

Tratamiento de la hepatitis B en 2013

Javier Salmerón. U. Digestivo. H.U. San Cecilio. Granada
CIBERehd

La eliminación del VHB supone necesariamente la destrucción de los hepatocitos que lo contienen, siendo la evolución de la enfermedad hacia la curación como consecuencia de la *respuesta inmune vigorosa*, o bien hacia la *cronicidad* si la *respuesta inmune es inadecuada* como sucede en la *época perinatal*, hemodializados por insuficiencia renal crónica y portadores de VIH. Todo indica que el VHB *no es el responsable "per se" de las lesiones hepáticas* características de la hepatitis crónica, y es el sistema inmune cuando trata de eliminar el virus el que origina dichas lesiones. Por otra parte, el virus es capaz de desarrollar mutaciones para eludir la presión inmunológica del huésped. La infección del VHB puede pasar por diferentes fases: *hepatitis aguda, portador activo o inactivo, hepatitis crónica, cirrosis (CH) o carcinoma hepatocelular (CHC)*(figura 1). En los adultos inmunocompetentes la evolución a la cronicidad es del 1%-5%; mientras que en la época perinatal la infección crónica alcanza el 80%-90% (figura 1). *La eliminación del AgHBs es poco frecuente* y representa la mejor situación posible, siempre que el paciente no haya desarrollado una cirrosis hepática. 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. En las formas evolutivas la morbilidad es importante, ya que 5 años después de realizar el diagnóstico la incidencia de desarrollar una CH varía del 8%-20%. En los cirróticos, la posibilidad de terminar en un CHC es del 5% por año. En cambio, en la inmunotolerancia y en los portadores inactivos las posibilidades de desarrollar un CHC es menos frecuente, aunque en la fase de inmunotolerancia las posibilidades del CHC a largo plazo son significativas.

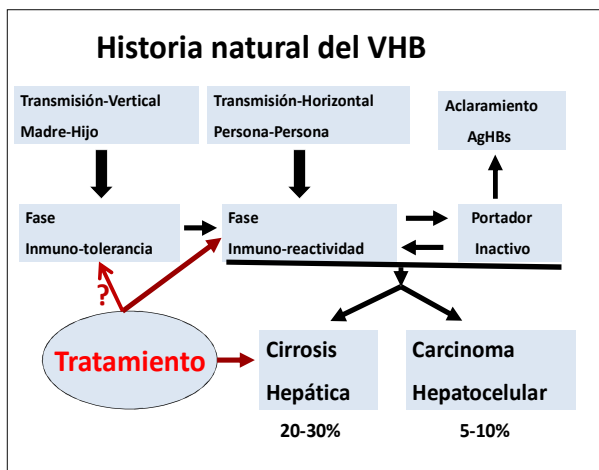


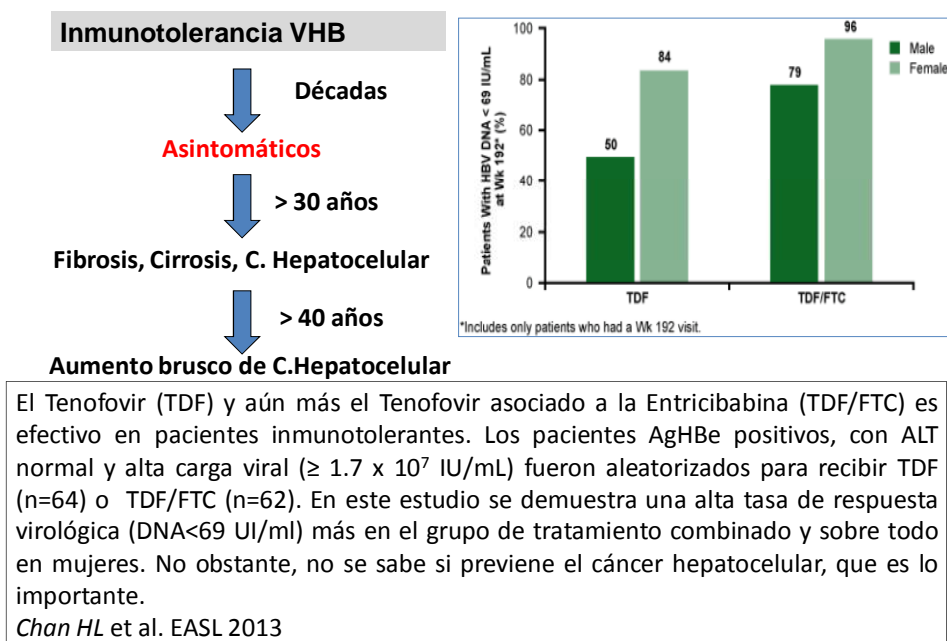
Figura 1. Historia natural y los tipos de infección crónica: desde la fase de Inmunotolerancia, de dudosa indicación de tratamiento, hasta el Portador Inactivo.

