



Tratamiento del virus de la hepatitis B: cuáles pacientes deberían ser tratados con los análogos de nucleós(t)idos

Mauro Viganò, M. D., Ph. D.,* y Pietro Lampertico, M. D., Ph. D.†

La infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) afecta 400 millones de personas y es una de las principales causas de muerte en todo el mundo¹. La terapia antiviral contra la hepatitis B crónica (HBC) está dirigida a mejorar la sobrevida, ya que al prevenir la progresión del daño hepático a cirrosis, enfermedad hepática avanzada o carcinoma hepatocelular (CHC), se evita la muerte anticipada por causa hepática. Este objetivo puede alcanzarse suprimiendo la replicación del VHB mediante un tratamiento a corto plazo con peginterferón (PegIFN) o mediante una T supresora a largo plazo con análogos de nucleós(t)idos (ANN) por vía oral²⁻⁴. Aunque ambas estrategias presentan ventajas y desventajas, la administración por vía oral de potentes análogos anti-VHB se ha convertido en la estrategia terapéutica más popular en todo el mundo debido a la excelente eficacia y seguridad de los ANN de tercera generación, como el entecavir y el tenofovir, tanto en los ensayos clínicos de registro como en la práctica clínica. En este artículo revisaremos las indicaciones y el manejo de estos análogos administrados por vía oral.

¿Cuál debería ser el fármaco inicial?

Los fármacos de primera línea recomendados para el tratamiento de la HBC en pacientes sin tratamiento previo son el PegIFN y los ANN de tercera generación, como el entecavir (ETV) y el tenofovir (TDF). La lamivudina (LMV), el adefovir (ADV) y la telbivudina (LdT) han dejado de recomendarse debido a que presentan una eficacia limitada y tasas de resistencia de moderadas a altas²⁻⁴. En la Tabla 1 se

resumen las indicaciones para iniciar la terapia antiviral, según las diferentes guías internacionales.

Mientras que el tratamiento con PegIFN está indicado en pacientes jóvenes, con enfermedad hepática leve o moderada y con factores basales predictivos de una respuesta favorable, el tratamiento con ANN podría ofrecerse a todos los pacientes, independientemente de la edad, la severidad de la enfermedad, la viremia basal o las enfermedades concomitantes. En realidad, el tratamiento con ANN es la única estrategia terapéutica para los pacientes con cirrosis descompensada, y el enfoque recomendado para los pacientes con cirrosis compensada y para aquellos en los que PegIFN está contraindicado o no es eficaz. De hecho, actualmente >90% de los pacientes con HBC de todo el mundo reciben tratamiento con ANN orales.

Aunque sean más caros que los fármacos de primera o segunda generación, ETV y TDF administrados en monoterapia son rentables para el tratamiento a largo plazo de los pacientes infectados por el VHB con o sin antígeno e del VHB (HBeAg[+] y HBeAg[-]).

La administración de ETV o TDF suprime la replicación viral en el 95% de los pacientes a lo largo de 5 años de tratamiento continuo, y se asocia además a un aumento de las tasas de seroconversión del HBeAg (50%), a la eliminación del antígeno de superficie del VHB (HBsAg) (10% en pacientes HBeAg[+]), a la normalización de la alanina aminotransferasa (ALT) (85%) y a una baja resistencia farmacológica (0-1,2%)⁵⁻⁸. También previene la progresión histológica de hepatitis crónica a cirrosis y, en pacientes con

Abreviaturas: ADV, adefovir; AgHBe, antígeno e del VHB; AgHBs, antígeno de superficie del VHB; ALT, aminotransferasa; ANN, análogos de nucleós(t)idos; CHC, carcinoma hepatocelular; DEXA, absorciometría dual de rayos X; ETV, entecavir; FGe, filtrado glomerular estimado; HBC, hepatitis B crónica; LdT, telbivudina; LMV, lamivudina; PegIFN, peginterferón; TDF, tenofovir; VHB, virus de la hepatitis B.

De: *Servicio de Hepatología, Ospedale San Giuseppe, Università degli Studi di Milano, Milán, Italia.

†Centro A. M. ed A. Migliavacca per la Diagnosi e lo Studio delle Malattie del Fegato e delle Vie Biliari, U. O. Gastroenterologia I, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano, Milán, Italia.

Posibles conflictos de intereses: nada que declarar.

