

HEPATITIS CRÓNICA B: ASPECTOS PRÁCTICOS SOBRE EL TRATAMIENTO

J. Salmerón-Escobar^{1,2}, A. Gila^{1,2}, R. López¹, A. Selfa¹

¹Unidad de Aparato Digestivo, Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

²CIBEREHD (Instituto de Salud Carlos III).

Introducción

El virus de la hepatitis B (VHB) representa un grave problema, se calcula que en el mundo hay unos 350 millones de personas infectadas. El VHB no es citopático y la respuesta depende de la relación entre la replicación del virus y el estado inmunológico del paciente. En la historia natural destacan dos mecanismos de transmisión. El primero, es la transmisión vertical de la madre a los recién nacidos, en este caso el paciente puede tener una fase de inmunotolerancia con ALT normal y alta carga viral durante mucho tiempo. El segundo, es la transmisión de persona a persona, que ocurre en los adolescentes y adultos y se caracteriza por una fase de inmunorreacción, con ALT aumentada y menor carga viral, en estos pacientes la fase de inmunotolerancia o es muy corta o no aparece. Durante los periodos de actividad la progresión a fibrosis avanzada puede ser importante. La posibilidad de negativizar el AgHBs durante la fase de portador inactivo del virus es rara de forma natural y algo más frecuente después del tratamiento, menos del 5% a largo plazo. Por último, en las formas evolutivas la morbilidad es importante, ya que 5 años después de realizar el diagnóstico la incidencia de desarrollar una cirrosis hepática (CH) varía del 8% al 20%. En los cirróticos la posibilidad de terminar en un carcinoma hepatocelular (CHC) es del 2% al 5% por año. En cambio, en la inmunotolerancia y en los portadores inactivos las posibilidades de desarrollar un CHC es poco frecuente.

Los esfuerzos para mejorar la prevención serán determinantes para conseguir la erradicación de la enfermedad. En cambio, el tratamiento, que es cada vez más

efectivo, disminuirá la morbilidad y mortalidad de los pacientes con infección por el VHB. Son tantos los avances de la última década, que han cambiado por completo el planteamiento diagnóstico y terapéutico. En el diagnóstico hemos pasado del estudio de los marcadores serológicos a la detección del DNA-VHB por PCR en tiempo real, con este método el límite inferior de detección es de 5-10 UI/ml y el superior de 8-9 log₁₀ UI/mL. Los avances en el tratamiento también son muy importantes, por el momento se han aprobado 6 fármacos: lamivudina, adefovir, telbivudina, entecavir, tenofovir e interferón pegilado (IFN-Peg). Los tres últimos son los más activos y se han considerado como fármacos de primera línea según la guía europea¹ y norteamericana².

Objetivos del tratamiento

El objetivo más importante del tratamiento es evitar el desarrollo de la CH y el CHC y, por lo tanto, la muerte relacionada con el VHB. Este objetivo es difícil de conseguir y de demostrar, ya que el seguimiento de los ensayos clínicos es demasiado corto para que se pueda confirmar de una forma irrefutable un cambio en la evolución a largo plazo. Tampoco con el tratamiento se consigue la erradicación completa del VHB, ya que no se elimina el DNAccc de los hepatocitos. En la práctica clínica el objetivo final del tratamiento es que el DNA-VHB sea negativo y que los pacientes AgHBs positivo seroconviertan a anti-HBs. Sin embargo, lo más deseable es que el AgHBs se haga negativo seguido de la seroconversión a anti-HBs, porque esto se ha relacionado con una disminución del riesgo de desarrollar una CH y un CHC y con una mayor supervivencia. Por último, otro objetivo del tratamiento es la mejoría histológica.

CORRESPONDENCIA

Javier Salmerón Escobar
Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo
Hospital Universitario San Cecilio
c/ Dr. Oloriz nº16, 18012 Granada.
Telefono 958023164
fsalmero@ugr.es

Indicaciones del tratamiento

Las situaciones de infección por el VHB son muy diferentes y no es fácil conocer, teniendo en cuenta la historia natural, los pacientes que deben ser tratados. Aparentemente el tratamiento se debería indicar a los pacientes que tienen una enfermedad activa o una enfermedad avanzada que nos indique la posibilidad futura de una CH o CHC. Por el contrario, el tratamiento puede ser diferido en los que tienen un bajo riesgo de enfermedad progresiva, en las fases iniciales de la enfermedad o en estado quiescente.