Tipos de infección crónica VHB				
Grupos de pacientes en la infección crónica				
	Immuno tolerante	HCb AgHBe+	HCb AgHBe- Mutante precorre	Portador inactivo
AgHBs	+	+	+	+ → -
AgHBe	+	+	-	-
Anti-HBe	-	-	+	+
ALT	Normal	↑	↑ fluctuant.	Normal
ADN-VHB (UI/mL)	>20.000 > 10 ⁵ -10 ⁶⁻⁹	>20.000 > 10 ³ -10 ⁶	>2.000 <2.000-10 ⁵⁻⁶	< 2.000 >2.000
Histología	±Normal	Activa	Activa	Normal o residual
Tratamien.	No	Si	Si	No

Los pacientes infectados por *transmisión vertical* pasan una *fase de inmunotolerancia* (alta replicación viral con ALT normal) muy larga (años). En cambio, esta fase es más corta en los infectados en la *edad adulta*. En la actualidad, el tratamiento está indicado en la *hepatitis crónica o la cirrosis hepática*, no obstante, se están iniciando ensayos clínicos en la fase de *inmunotolerancia*.

Fase de inmunotolerancia (replicación viral, por el momento no indicación de tratamiento). Con la entrada del virus se produce una intensa replicación viral: AgHBs y AgHBe positivos con alta carga viral (ADN-VHB >10⁹cop/ml). En los *adultos esta fase puede durar 4 semanas* y presentar posteriormente un cuadro de hepatitis aguda típica o una infección subclínica. En los sujetos *inmunodeprimidos o aquellos que adquirieron la infección en edades muy tempranas (transmisión vertical)*, la función inmunitaria es inmadura y muestran una tolerancia al virus que se puede *prolongar durante años (hasta más de 20 años)* sin que aparezcan síntomas ni aumento de ALT. Aunque esta situación parece que no comporta riesgo alguno, *con el tiempo pueden desarrollar un CHC (figura 2) y es obligatorio su vigilancia.* La pérdida de esta inmunotolerancia despierta la correspondiente reacción citotóxica pasando a la fase posterior de inmunoestimulación. El *concepto de inmunotolerante se basa en:* (1) AgHBe positivo, (2) DNA-VHB muy aumentado (>10⁹cop/ml), (3) ALT normal o casi normal, (4) leve o nula necroinflamación, (5) lenta progresión de la fibrosis, (6) baja seroconversión espontánea de AgHBe y (7) pacientes muy contagiosos. Clásicamente estos pacientes no se han incluido en los ensayos clínicos (EC), porque son resistentes a los antivirales, pero hay dos motivos para su tratamiento: son muy infecciosos y a largo plazo pueden desarrollar un CHC. *Recientemente, con el tenofovir que es un fármaco más activo, se ha finalizado un ensayo clínico con resultados esperanzadores (EASL 2013)¹(figura 2).*

Figura 2. Evolución de los pacientes Inmunotolerantes y las posibilidades de tratamiento



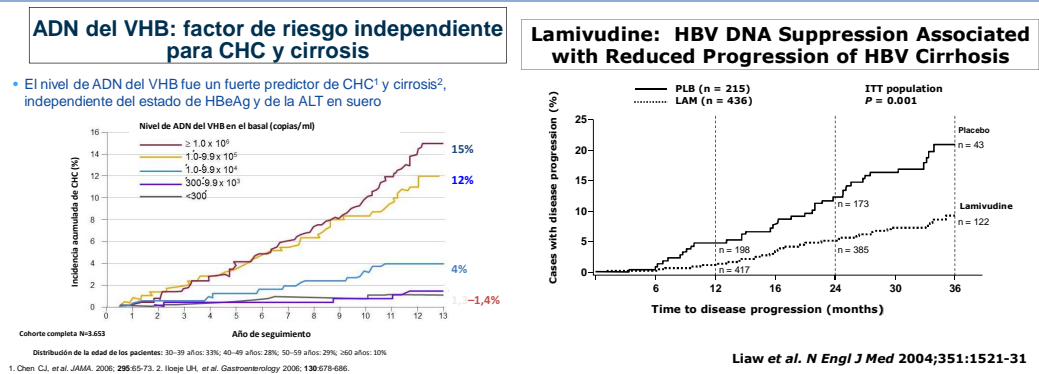
Portador inactivo, fase final de integración viral (no indicación de tratamiento). Si la respuesta inmune es efectiva, puede cesar la replicación del VHB y se produce la integración del ADN viral en el genoma del hepatocito (DNAccc: circular, covalente y cerrado), lo que únicamente permite la producción de HBsAg, que se acumula en gran cantidad en el citoplasma celular, confiriendo su característico aspecto a los «hepatocitos esmerilados». El AgHBs sérico, por lo tanto, se mantiene positivo, mientras desaparecen los marcadores de replicación (AgHBe y ADN-VHB<2.000 UI/ml o negativo) y hay seroconversión a anti-HBe, es decir, el portador inactivo aparece después de la seroconversión (figura 1). En esta fase las lesiones hepáticas desaparecen y la histología puede ser normal o presentar las secuelas de la fase de eliminación que suelen consistir en la presencia de fibrosis inactiva, la cual puede llegar a delimitar nódulos (cirrosis inactiva). La negativización del AgHBs sucede *espontáneamente solo en el 0,5%-3% por año.* *Con el tratamiento antiviral la pérdida del AgHBs a los 2 años es de 3% a 5%.* No solo hay que esperar la desaparición del AgHBs sino también la seroconversión a anti-HBs, en estos casos

