepatitis B DNA-negative patient with diffuse large B-cell lymphoma after CHOP chemotherapy plus rituximab. *Leuk Lymphoma* 2007;48:431-33.
- Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F and Csako G. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008;148:519-28.
- Esteve M, Saro C, Gonzalez Hui F, Suarez F, Forne M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004;53:1363-5.
- Marcellin P, Giostra E, Martinot-Peignoux M, Lioriot MA, Jagle ML, Wolf P et al. Redevelopment of hepatitis B surface antigen after renal transplantation. *Gastroenterology* 1991;100:1432-4.
- Terrault N. Management of hepatitis B virus infection in liver transplant recipients: prospects and challenges. *Clin Transplant* 2000;14(Suppl 2):39-43.
- Markowitz JS, Martin P, Conrad AJ, Markmann JF, Seu P, Yersiz H et al. Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination of lamivudine and hepatitis B immunoglobulin. *Hepatology* 1998;28:585-9.
- Dickson RC, Everhart JE, Lake JR, Wei Y, Seaberg EC, Wiesner RH et al. NIDDK Liver Transplantation Database. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. *Gastroenterology* 1997;113:1668-74.
- Lau GKK, Liang R, Chiu EKW, Lee CK, Lam SK. Hepatic events after bone marrow transplantation in patients with hepatitis B infection: a case controlled study. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:795-9.
- Davis GL, Hoofnagle JH, Waggoner JG. Spontaneous reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1984;86:230-5.
- Fattovich G, Broll L, Alberti A, Realdi G, Pontisso P, Giustina G et al. Spontaneous reactivation of hepatitis B virus infection in patients with chronic type B hepatitis. *Liver* 1990;10:141-6.
- Lau GKK. Hepatitis B reactivation after chemotherapy: two decade of clinical research. *Hepatol Int* 2008;2:152-62.
- Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haema-

- tological malignancies. *Br J Haematol* 2007;136:699-712 .
27. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, Cheng HC, Au WY, Lai LSF et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patient undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003;125:1742-49.
  28. Hsu C, Hsiung, CA, Su IJ, Wang MC, Lin SF, Lin TH et al. A revisit prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomised trial. *Hepatology*;47:844-53.
  29. Yeo W, Jhonson PJ. Diagnosis and management of hepatitis B reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006;13:463-8.
  30. Lock AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007; 45: 507-39.
  31. Hui CK, Cheung WW, Au WY, et al. Hepatitis B reactivation after withdrawal of preemptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of chemotherapy. *Gut* 2006;54:1597-603.
  32. Hsiao LT, Chiou TJ, Liu JM, et al. Extended lamivudine therapy against hepatitis B virus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:84-94.
  33. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007;45:1056-75.
  34. Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. European Association for study of the Liver. *J Hepatol* 2009;50:227-42.
  35. Raimondo G, Brunetto MR, Pontisso P, Smedile A, Maina AM, Saitta C et al. Longitudinal evaluation reveals a complex spectrum of virological profiles in hepatitis B virus / hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatology* 2006;43: 100-7.
  36. Liu CJ, Chuang WI, Lee CM, Yu ML, LU SN, Wu SS et al. Peginterferon alfa- 2a plus ribavirin for the treatment of dual chronic infection with hepatitis B and C virus. *Gastroenterology* 2009;136:496-504.
  37. Niro GA, Rosina FM, Rizzetto M. Treatment of hepatitis D. *J Viral Hepat* 2005; 12:2-9.
  38. Rizzetto M. Hepatitis D: thirty years after. *J Hepatol* 2009;50:1043-50.
  39. Farci P, Roskams T, Chessa I, Peddis G, Mazzoleni AP, Scioscia R et al. Long term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 2004;126:1740-9.
  40. Castelnau C, Le Gal F, Ripault MP, Gordien E, Martinot-Peignoux M, Boyer N et al. Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology* 2006;44:728-35.
  41. Niro GA, Ciancio A, Gaeta GB, Smedile A, Marrone A, Olivero A et al. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2006;44:713-20.
  42. Farzi P. Treatment of chronic hepatitis D: new advances, old challenges. *Hepatology* 2006; 44: 536-9.
  43. Marion GP. Special populations with hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009 (Suppl);49:S146-S55.
  44. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok ASF. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007;45: 1056-75.