Consulte este artículo en Internet en wileyonlinelibrary.com

© 2013 de la American Association for the Study of Liver Diseases

doi: 10.1002/cld.280

**TABLA 1** Indicaciones del tratamiento de la HBC de acuerdo a las Guías Internacionales

Guías	HBeAg	ADN del VHB	ALT	Histología Hepática	Estrategia del Tratamiento
APASL	+	>20 000 UI/mL	>2 LSN		Se debe considerar el tratamiento
	-	>2000 UI/mL	>2 LSN		Se debe considerar el tratamiento
AASLD	+	>20 000 UI/mL	>2 LSN	Hepatitis moderada o grave	Se debe considerar el tratamiento*
	-	>20 000 UI/mL	>2 LSN	Hepatitis moderada o grave	Se debe considerar el tratamiento [†]
	+/-	>2000 UI/mL		Cirrosis compensada	Se debe considerar el tratamiento
	+/-	<2000 UI/mL	Elevado	Cirrosis compensada	Se debe considerar el tratamiento
EASL	+/-	>2000 UI/mL	>LSN	Necroinflamación de moderada a grave y/o fibrosis	Se debe considerar el tratamiento [‡]
	+/-	Detectable	<LSN	Cirrosis compensada o descompensada	Terapia antiviral urgente

Abreviaturas. APASL: *Asian-Pacific Association for the Study of the Liver*; AASLD: *American Association for the Study of Liver Diseases*; EASL: *European Association for the Study of the Liver*; LSN: límite superior de la normalidad.

*En pacientes con enfermedad hepática compensada, el tratamiento debe retrasarse de 3 a 6 meses para determinar si se produce seroconversión del HBeAg de forma espontánea, aunque los pacientes con brotes de ictericia y elevación de la ALT deben ser tratados inmediatamente. En los pacientes con niveles de ALT normales o mínimamente elevados debe considerarse el tratamiento en presencia de necroinflamación de moderada a grave o fibrosis importante en la biopsia de hígado.

[†]También debe considerarse el tratamiento de estos pacientes si presentan niveles de ADN del VHB comprendidos entre 2000 y 20000 UI/mL y/o si el nivel de ALT se encuentra en el límite superior de la normalidad o mínimamente elevado en presencia de necroinflamación de moderada a grave o fibrosis importante en la histología del hígado.

[‡]En pacientes que cumplen los criterios anteriores de ADN del VHB y de gravedad histológica de la enfermedad hepática, puede iniciarse el tratamiento incluso aunque los niveles de ALT sean normales.

cirrosis, se ha demostrado regresión de la fibrosis (en el 75% de los casos a lo largo de 5 años de terapia)⁸. La terapia antiviral con ETV o TDF durante 5 años previene la descompensación clínica, ya que estos fármacos se caracterizan por presentar una elevada potencia y bajas tasas de resistencia, sin que los pacientes desarrollen ascitis, encefalopatía hepática, ictericia ni sangrado gastrointestinal. Por otra parte, un tratamiento antiviral eficaz reduce (aunque no elimina) el riesgo de CHC en pacientes infectados por el VHB con cirrosis o fibrosis avanzada. De hecho, las tasas anuales de desarrollo de cáncer hepático en pacientes con cirrosis compensada tratados de forma eficaz oscilan entre el 1,4% y el 2,8%⁹⁻¹¹. Este cambio de descompensación a CHC como única complicación de los pacientes cirróticos tratados se refleja, sin duda, en la variabilidad de los patrones de trasplante de hígado, en los que el CHC aparece ahora como la principal indicación para estos pacientes. Entre los pacientes con enfermedad hepática descompensada la terapia antiviral mejora de forma significativa la sobrevida, pese a que la mortalidad temprana y el CHC siguen representando un gran desafío clínico^{12,13}. En los ensayos clínicos la seguridad ha sido excelente con ambos fármacos, independientemente de la gravedad de la enfermedad. La excelente eficacia y perfil de seguridad de ETV y TDF en pacientes sin tratamiento previo han sido confirmados en la práctica clínica en todo el mundo, aunque la experiencia se limita a 5 años para ETV y a 3 años para TDF^{9,14}. Según las indicaciones del fabricante, debe evitarse el uso concomitante o reciente de TDF con fármacos nefrotóxicos.

Por estas razones, ETV y TDF pueden utilizarse como tratamiento inicial en cualquier paciente con HBC independientemente de la edad, la serología, los niveles de viremia,

los niveles de ALT, la gravedad de la enfermedad y las enfermedades concomitantes; la única desventaja de esta estrategia terapéutica es que muchos de estos pacientes necesitarán terapia antiviral durante décadas. En los países en los que ETV y TDF no están disponibles o no son asequibles, la supresión viral puede alcanzarse y mantenerse a largo plazo mediante la combinación *de novo* LMV/LdT+ADV o bien mediante LMV/LdT en monoterapia más terapia adyuvante de rescate con ADV en pacientes con respuesta parcial en la semana 24 o con recaída virológica. En este último caso, para maximizar la eficacia de ADV es fundamental el rescate precoz (definido como el rescate que se inicia tan pronto aparece el primer aumento de la viremia durante un programa intensivo de seguimiento del ADN del VHB).

¿Cómo debería hacerse el seguimiento durante el tratamiento?