no hay replicación viral y el hígado está prácticamente normal. No obstante, de manera espontánea o con el tratamiento no se consigue la erradicación completa del VHB, ya que no se elimina el cccDNA de los hepatocitos. En la fase AgHBs negativo el DNA-VHB se puede detectar en el hígado, aunque sea negativo en suero (infección oculta). Estos pacientes presentan anti-HBc IgG en el suero con o sin anti-HBs y tienen un elevado riesgo de reactivación con los inmunosupresores.

Fase de Inmno-reactividad: Hepatitis crónica AgHBe positivo o negativo. Esta es la situación intermedia entre los inmunotolerantes y el portador inactivo. *Son los pacientes que tienen una clara indicación de tratamiento. El objetivo* ideal del tratamiento es erradicar la infección, en la práctica clínica *suprimir la replicación viral hasta niveles no detectables*. Pequeños aumentos de la viremia (viremia residual) favorece que en un futuro el virus se reactive. Es muy importante que el DNA-VHB sea indetectable, aunque no se consiga eliminar el AgHBs, ya que se ha relacionado claramente la desaparición del DNA con una disminución del riesgo para desarrollar una cirrosis hepática o un carcinoma hepatocelular (figura 3).

Objetivos del tratamiento. En los pacientes *AgHBe positivo* es deseable que aparezca la seroconversión a anti-HBe junto con DNA-VHB negativo. Como es lógico, en los AgHBe negativos solo es necesario que el DNA-VHB sea negativo. La eliminación del AgHBs es muy deseable pero improbable. Es muy importante que el DNA-VHB sea indetectable, aunque no se consiga eliminar el AgHBs, ya que se ha relacionado claramente la desaparición del DNA con una disminución del riesgo para desarrollar una cirrosis hepática o un carcinoma hepatocelular (figura 3). No obstante, hay que tener en cuenta que la infección por el VHB no puede ser erradicada por la persistencia de ADN circular covalentemente cerrado (ADNccc) en el núcleo de los hepatocitos. Esto explica las reactivaciones que se pueden originar especialmente con el tratamiento inmunosupresor.

Figura 3. Importancia de la negativización del DNA-VHB para la prevención del CHC y como el tratamiento antiviral puede prevenir la progresión de la enfermedad



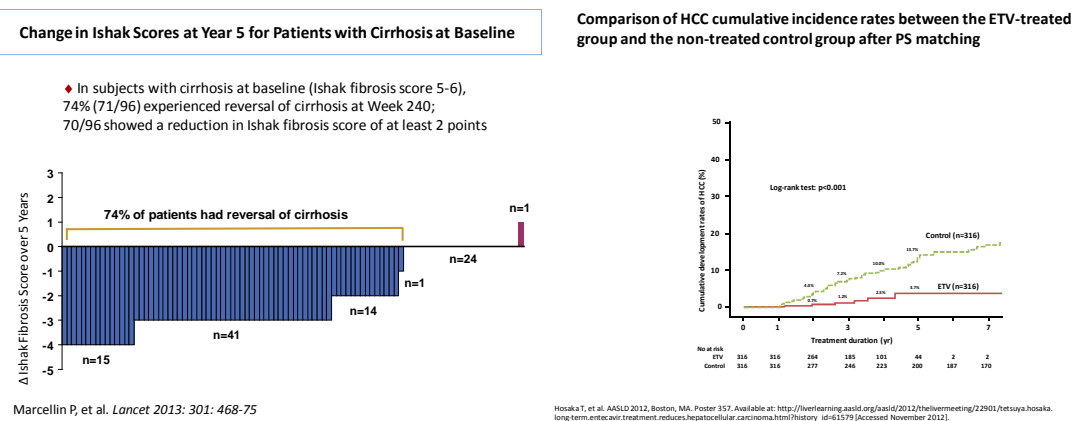
En un artículo muy importante se demostró como la incidencia de CHC va aumentando en relación con la carga viral, lo que demuestra la importancia de negativizar el DNA-VHB.