ALT, DNA-VHB y biopsia hepática. Se piensa que se puede indicar el tratamiento según la carga viral sin tener en cuenta otros factores como la ALT y la biopsia hepática. Esto se basa en la relación estrecha que hay entre los niveles de DNA-VHB y la CH o el CHC. No obstante, la decisión de tratar a un paciente, excepto en las indicaciones de tratamiento urgente, se deben tomar teniendo en cuenta los tres factores.

Inicialmente debemos valorar el DNA-VHB y si es necesario en más de una ocasión. En cualquier caso es muy importante tener más de una determinación de ALT y de DNA durante un periodo mínimo de unos 6 meses.

AgHBe positivo. Aunque el punto de corte del DNA-VHB se está variando constantemente, se acepta que los pacientes con DNA-VHB >20.000 UI/ml tienen indicación de tratamiento, en la guía europea el corte lo sitúa en >2.000 UI/ml y esto probablemente no sea real. Según la ALT tenemos tres situaciones posibles: (a) si el aumento de ALT es 2xLN (límite normal) se deberían tratar sin ninguna otra consideración; (b) si el aumento de ALT es entre 1-2xLN se deberían tratar los casos en que la biopsia hepática muestre una actividad necroinflamatoria y fibrosis significativa, al menos A2 y F2 según METAVIR y (c) los pacientes con ALT normal que no tienen indicación de biopsia ni de tratamiento.

AgHBe negativo. Las recomendaciones son muy parecidas a las anteriores y se puede seguir el mismo esquema, solo cambia el punto de corte del DNA-VHB, en este caso es >2.000 UI/ml.

Fármacos

Interferón pegilado. El IFN-peg está considerado como un fármaco de primera línea en el tratamiento de la infección crónica por el VHB. Se piensa que solo una completa y vigorosa respuesta inmune consiguen la eliminación del virus. Esto significa que la respuesta virológica sostenida requiere una inducción de la respuesta inmune del huésped, la cual se podría conseguir con un tratamiento inmunomodulador como el IFN-peg. Su mayor ventaja es que se trata de un tratamiento finito, pero la mayor desventaja es sus efectos adversos y las reactivaciones virales cuando se suspende el tratamiento, especialmente en los AgHBe-vo. Aproximadamente, después de un año de tratamiento el 30% de los AgHBe+vo y el 40% de los AgHBe-vo presenta una respuesta virológica 6 meses después de suspender el fármaco, esta respuesta es prolongada en el 80% de los AgHBe+vo pero solo en el 50% de los AgHBe-vo³. En general, el IFN-peg está indicado en los AgHBe+vo, genotipo A, con ALT aumentadas y el DNA-VHB <109 UI/mL. Las diferencias más importantes entre el IFN-peg y los NUC están recogidas en la **tabla 3**⁴.

Análogos de los nucleos(t)idos. Se dividen en los siguientes grupos:

1. L-nucleósidos como lamivudina (LAM) y telbivudina (TBV), tienen una estructura similar y también un patrón de resistencias parecido, como es lógico hay que tener en cuenta las resistencias cruzadas. Los pacientes con alta carga viral basal y que no negativizan el virus en los primeros 6 meses son los que desarrollan más resistencias. La barrera genética a la resistencia del VHB es baja. La emtricitabina pertenece a este grupo, pero solo se administra asociada al tenofovir (TDF) y se denomina Truvada.

2. Fosfonatos acíclicos, son el adefovir (ADV) y el tenofovir (TDV) (análogos de los nucleótidos). Tienen una estructura similar. Los estudios in vitro indican que los dos fármacos tienen una potencia similar, pero en la clínica el TDV es mucho más efectivo, ya que la dosis administrada es 30 veces superior. La barrera genética para la resistencia del VHB es alta con el TDV e intermedia o baja con el ADV.

3. Grupo ciclopentano. El entecavir (ETV) pertenece a este grupo. Tiene una alta barrera genética, lo que significa que el virus tiene que acumular varias mutaciones para que se origine la recidiva o breakthrough.

La dosis de los NUC se debe de reducir de acuerdo con el aclaramiento de creatinina, a modo de ejemplo se indica según la guía AASLD 2 las diferentes dosis con el ETV y TDV (**tabla 1**).

Tabla 1. Dosis del entecavir y tenofovir según función renal.