Independientemente del tipo de ANN, la única variable de eficacia para los pacientes que reciben terapia con estos fármacos es la supresión viral a largo plazo, evaluada mediante un nivel indetectable de ADN del VHB (<10-15 UI/mL). Una vez iniciada la terapia, debe evaluarse la viremia cada 3 meses hasta que se confirme un nivel indetectable en dos ocasiones distintas, y durante los años siguientes puede hacerse un seguimiento del ADN del VHB cada 6 meses. Estas evaluaciones del ADN del VHB en suero son importantes para distinguir entre la ausencia de respuesta primaria (que solo ocurre en el 2-3% de los pacientes), la respuesta virológica parcial (que oscila entre el 5% y el 50%, según los niveles basales de viremia) y la recaída virológica (que es poco frecuente durante la terapia a largo plazo con ETV o TDF) (Tabla 2). En pacientes con

**TABLA 2** Definiciones de la falla terapéutica de los ANN

Ausencia de respuesta primaria	Reducción $<1 \log_{10}$ UI/mL del nivel de ADN del VHB después de 12 semanas de tratamiento, en comparación con el nivel basal
Respuesta virológica parcial	Niveles detectables de ADN del VHB después de 24 semanas (LMV, LdT, ADV) o 48 semanas (ETV, TDF) de terapia, en pacientes que cumplen el tratamiento
Recaída virológica	Aumento confirmado $>1 \log_{10}$ UI/mL del nivel de ADN del VHB, en comparación con el nivel más bajo durante la terapia (nadir)

respuesta virológica parcial con LMV, ADV o LdT se recomienda cambiar en la semana 24 a un fármaco más potente, como ETV o TDF. En pacientes con respuesta parcial a los nucleósidos estaría indicada la administración de ADV adyuvante si no estuviese disponible TDF. Determinar cuál es el manejo óptimo para los pacientes con respuesta virológica parcial después de 48 semanas de ETV o TDF es hoy en día una cuestión sujeta a debate. En estos pacientes hay que tener en cuenta los niveles de ADN del VHB en la semana 48 y su cinética. Los pacientes con una viremia residual ≤ 1000 UI/mL o con una reducción continua de los niveles de ADN del VHB pueden continuar con el mismo régimen siempre que las tasas de respuesta virológica aumenten con el tiempo y se mantenga un bajo riesgo de resistencia. Por el contrario, los pacientes con un patrón estable de ADN del VHB que presenten una viremia residual >1000 UI/mL en la semana 48 deben considerarse pacientes con respuesta parcial y candidatos a la terapia de rescate (es decir, deben cambiar a un análogo sin resistencias cruzadas, como tenofovir [TDF] en caso de que estén recibiendo entecavir [ETV], y viceversa).

Si la determinación inicial del HBeAg es positiva, deberá evaluarse cada 6 meses la relación HBeAg/anti-HBe, mientras que en los pacientes AgHBe(-) con niveles séricos de ADN del VHB persistentemente indetectables se evaluará cada 6-12 meses el HBeAg. Además, deberá evaluarse el nivel sérico de creatinina de todos los pacientes tanto al inicio como a lo largo del tratamiento, a fin de evaluar la depuración de creatinina (filtrado glomerular estimado [eGFR]) según la fórmula MDRD, con el fin de ajustar la dosis del ANN si el eGFR cae por debajo de 50 mL/minuto. En pacientes que reciben TDF o ADV, también deben hacerse seguimientos del nivel sérico de fosfatos cada 3 meses para poder ajustar o interrumpir la dosificación en caso de daño tubular⁴. En pacientes con alteración renal leve o con riesgo de alteración renal es preciso realizar una supervisión renal cuidadosa⁴. Finalmente, en pacientes con antecedentes de fracturas óseas patológicas u otros factores de riesgo de osteoporosis o pérdida de masa ósea (p. ej., cirrosis), debe pensarse en evaluar la densidad mineral ósea

mediante osteodensitometría dual de rayos X (DEXA), independientemente de que estén o no recibiendo ANN. En la actualidad no existen evidencias clínicas que recomienden específicamente la supervisión con DEXA de los pacientes tratados con regímenes antivirales basados en TDF.

¿Cuándo puede suspenderse el tratamiento?

El mejor criterio de interrupción del tratamiento con ANN es la desaparición del HBsAg y la seroconversión del anti-HBs. Sin embargo, este resultado rara vez se alcanza en los pacientes HBsAg(-) (1% a 5 años; 5% a 10 años) ni en los pacientes HBsAg(+) infectados durante el nacimiento (1% a 5 años). Por el contrario, este criterio de interrupción puede alcanzarse a 5 años en el 10-20% de los pacientes HBsAg(+) tratados con ANN y con factores predictivos de buena respuesta (p. ej., breve tiempo de infección, genotipo A, niveles de ALT elevados y niveles moderados de ADN del VHB). La seroconversión del HBsAg es también el único criterio de interrupción segura en pacientes con cirrosis.