Ya en 2004, se demostró como la lamivudina, fármaco no usado en la actualidad, disminuye claramente las posibilidades de progresión de la enfermedad.

Aunque la preocupación del clínico es negativizar el DNA-VHB, *el objetivo primario del tratamiento del VHB es prevenir el desarrollo de la cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular, es decir, cambiar la historia natural de la enfermedad y mejorar la supervivencia*. En la actualidad, se sabe que si se consigue negativizar el virus la historia natural cambia. Ya en el

2004 Liaw et al (N Engl J Med 2004; 351: 1521-31) demostraron que el tratamiento con lamivudina, que es menos activo que los antivirales de última generación, disminuía las posibilidades de progresión de la enfermedad. Recientemente, se ha demostrado que el tratamiento con tenofovir durante 5 años consigue mejorar claramente la fibrosis hepática y lo que es más importante, en un 74% (n=71) de los pacientes se consiguió revertir la cirrosis hepática (figura 4)². También el Entecavir (AASLD, 2012) disminuye la incidencia del CHC en un estudio a largo plazo comparado con un grupo control (figura 4)³. Todo esto demuestra que el tratamiento antiviral a largo plazo consigue cambiar la historia natural de la enfermedad que es el objetivo primario.

Figura 4. A largo plazo el tratamiento con Tenofovir (5 años) puede revertir la cirrosis hepática y el tratamiento con Entecavir (7 años) disminuir la incidencia de CHC



Los nuevos antivirales, Tenofovir y Entecavir, han demostrado que consiguen revertir la cirrosis hepática o prevenir el CHC. El Tenofovir a largo plazo consigue disminuir la puntuación de la fibrosis medida por la escala de Ishak hasta 3 y 4 puntos en un número muy importante de casos. Por otro lado, el Entecavir previene la aparición del CHC comparado con un grupo control. Esto demuestra lo importante que es controlar la viremia.

Evolución hepatitis crónica VHB. El seguimiento de los pacientes *AgHBe positivo* permite asistir a episodios de seroconversión abortiva, con fases de fuerte alteración enzimática seguidos de un nuevo descenso sin que alcancen la seroconversión. Esta situación puede durar años o no finalizar en ningún momento, lo que conduce a la progresión de las lesiones histológicas que pueden llegar a la cirrosis hepática. En este periodo se puede observar el *fenómeno de seroconversión* (pérdida de *AgHBe* y presencia de *anti-HBe*). *Para algunos pacientes esto supone la eliminación de la replicación viral y pasar a la fase de Portador Inactivo, pero para otros la mutación precore originará una hepatitis crónica anti-HBe positivo o AgHBe negativo, que es la más frecuente en España (80%) y en toda el área mediterránea.* La tasa de seroconversión espontánea es diferente según las regiones geográficas y en España oscila entre el 10%.25% anual. La fase de seroconversión puede cursar con elevación de transaminasas similar a la que presenta la hepatitis aguda, aumento de bilirrubina y aparición de sintomatología clínica.

Indicaciones urgentes de tratamiento (tabla 1). Nunca se deben olvidar, son tratadas con NUCs (*tenofovir o entecavir*). Entre estas indicaciones destaca la *cirrosis hepática* con cualquier valor de ADN-VHB y aunque las transaminasas sean normales. La hepatitis aguda B dada su buena evolución no es necesario tratarla como ocurre en la mayoría de los casos, sin embargo, si la evolución es grave o fulminante es indicación de tratamiento antiviral.

Un aspecto muy importante es la prevención de las reactivaciones en pacientes con una infección crónica VHB sometidos a inmunosupresión, se calcula que el 20%-50% de estos pacientes se pueden reactivar. Es obligado la **prevención de las reactivaciones en pacientes AgHBs positivo con DNA-VHB positivo pero también negativo que son sometidos a tratamiento inmunosupresor**, especialmente el rituximab, monoclonales como el anti-TNF, corticosteroides y quimioembolización intraarterial en pacientes con carcinoma hepatocelular y VHB. También se incluyen a los pacientes en tratamiento con citostáticos que reciben corticoides de una forma habitual o trasplantados de médula ósea u órganos sólidos. Recientemente, cada vez se indica más en pacientes anti-HBc positivo a pesar de que el AgHBs es negativo, sobre todo si la inmunosupresión es profunda como el rituximab o el trasplante de órganos sólidos o de médula; si se opta por no tratarlos hay que mantener una vigilancia estricta para detectar cualquier incremento del DNA-VHB. Este es un aspecto olvidado y son muchas las especialidades médicas que están usando este tipo de tratamiento como Ap. Digestivo, Medicina Interna, Reumatología, Oncología, Hematología y Dermatología, entre otras. Por tanto, hay que sensibilizar a todos los médicos para que soliciten unos marcadores del VHB antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor. El tratamiento para prevenir una posible reactivación, que puede ser muy grave, 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. Si el paciente no tiene una hepatopatía de base se recomienda mantener el tratamiento antiviral hasta 12 meses después de suspender el inmunosupresor. Por último, en los pacientes con todos los marcadores negativos se recomienda la vacunación simultáneamente con los inmunosupresores.