Aclaramiento creatinina (mg/min)	Dosis fármaco (mg)
Entecavir	
≥ 50	0.5 /día
30-49	0.25 /día ó 0.5/48h.
10-29	0.15/día ó 0.5/72h.
<10 o diálisis	0.05/día ó 0.5/7días
Tenofovir	
≥ 50	300 /24h
30-49	300/48h.
10-29	300/72-96h.
<10 y diálisis	300/7días o 12 h. después de diálisis
<10 sin diálisis	No recomendado

Tabla 2. Indicaciones urgentes del tratamiento.

	DNA-VHB	ALT	Tratamiento
CH descompensada	positivo	normal o aumentada	NUC*
CH compensada	>2.000 UI/mL <2.000 UI/mL	normal o aumentada aumentada	NUC* NUC *
I. Hepática aguda	positivo	cualquier valor	NUC*
Reactivaciones graves	positivo	aumento >10xLN	NUC*

* Preferible entecavir o tenofovir

LN = límite normal

Cuándo tratar

Las necesidades del tratamiento se pueden dividir en los siguientes grupos^{5, 6}.

1. Pacientes que necesitan tratamiento urgente (**tabla 2**). El tratamiento está claramente indicado sin ningún tipo de demora en: (a) los pacientes que presenta un deterioro rápido de la función hepática; (b) la CH descompensada (ascitis, encefalopatía o hemorragia por varices esofágicas); (c) CH compensada, (d) los pacientes AgHBs positivo, independientemente del DNA-VHB, que reciben tratamiento inmunosupresor; (e) en la insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante está indicado el tratamiento urgente, mientras que en una hepatitis aguda no es necesario; (f) por último, es necesario tratar a los enfermos que presentan reactivaciones graves de la enfermedad con ictericia. En general, los NUC son los indicados, el IFN-peg está contraindicado porque puede facilitar el fallo hepático.

2. Pacientes en los que el tratamiento es recomendable pero no urgente. En este grupo la decisión del tratamiento depende de la historia natural de la enfermedad. Las guías de tratamiento optan por tratar a los pacientes con infección crónica del VHB, aumento del DNA-VHB, de la ALT e inflamación y fibrosis en la biopsia hepática, al menos A2 y F2 según METAVIR. Estos datos indican la progresión de la enfermedad. No obstante, la evolución de la enfermedad puede ser favorable en los pacientes menores de 40 años, incluso en los AgHBe positivos puede aparecer la seroconversión espontánea a anti-HBe. Esto indica que dependiendo del caso un paciente menor de 30 a 40 años no necesita un tratamiento inmediato y se podría vigilar. Sin embargo, después de esa edad y si continúa el aumento de la ALT y persiste la actividad necroinflamatoria hepática se debería tratar. En un estudio reciente publicado, analizan la evolución de los pacientes AgHBe positivos según la edad de seroconversión anti-HBe. Se puede comprobar que los pacientes que seroconvierten antes de los 30 años tienen menos posibilidades de presentar una hepatitis crónica anti-HBe positiva y una cirrosis hepática si son comparados con los pacientes que seroconvierten entre 30 y 40 años, pero, sobre todo, si la seroconversión es después de los 40 años. Por lo tanto, hay una edad límite, aproximadamente a los 30 años, en donde es difícil que aparezcan problemas serios derivados de la infección crónica⁷. En los pacientes con hepatitis crónica que no están en fase cirrótica el tratamiento se indica dependiendo

del aumento de ALT y de las lesiones histológicas, como se ha comentado anteriormente.

3. Pacientes que no necesitan tratamiento. Hay un grupo de pacientes que no se deben tratar: (a) durante la fase de inmunotolerancia, que se caracteriza por altos niveles de DNA-VHB, ALT normal y sin lesiones histológicas (no está indicada la biopsia hepática); (b) los portadores inactivos del AgHBs, es decir, bajos niveles de DNA-VHB (<2.000 UI/mL) y ALT normal, en ocasiones son difíciles de diferenciar de los pacientes con hepatitis crónica AgHBe-vo con baja carga viral que tienen periodos muy largos de ALT normal, habitualmente el seguimiento los diferencia, ya que con el tiempo la ALT y la carga viral aumentan; (c) por último, la infección latente u oculta del VHB, caracterizada por AgHBs-vo y DNA-VHB+vo.