En pacientes HBsAg(+) sin cirrosis se ha sugerido otro criterio de interrupción: el tratamiento con ANN puede interrumpirse en los pacientes que han alcanzado una seroconversión anti-HBe confirmada y mantenida (≥ 12 meses) y que además presentan niveles indetectables de ADN del VHB ($<10-15$ UI/mL), lo cual se observa en aproximadamente el 40-50% de los pacientes HBeAg(+) tratados durante 5 años. Sin embargo, la viremia y la hepatitis harán recidiva hasta en el 50% de estos pacientes tras la interrupción del ANN, lo que sugiere la necesidad de mantener una estrategia de supervisión muy estricta (es decir, mensual) en el seguimiento postratamiento, que permita detectar de manera precoz cualquier aumento de la viremia para poder reiniciar la terapia antiviral.

Para evitar la necesidad de que el tratamiento con ANN tenga que administrarse de por vida, se están realizando ensayos clínicos en los que se evalúan nuevas estrategias, como la adición o el cambio a PegIFN, la combinación con fármacos inmunomoduladores por vía oral o la interrupción en determinados pacientes HBeAg(-) en función de los niveles de HBeAg. No obstante, estas estrategias no deberían aplicarse a la práctica clínica mientras no se disponga de resultados más concluyentes.

Conclusión

La estrategia terapéutica anti-VHB más extendida y eficaz es la administración a largo plazo de ANN de tercera generación, como ETV y TDF. Las ventajas de esta estrategia incluyen excelente tolerabilidad, eficaz inhibición de la replicación del VHB, elevadas tasas de remisión bioquímica, mejoría histológica y prevención de la descompensación



clínica (aunque no del desarrollo de CHC), al menos en los pacientes con cirrosis. El seguimiento de los niveles séricos de ADN del VHB combinado con un manejo proactivo de la respuesta virológica parcial o de la recaída virológica mediante el cambio precoz a un fármaco sin resistencia cruzada, aseguran en la gran mayoría de los casos una supresión virológica de larga duración, independientemente de las características basales. Sin embargo, el tratamiento con ANN no erradica el VHB, por lo que la mayoría de los

pacientes necesitan una terapia a largo plazo que supone un mayor costo, problemas de adherencia, perfiles de seguridad no demostrados y un riesgo residual significativo de CHC en pacientes con cirrosis. ■

CORRESPONDENCIA

Pietro Lampertico, M. D., Ph. D., U. O. Gastroenterologia I, Fondazione IRCCS Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano, Via F. Sforza 35, 20122 Milán, Italia. Correo electrónico: pietro.lampertico@unimi.it

Referencias bibliográficas

1. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2009;373:582-592.
2. 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;2:263-383.
3. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661-662.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2012;57:167-185.
5. Chang TT, Lai CL, Kew Yoon SK, Lee SS, Coelho HS, Carrilho FJ, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;51:422-430.
6. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* 2009; 49:1503-1514.
7. Snow-Lampart A, Chappell B, Curtis M, Zhu Y, Myrick F, Schawalder J, et al. No resistance to tenofovir disoproxilfumarate detected after upto 144 weeks of therapy in patients monoinfected with chronic hepatitis B virus. *Hepatology* 2011;53:763-773.
8. Marcellin P, Buti M, Gane EJ, Krastev Z, Flisiak R, Germanidis G, et al. Five years of treatment with tenofovir DF (TDF) for chronic hepatitis B (CHB) infection is associated with sustained viral suppression and significant regression of histological fibrosis and cirrhosis [Abstract 1375]. *Hepatology* 2011; 54(suppl 1):1011A-1012A.
9. Lampertico P, Liaw YF. New perspectives in the therapy of chronic hepatitis B. *Gut* 2012;61(suppl 1):i18-i24.
10. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology*; doi: 10.1002/hep.26180.
11. Aghemo A, Lampertico P, Colombo M. Assessing long-term treatment efficacy in chronic hepatitis B and C: between evidence and common sense. *J Hepatol* 2012;57:1326-1335.
12. Liaw YF, Raptopoulos-Gigi M, Cheinquer H, Sarin SK, Tanwandee T, Leung N, et al. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study. *Hepatology* 2011;54:91-100.
13. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, Akarca US, Papatheodoridis GV, Suet-Hing Wong F, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology* 2011;53:62-72.
14. Lampertico P, Soffredini R, Viganò M, Yurdaydin C, Idilman R, Papatheodoridis GV, et al. Tenofovir monotherapy suppressed viral replication in most field practice, treatment-naïve patients with CHB followed for 3 years in a multicenter European study [Abstract 401]. *Hepatology* 2012; 56(suppl 1):389A.