Tabla 1. Indicaciones urgentes del tratamiento

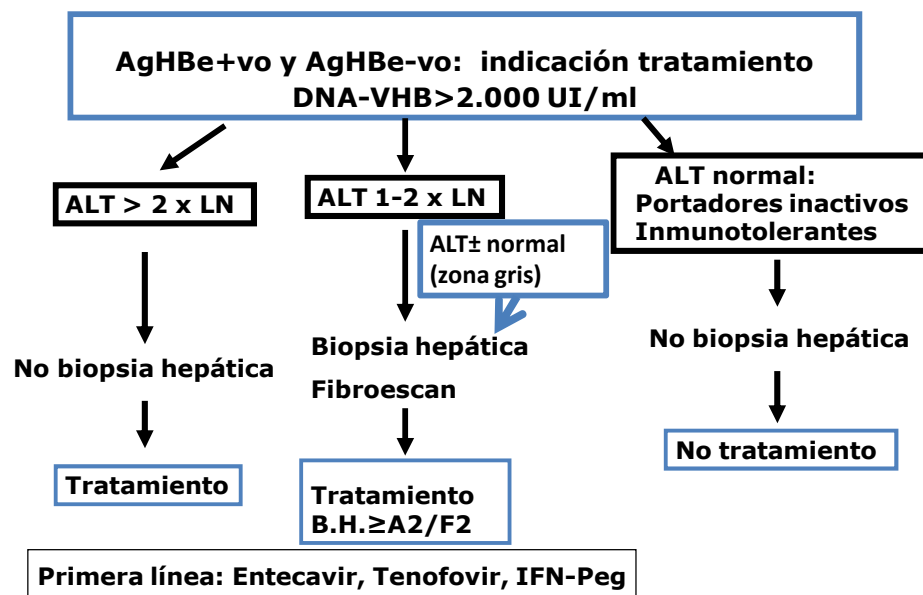
	DNA-VHB	ALT	Tratamiento
CH descompensada o compensada	positivo	normal o aumentada	NUC*
I. Hepática aguda (H.F.)	positivo	cualquier valor	NUC*
Reactivaciones graves	positivo	aumento >10xLN	NUC*
AgHBs +vo con trat. inmunosupresor	positivo o negativo	normal o aumentada	NUC*

- **NUC*. Primera línea: entecavir o tenofovir, no se indica el IFN-pegilado en estos casos**
- **El tenofovir no se debería indicar en la CH descompensada con problemas renales**

Tratamiento de la hepatitis crónica AgHBe positivo y negativo (figura 5). En estos casos no hay una indicación urgente de tratamiento, se puede esperar durante un tiempo prudencial y tener varios controles del DNA-VHB y transaminasas para valorar mejor a los pacientes. Por tanto, la decisión del tratamiento se basa en la carga viral, la ALT y si es necesario la biopsia hepática. En caso de DNA-VHB >2.000 UI se puede iniciar el tratamiento dependiendo de la ALT y en su caso la biopsia hepática. Se puede pasar directamente al tratamiento sin necesidad de biopsia hepática si la ALT es superior a 2 veces el límite superior de la normalidad. Entre 1-2 veces el límite superior de la normalidad dependerá de la biopsia hepática: se tratarán los que presenten una actividad inflamatoria y una fibrosis significativa (Metavir: \geq actividad 2/fibrosis 2). En

general los pacientes con ALT normal no son tratados, *como los portadores inactivos y los inmunotolerantes, es posible que este último grupo sea tratado en un futuro* como lo demuestra el ensayo clínico con tenofovir. Sin embargo, hay que considerar que hay pacientes con una cirrosis hepática y ALT \pm normal y DNA-VHB positivo que tienen indicación urgente de tratamiento.

Figura 5. Indicación tratamiento en pacientes AgHBe+vo y AgHBe-vo (Guías: EASL 2012, AASLD 2009, AEEH 2012)