Elección del fármaco

El fármaco ideal es el que tiene una potente acción antiviral, mínimas resistencias, mínimos efectos adversos, previene las complicaciones y tiene un precio razonable. En la actualidad tenemos dos tipos de fármacos: el IFN-peg y los NUC. De una manera general se podría afirmar que cualquier fármaco está indicado en los pacientes con hepatitis B crónica, excepto en la cirrosis compensada o descompensada que se usan los NUCs. Por otro lado, hay una tendencia general a indicar el IFN-peg en los pacientes AgHBe+vo, sobre todo si son genotipo A y tienen factores predictivos favorables al IFN-peg, en el resto se indican los NUC. A modo de orientación, en la **tabla 3** se hacen unas consideraciones generales sobre las preferencias del IFN-peg o los NUCs. Los fármacos que se han considerado de primera línea por su efectividad y la baja tasa de resistencias son el IFN-peg, el entecavir y el tenofovir. También es necesario considerar el precio, el coste al año en precio ascendente de los diferentes fármacos es: LAM 1.062€, TDV 4.221€, ETV (0.5 mg) 5.504€, TBV 5.544€, ADV 5657€, IFN-peg 8.318€. Aunque el IFN-peg es el más caro, hay que tener en cuenta que es un tratamiento finito, mientras que en el resto es indefinido y no se considera el precio de los siguientes años.

Tabla 3. Diferencias más importantes entre el interferón pegilado y los análogos de los nucleós(t)idos.

	Interferón pegilado	Núcleos(t)idos
Vía administración	Subcutánea	Oral
Tolerancia	Mala	Excelente
Duración tratamiento	48 semanas	Indefinida >80%
Supresión máxima DNA log10	4.5	6.9
Genotipo	A (AgHBe +vo)	Cualquier genotipo
Efectividad si DNA>109UI/ml	+	+++
Seroconversión AgHBe 1 año	~30%	~20%
Seroconversión AgHBe >1 año	No disponible	30-50%
Perdida de AgHBs 1 año	3%-4%	0%-3% (2 años: 3-5%)
Resistencias	Nula	LAM+++ , ADV++ , TBV++ , ETV , TDF-
CH compensada	No recomendable	Retrasa descompensación
CH descompensada	Contraindicado	Puede salvar la vida
Coste/ 1 año	8.318 € (α2a)	ETV 5.504 € (0.5 mg) TDV 4.221 €

Tratamiento de los pacientes AgHBe positivo. La seroconversión a anti-HBe durante el primer año es más frecuente con el IFN-peg (tabla 4). Sin embargo, los NUCs presentan una tasa de seroconversión que aumenta progresivamente con el tiempo de administración, llegando ~50% a los 4 ó 5 años. Otro aspecto llamativo es que la tasa de seroconversión es parecida entre los diferentes NUCs y no hay diferencias llamativas entre ellos. Esto contrasta con la tasa de DNA-VHB negativo (tabla 5) según la duración del tratamiento: los análogos más potentes como el ETV y el TDV mantienen tasas de DNA-VHB-vo superiores a los de menor potencia, como LAM,

ADV o TBV; estas diferencias se van incrementando según el tiempo de tratamiento. Aunque no se consiga la seroconversión es básico que se mantenga la carga viral negativa, ya que es muy beneficioso para evitar el desarrollo de CH y CHC. Como ya se ha comentado, los fármacos de primera línea son el IFN-peg, ETV y TDV. No obstante, en los pacientes AgHBe+vo el IFN-peg tiene mayor indicación y habría que valorar cada paciente según los datos reflejados en la tabla 3 para saber si responderán con el IFN-peg. En cualquier caso hay que conocer las preferencias de los enfermos, los efectos adversos del IFN-peg son importantes y esto disminuye la motivación.

Tabla 4. AgHBe positivo, seroconversión: resultados a largo plazo (estudios no comparables).

Años/fármaco	1	2	3	4	5
LAM	22%	29%	40%	47%	50%
ADV	24%	29%	43%	48%	
TBV	22%	30%			
ETV	22%	31%	39%	49%	
TDV	21%	27%			
IFN-peg	30%				

Tabla 5. AgHBe positivo: DNA-VHB-vo resultados a largo plazo (estudios no comparables)

Años/fármaco	1	2	3	4
LAM	40%	36%	48%	39%
ADV	21%	40%	68%	
TBV	60%	56%		
ETV	67%	80%	82%	
TDF	74%	78%		
IFN-peg	25%	14%		

Otro aspecto a tener en consideración es que los NUCs se administran a largo plazo y es difícil retirarlos, pero tienen la ventaja que consiguen negativizar la carga viral con el tiempo en una mayor proporción de pacientes (tabla 5). En teoría, los NUCs se pueden suspender después del periodo de consolidación, es decir, de 6 a 12 meses después de la seroconversión a anti-HBe, aunque esto hay que realizarlo bajo vigilancia, pues hay una cierta tendencia a la reactivación viral después de suspender el fármaco.

Tratamiento de los pacientes AgHBe negativo. Quizás en este grupo sea más fácil elegir el tratamiento más beneficioso. La efectividad del IFN-peg disminuye con el tiempo, ya que este fármaco se suspende al año. Por otro lado, los análogos dependiendo de su tasa de resistencia mantiene la carga viral negativa. Así la LAM y los fármacos con baja barrera genética para las resistencias al VHB pierden efectividad con el tiempo. En cambio, los que tienen una alta barrera genética para las resistencias del VHB, como el ETV y TDV, mantienen la tasa de negativización del DNA-VHB alrededor del 90% (tabla 6). En consecuencia son estos fármacos los que tienen preferencia. El tratamiento tiene que ser indefinido, lo normal es que se reactive la enfermedad al suspender los NUC.

Monoterapia frente a tratamiento combinado. En teoría, la ventaja del tratamiento combinado, sobre todo si los fármacos no tienen resistencias cruzadas, sería prevenir o retrasar la aparición de mutantes resistentes del VHB; incluso la combinación podría favorecer el sinergismo e incrementar la potencia antiviral. Sin embargo, los aspectos negativos son: (a) mayor coste; (b) aumento de los efectos adversos; (c) disminución de la eficacia debido a mecanismos competitivos e interferencias entre los fármacos en lugar de favorecer el sinergismo: aunque tienen mecanismos de acción diferentes todos bloquean de forma competitiva la actividad de la DNA-polimerasa; (d) peor adherencia al tomar más de un fármaco, no para Truvada; (e) por último, si la combinación es insuficiente para prevenir las resistencias existe el riesgo de resistencias a varios fármacos⁹. Otro aspecto muy importante es que los fármacos actuales tienen una gran efectividad y potencia antiviral, es decir, es difícil buscar una mayor acción antiviral que la que ofrece el ETV o TDF en monoterapia. Por otro lado, aunque la asociación de fármacos con baja barrera genética como la LAM y ADV puede incrementar la acción antiviral, esto no sucede con los actuales (ETV y TDV). También se ha ensayado la asociación de IFN-peg con LAM sin resultados positivos, se desconoce si el ETV o TDV podrían

Tabla 6. AgHBe negativo: DNA-VHB negativo resultados a largo plazo (estudios no comparables)

Años/fármaco	1	2	3	4	5
LAM	72%	77%	48%	39%	39%
ADV	51%	71%	77%	78%	67%
TBV	88%	78%			
ETV	90%	94%			
TDV	91%	91%			
INF-peg	63%	14%			

Tabla 7. Resistencias de los análogos de los nucleósidos: resultados a largo plazo.

Años/fármaco	1	2	3	4	5
LAM	24%	38%	49%	67%	70%
ADV	0%	3%	11%	18%	29%
TBV	4%	22%			
ETV	0.2%	0.5%	1.2%	1.2%	1.2%
TDV	0%	0%			

aportar algo en el tratamiento combinado con IFN-peg. En resumen, no se ha demostrado las ventajas de la combinación de los fármacos más potentes en el tratamiento de los pacientes naive con hepatitis crónica. En cambio, su uso puede estar indicado en los pacientes con CH, sobre todo descompensados, antes del trasplante hepático, en coinfectados con VHB/VIH en tratamiento antirretroviral y en aquellos con resistencias previas a otros NUCs menos potentes, para estos enfermos hay que seleccionar más de un fármaco sin resistencias cruzadas.