Estudio de los pacientes con ALT \pm normal y carga viral poco aumentada con fibrosis significativa. Descubrir a estos pacientes que están en la zona gris no es fácil. Para ello, se pueden usar los métodos alternativos de estudio de la fibrosis hepática y sobre todo la elastografía transitoria (ET, Fibroscan, figura 6). La ET ha sido ampliamente estudiada para evaluar la fibrosis hepática, especialmente en el VHC. La elasticidad guarda relación con la intensidad de la fibrosis hepática, el hígado de los pacientes con fibrosis avanzada o con cirrosis es más rígido que los pacientes con fibrosis leve o ausente. La ET Se puede repetir las veces que sea necesario y seguir la evolución del paciente. Está validada para el VHC y menos para el VHB, no obstante, se usa en las dos situaciones. A pesar de que tiene una alta sensibilidad y especificidad para detectar la cirrosis hepática, no ha conseguido desplazar por completo a la biopsia hepática, aunque cada vez se usa menos. Con respecto al VHB, no se conoce el *cut off* más adecuado para definir los diferentes grados de fibrosis hepática⁴. El valor normal de la ET se calcula alrededor de 5.5 kPa. En portadores inactivos del VHB se ha medido la ET con una media de 5.0 kPa, estos datos son parecidos a los sujetos normales (5.5 kPa). Aunque no hay un consenso general los pacientes con una ET aumentada (>9.5 kPa), sobre todo si coincide con un método alternativo de la fibrosis como es el índice de Forns se deberían seleccionar para biopsia hepática y si se confirma una fibrosis hepática avanzada indicar el tratamiento antiviral (figura 7).

Fármacos. 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 europea (2012) y la norteamericana (2009) y española (2012, AEEH⁵). Los análogos (NUCs) se dividen en nucleótidos y nucleósidos: se administran *por vía oral (un comprimido al día), esto mejora la adherencia y también la dosis de los NUCs se debe de reducir de acuerdo con el aclaramiento de creatinina.*

Interferón pegilado (IFN-Peg α 2a, 180 μ g/semana; IFN-Peg α 2b, 80-120 μ g/semana). 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 mantenida 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 son sus efectos adversos* y las *reactivaciones virales cuando se suspende el tratamiento*, especialmente en los AgHBe-vo: 20% de los AgHBe+vo y 50% en AgHBe-vo. *El IFN-Peg es poco útil en pacientes con una carga viral muy alta y ALT poco aumentada y los pacientes inmunotolerantes; por otro lado, no se debe usar en trasplantados ni en la cirrosis descompensada.*

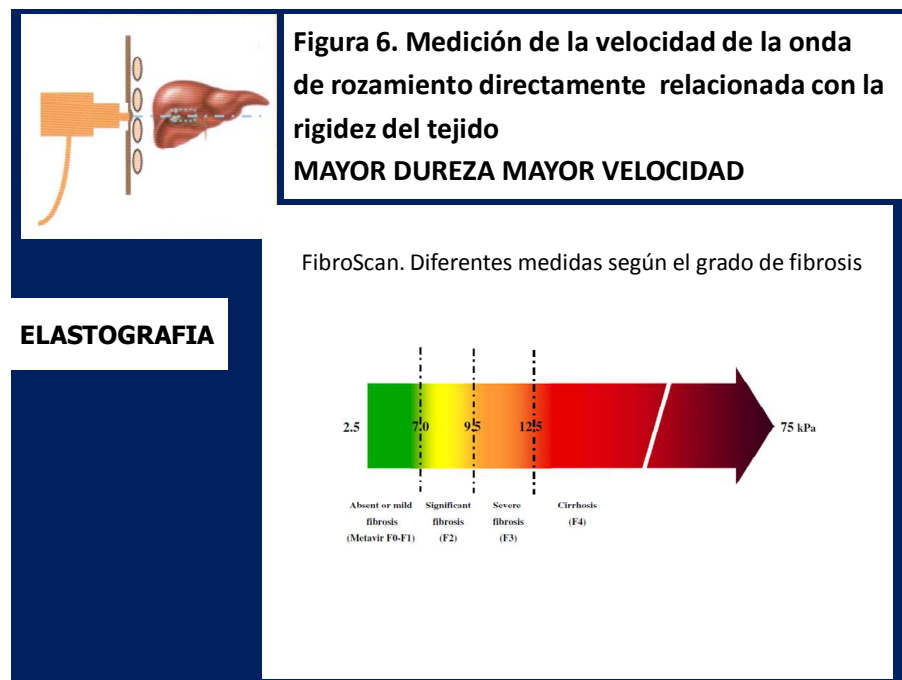
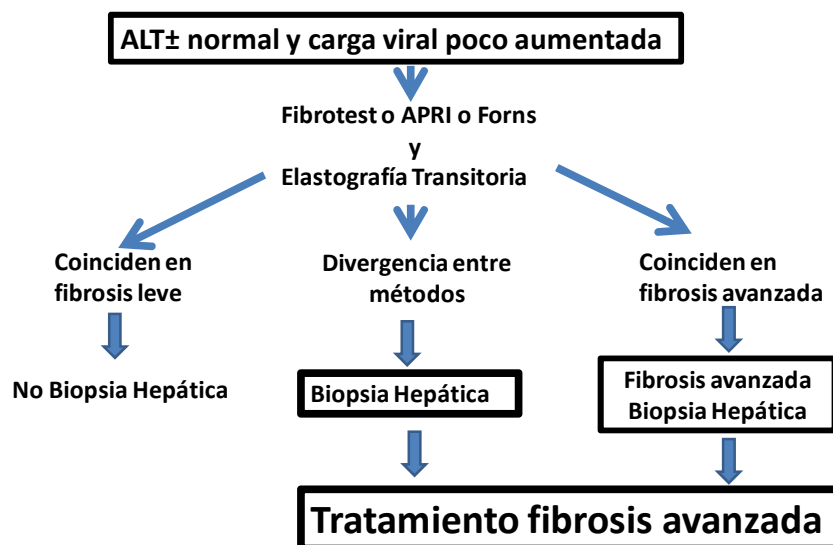