Resistencias a los análogos de nucleósidos

Resistencia genotípica, virológica y bioquímica. Los NUCs son fármacos muy bien tolerados con pocos efectos adversos y muy efectivos, son muchos los pacientes con una CH descompensada que han podido acceder al trasplante hepático gracias a los NUC. Por desgracia, el problema fundamental deriva de las resistencias virales, sobre todo cuando se administran a largo plazo (**tabla 7**). Los fármacos que originan una mayor tasa de resistencias son la LAM seguido del TBV y ADV. En cambio, el ETV y TDV apenas dan lugar a resistencias y lo más importante es que con el tiempo no aumentan las tasas de resistencias, al menos en tratamientos durante 5 años con ETV. Las fases que aparecen son las siguientes⁹:

1. La resistencia genotípica, que se demuestra por secuenciación directa o por INNO-LiPA; es muy raro que se puedan detectar las mutaciones antes del tratamiento, menos del 5% con test muy sensibles. La ventaja de los métodos de secuenciación es que nos permite estudiar mutaciones desconocidas que habría que comprobar si confieren resistencias (estudio fenotípico) y la mayor desventaja es su menor sensibilidad con respecto al INNO-LiPA: la secuenciación no detecta una población de mutaciones menores del 20%, en cambio, el INNO-LiPA es menos del 5%. En esta fase comienza a aumentar la carga viral y las transaminasas son normales.

2. La recidiva virológica o breakthrough, que se demuestra por aumento de la carga viral. En esta fase ya aparecen las mutaciones secundarias o compensatorias y la carga viral es tan alta como antes del tratamiento.

3. La recidiva bioquímica o aumento de la ALT.

En los enfermos que no presentan una CH es muy difícil que aparezca con la resistencia una ictericia y fallo hepático, pero esto es más probable si la hepatopatía es avanzada. Por último, antes de hacer un estudio genotípico es muy importante preguntar al paciente si se está tomando la medicación, con los fármacos actuales tan potentes es más probable que se trate de una falta de adherencia que de una verdadera resistencia.

Mutaciones primarias y secundarias o compensatorias. Habitualmente los virus mutantes (mutaciones primarias) tienen menos capacidad de replicación que los virus salvajes, pero sobreviven en presencia de los fármacos antivirales. Con el tiempo, aparecen mutaciones secundarias o compensatorias, las cuales restauran el defecto funcional en la DNA-polimerasa que tienen las mutaciones primarias originadas por el fármaco. Las mutaciones compensatorias permiten al virus mutado replicarse casi a los mismos niveles que el virus salvaje, originando en este momento un aumento importante de la carga viral y el desarrollo de la resistencia viral al fármaco. Clínicamente la potencia de un fármaco se mide por lo rápido que suprime la replicación viral con el menor riesgo de resistencias. En otras palabras, el ETV y TDV que rápidamente disminuyen la carga viral tienen menos posibilidad de originar resistencias que la TBV o ADV, que tienen una menor acción antiviral y suprimen incompletamente la replicación viral. La barrera genética de resistencia a un fármaco se define como el número de mutaciones que tiene que acumular un virus para que se haga resistente a un fármaco: a mayor número de mutaciones mayor barrera genética (ETV, TDV) y si son pocas o una sola mutación la barrera genética es baja (LAM, ADV, TBV).

Estudio de la resistencia fenotípica. Para saber que una mutación confiere resistencia a un fármaco hay que realizar lo que se conoce como resistencia fenotípica, que es la confirmación *in vitro*¹⁰ de que esa mutación disminuye la susceptibilidad al fármaco. Se estudia *in vitro* la concentración efectiva (CE50) de un fármaco para conseguir disminuir la replicación viral, a mayor concentración de fármaco significa que esa mutación es resistente a ese fármaco, es necesario usar controles. Por lo tanto, cuando se detecta por los test genotípicos una mutación desconocida hay que comprobar mediante el

Tabla 8. Tratamiento de las resistencias.

	Fármaco	Añadir	Cambiar
Truvada Si tratamiento combinado	Lamivudina	Tenofovir Adefovir	Tenofovir
	Telbivudina	Tenofovir Adefovir	Tenofovir
	Adefovir	Entecavir Lamivudina Telbivudina Tenofovir	Entecavir Tenofovir?
	Entecavir	Tenofovir Adefovir	Tenofovir
	Tenofovir? no descrita	Entecavir Telbivudina Lamivudina	Entecavir

estudio fenotípico si esa mutación origina una resistencia real al fármaco. Esto está reservado para laboratorios especiales de virología y no es necesario realizarlo en la práctica clínica.

Tratamiento de las resistencias. En general el tratamiento de las resistencias consiste en añadir otro fármaco sin reacciones cruzadas en lugar de cambiarlo por el fármaco más activo (tabla 8). Por lo tanto, si la resistencia es a un análogo de los nucleósidos se añadiría un análogo de los nucleóticos y a la inversa, esta es una regla de oro que no se debe olvidar. La base teórica es que al añadir un segundo fármaco se evitan las resistencias a múltiples NUCs. Esto era cierto cuando no se disponían de análogos tan potentes como el ETV o TDV. En la actualidad no hay datos que nos aseguren que añadir sea mejor que cambiar y hay que tener en cuenta que podemos estar usando asociaciones que no han demostrado su seguridad, además de incrementar el coste.

Recientemente, se ha demostrado que el cambio a TDV en los pacientes resistentes a LAM es muy efectivo; en cambio, solo el 50% de los pacientes resistentes al ADV respondía con TDV en monoterapia¹¹. Hasta que no tengamos una mayor evidencia se considera una buena práctica clínica añadir un fármaco sin resistencias cruzadas, sin embargo, la opción de cambiar a un fármaco potente como el ETV o TDV cada vez parece más clara y segura. En caso de resistencia a la LAM no está indicado añadir o cambiar a ETV, ya que las resistencias a largo plazo pueden alcanzar el 50%. Tampoco parece una buena opción añadir o cambiar a TDV en los pacientes resistentes al ADF¹⁰. Hay muchas asociaciones que no se conocen si a largo plazo pueden ocasionar efectos adversos indeseables, una alternativa si se decide por la asociación es usar truvada, que se ha comprobado segura en pacientes VIH a largo plazo. En los cirróticos es más seguro añadir que cambiar por el peligro de descompensaciones graves. Es importante tratar las resistencias tan pronto como sea posible, la respuesta virológica será mejor si las resistencias son detectadas y

tratadas en las primeras fases mediante el estudio genotípico que más tarde cuando se produce la recidiva bioquímica.

Reactivaciones y profilaxis de los pacientes AgHBs positivo que reciben tratamiento inmunosupresor

Hay que prestar mucha atención a las reactivaciones que aparecen en los pacientes con infecciones inactivas o infecciones crónicas leves que no están siendo tratadas cuando se administran inmunosupresores¹². Estas reactivaciones pueden ser graves y se han descrito con los inmunosupresores, sobre todo con el rituximab (anticuerpo monoclonal contra CD20), o con los inmunomoduladores como el infliximab. Por lo tanto, habría que conocer el AgHBs y anti-HBc antes de someter al paciente a un tratamiento inmunosupresor. En todos los pacientes AgHBs positivo, portadores inactivos o con hepatitis crónica leve sin tratamiento, se debería hacer profilaxis con tratamiento antiviral antes del tratamiento inmunosupresor o con inmunomoduladores. Aunque no hay estudios suficientes para hacer una indicación clara, los que son anti-HBc positivos y AgHBs negativo, no tienen indicación excepto en los trasplantados de órganos sólidos o de médula ósea; el resto se deben vigilar sin profilaxis. El tratamiento depende de la duración y si tienen alguna hepatopatía de base, en tratamientos cortos se puede usar la LAM. En cambio, si el tratamiento es prolongado o tienen una hepatopatía leve no tratada previamente se debe usar el ETV o TDV.

El VHB durante la gestación: tratamiento

Aunque en la mujer gestante existe cierto grado de inmunotolerancia, el curso clínico de la infección crónica por el 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 gestacional¹³. La administración de gammaglobulina específica en las primeras 12 horas del nacimiento junto a la vacuna son muy efectivas, anulando el riesgo de transmisión; para ello es necesario el cribado de las embarazadas. Si después de una correcta profilaxis se produce la infección, hay que pensar que las tasas de viremia materna son muy elevadas, que es un virus mutante o bien ciertas características genéticas en el niño que hacen que la vacunación sea inefectiva. Aunque el VHB puede ser detectado en la leche materna, se permite este tipo de alimentación en los niños correctamente inmunizados; los análogos de los nucleósidos o nucleótidos (NUCs) pueden ser detectados en la leche materna.

Seguridad de los fármacos antivirales en la gestante VHB. Es sabido que los NUCs son fármacos muy seguros y con pocos 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 IFN-peg está contraindicado durante la

gestación por su efecto anti-proliferativo; por lo tanto, solo se pueden administrar los NUCs, 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 LAM, el ADV y el ETV como categoría C, y la TBV y el TDV como categoría B, es decir, siempre que sea necesario se debería elegir el fármaco más seguro, los de categoría B.