Figura 7. Métodos serológicos y la ET en la toma de decisiones para los pacientes con ALT normal o límite de la normalidad y carga viral poco aumentada



Análogos de los núcleos(t)idos.

1. *L-nucleósidos* como lamivudina (LAM, 100 mg/día) y telbivudina (TBV, 600 mg/día), tienen una estructura similar y también un patrón de resistencias parecido, como es lógico hay que tener en cuenta las resistencias cruzadas. Estos fármacos prácticamente no se usan, ya que *la barrera genética a la resistencia del VHB es baja (con una sola mutación aparece la resistencia)*. La emtricitabina pertenece a este grupo, pero solo se administra asociada al tenofovir (TDF) y se denomina *Truvada*.
2. Grupo ciclopentano, *asociado a los nucleósidos*. El *entecavir (ETV, 05 mg/día)* 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 viral (breakthrough). Gran utilidad actual.
3. *Análogos de los nucleótidos* (fosfonatos acíclicos). Son el adefovir (ADV, 10 mg/día, no se usa) y el *tenofovir (TDF, 245 mg/día)*. Tienen una estructura similar. El TDF es mucho más efectivo, ya que la dosis administrada es 30 veces superior a la del adefovir. *La barrera genética para la resistencia del VHB es alta con el TDF e intermedia o baja con el ADV*.

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*. 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 (tabla 2). Por otro lado, hay una tendencia 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 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 es*: TDF (Viread® 30 comprimidos de 245 mg) 3331€, ETV (Baraclude® 30 comprimidos de 0.5 mg) 4564 €, la farmacia de algunos hospitales está fraccionando los comprimidos de 1 mg, en este caso el precio del ETV sería 2321 € al año; por último, el precio del IFN-peg α -2a (180 mcg, 48 semanas) es de 4816 €. 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 2. Diferencias entre el interferón-pegilado y los análogos de los nucleos(t)idos

	Interferón pegilado	Núcleos(t)idos
Vía administración	Subcutánea	Oral
Tolerancia	Mala	Excelente
Duración tratamiento	48 semanas	Indefinida >80%
Supresión máxima DNA log ₁₀	4.5	6.9
Genotipo	A (AgHBe +vo)	Cualquier genotipo
Efectividad si DNA>10 ⁹ UI/ml	+	+++
Seroconversión AgHBe 1 año	~30%	~20%
Perdida de AgHBs 1 año	3%-4%	0%-3% (2 años: 3-5%)
Resistencias	Nula	ETV muy escasa, TDF nula
CH compensada	No recomendable	Retrasa descompensación

CH descompensada	Contraindicado	Puede salvar la vida
------------------	----------------	----------------------

Tratamiento de los pacientes AgHBe positivo. La seroconversión a anti-HBe durante el primer año es más frecuente con el IFN-Peg (tabla 3). 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 según la duración del tratamiento (tabla 3): los análogos más potentes como el ETV y el TDF mantienen tasas de DNA-VHB-vo que son superiores a las obtenidas con el IFN-Peg. *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. En los pacientes AgHBe+vo el IFN-Peg se indica prioritariamente en los que tienen una respuesta favorable a este fármaco (pacientes jóvenes, genotipo A y carga viral baja); en cambio, se usan los NUCs en *el resto de los AgHBe +vo y en todos los AgHBe -vo*. En cualquier caso, hay que conocer las preferencias de los enfermos, los efectos adversos del IFN-Peg son importantes y esto disminuye la motivación. Otro aspecto a tener en consideración es que los *NUCs se administran a largo plazo y es difícil retirarlos*, pero tienen la ventaja de que consiguen negativizar la carga viral con el tiempo en una mayor proporción de pacientes. En teoría, en los AgHBe +vo, los *NUCs se pueden suspender después del periodo de consolidación, es decir, 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; la persistencia de la seroconversión se ha descrito en el 40-80% de los pacientes.