Problemática e indicaciones del tratamiento antiviral en las gestantes con infección crónica por el VHB. Las situaciones que se pueden presentar son muy diversas y la respuesta terapéutica tiene también que ser diferente. Sin embargo, 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, aunque se sabe 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, por la amenorrea o bien porque los ciclos son anovulatorios, lo que dificulta la concepción. Los diferentes supuestos que nos podemos encontrar son los siguientes:

1. 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.

2. Mujer que está recibiendo tratamiento para la infección por el VHB y desea quedarse embarazada. Lógicamente hay que atender primero a la evolución de la enfermedad durante ese tratamiento: si se presume que está próximo a la seroconversión en las AgHBe positivas o si está negativizando el virus en las AgHBe negativas, se recomendaría esperar un poco hasta conseguir los objetivos del tratamiento. Pero es sabido, que en muchos casos, sobre todo con los NUC, el tratamiento es indefinido y, más tarde o 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. 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 NUCs de categoría B e incluso de categoría C durante el embarazo. 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.

3. Mujer que se queda 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.

Necesidad del tratamiento antiviral para disminuir la transmisión vertical del VHB. En todas las gestantes se debe determinar el AgHBs y a los hijos de las positivas 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 anti-HBs, que indican 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 intrauterina, mutaciones del virus, que no se ha completado todas las dosis o que la madre tiene unos niveles de DNA-VHB $> 8 \log_{10} \text{ UI/mL}^{14}$. Se ha demostrado que la administración de LAM en el tercer trimestre es segura y disminuye las posibilidades de transmisión vertical en las madres con alta carga viral.

Exacerbación de la enfermedad después del parto. Durante la gestación se produce un estado de inmunotolerancia que desaparece después del parto, esto conlleva a una inmunorreactividad que puede conducir a una exacerbación de la enfermedad, como se ha descrito en las hepatitis autoinmunes. 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.

Efectos adversos

Los análogos pueden originar EEAA a largo plazo, ya que los inhibidores de la DNA-polimerasa pueden afectar la replicación del DNA mitocondrial, el entecavir es el que tiene menos toxicidad mitocondrial. Potencialmente, esta reducción del DNA mitocondrial originaría manifestaciones clínicas secundarias a la toxicidad mitocondrial como neuropatía, miopatía, acidosis láctica, esteatosis hepática o pancreatitis; no obstante, estos EEAA rara vez se observan con los nucleósidos. El adefovir y tenofovir se deben dosificar según función renal porque pueden originar toxicidad renal tubular proximal que habitualmente es reversible. También el uso prolongado de tenofovir puede disminuir la densidad mineral ósea. Por último, con la telbivudina se han descrito aumento de la CPK en el 15% de los pacientes, además de los cuadros de miopatías.

BIBLIOGRAFÍA

1. European Association for the study of the liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J. Hepatol* 2009; 50: 227-242
2. Lok ASF, Mahon BJMc. AASLD Practice Guidelines. Chronic Hepatitis B: Update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 1-36
3. Perrillo R. Benefits and risks of interferon therapy for hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: S103-S111
4. Dienstag JL. Benefits and risks of nucleoside analog therapy for hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: S112-S121
5. Degertekin B, Lok A. Indications for therapy in hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: S129- S137
6. Sorrel MF, Belongia EA, Costa J, Garen IF, Grem JL, Inadomi JM, Kern ER, et al. National Institutes of Health Consensus Development. Conference statement: management of hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: S4-S12
7. Chen Y, Chu C, Liaw Y. Age-specific prognosis following spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010; 51:435-444
8. Terrault NA. Benefits and risks of combination therapy for hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: S122-S128
9. Chany MG, Doo EC. Antiviral resistance and hepatitis B therapy. *Hepatology* 2009; 49: S174-S184
10. Durantel D, Carrouée-Durantel S, Werle-Lapostolle BW, Brunelle MN, Pichoud Ch, Trépo Ch, Zoulim F. A new strategy for studying in vitro the drug susceptibility of clinical isolates of human hepatitis B virus. *Hepatology* 2004; 40: 855-864.
11. Van Bömmel F, De Man RA, Wedemeyer H, Deterding K, Petersen J, Buggisch P, Erhardt A, et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for Hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology* 2010; 51: 73-80.
12. Hoffnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: S156-S165
13. Lao TT, Chan BCP, Leung WC, Ho LF, Tse KY. Maternal hepatitis B infection and gestational diabetes mellitus. *J Hepatol* 2007; 47: 46-50.
14. Peters MG. Special populations with hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009; 49: S146-S155.