Tabla 3. Efectividad del IFN pegilado y los NUCs en la H. crónica AgHBe positivo. Resultados 6 meses después del IFN-peg (48-52 semanas de tratamiento) y después de 12 meses de NUCs (48-52 semanas) (J Hepatol 2012;57:167-185)

AgHBe +vo (tratamiento 1 año)	IFN-peg	Entecavir	Tenofovir
Seroconversión anti-HBe	30%	21%	21%
DNA-VHB <60-80 UI/ml	14%	67%	76%
ALT normal	41%	68%	68%
AgHBs negativo	3%	2%	3%

Tratamiento de la hepatitis crónica AgHBe negativo. Quizás en este grupo sea más fácil elegir el fármaco 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% a larga plazo. *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 NUCs, solo en los pacientes que negativizan el AgHBs se puede suspender los NUCs.*

Tratamiento a largo plazo con NUCs. En la actualidad hay datos a 5 y a 6 años que indican como los fármacos orales (ETV y TDV) aumentan la tasa de respuesta virológica con el tiempo. Como ejemplo, están los datos de Tenofovir a 6 años en pacientes AgHBe positivo y negativo (AASLD 2012. tabla 5).

Rebote virológico y aparición de resistencias. Se considera rebote virológico al aumento del nivel de ADN-VHB superior a 1 log₁₀ U/ml con respecto al valor más bajo obtenido o un nivel detectable tras ser indetectable confirmado en 2 determinaciones consecutivas. En estos casos se puede estudiar una resistencia viral al tratamiento con los NUCs. No obstante, esta posibilidad es muy rara con los nuevos fármacos que tienen una alta barrera genética: no descrita con el tenofovir y 1.2% a los 5 años con el entecavir. Por tanto, en estos casos lo más importante es hacer un interrogatorio detallado que debe incluir la posibilidad de fármacos hepatotóxicos, ingesta de alcohol y como posibilidad más importante la mala adherencia al tratamiento antiviral. En resumen, antes de investigar una posible resistencia hay que hacer una historia clínica detallada. En caso de resistencia al entecavir se debe asociar tenofovir, aunque hay autores que defienden el cambio a tenofovir. En las resistencias a múltiples fármacos mejor es administrar tenofovir y entecavir conjuntamente.

Tabla 4. Efectividad del IFN pegilado y los NUCs en la H. crónica AgHBe negativo. Resultados 6 meses después del IFN-peg (48 semanas de tratamiento) y después de 12 meses de NUCs (48-52 semanas) (J Hepatol 2012;57:167-185):

AgHBe negativo (tratamiento 1 año)	IFN-peg	Entecavir	Tenofovir
DNA-VHB <60-80 UI/ml	19%	90%	93%
ALT normal	59%	78%	76%
AgHBs negativo	4%	0%	0%

**Tabla 5. TENOFOVIR. Studies 102/103
Virologic Suppression at Year 6**

‡

Response	HBeAg - Patients (Study 102)		HBeAg+ Patients (Study 103)	
	Year 5	Year 6	Year 5	Year 6
HBV DNA < 400 copies/mL Intent-to-treat[*], % (n/N)	83 (291/350)	81 (281/345)	65 (160/248)	63 (157/251)
HBV DNA < 400 copies/mL On treatment[†], % (n/N)	99 (292/295)	99.6 (283/284)	97 (170/175)	99 (167/169)

^{*} LTE - TDF (missing = failure/addition of FTC = failure)

[†] Observed (missing = excluded/addition of FTC = included)

- 80% of 585 patients entering the open-label phase remained on study at Year 6; 73% of enrolled patients remained on study
- HBeAg loss/seroconversion rates of 50% and 37%, respectively, through 6 years
- 11% of HBeAg+ patients had confirmed HBsAg loss (8% with seroconversion)
- No resistance to TDF was detected through 6 years

Neither Truvada (TVD = TDF + FTC) or emtricitabine (FTC) are licensed for use to treat CHB.

Marcellin P, et al. AASLD 2012; Boston. #374.

Tratamiento de las gestantes. 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.

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 y solo se pueden administrar los NUCs, pero en casos muy concretos. 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 (tenofovir o telbivudina).

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 obligatorio. No obstante, 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. Los supuestos 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. En caso de hepatopatía avanzada iniciar el tratamiento.
2. Mujer que está recibiendo tratamiento para la infección por el VHB y desea quedarse embarazada. Primero hay que conocer la respuesta a ese tratamiento: si se presume que está próximo a la seroconversión en las AgHBe positivo o si está negativizando el virus en las AgHBe negativo, se recomendaría esperar un poco hasta conseguir los objetivos del tratamiento. Pero es sabido, que en muchos casos el tratamiento con NUCs 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. En cualquier caso, la decisión del tratamiento hay que explicarla y consensuarla con la paciente para tomar una decisión conjunta.
3. Mujer que se queda embarazada estando en tratamiento antiviral. Es muy parecido al anterior, solo que ahora la decisión es inmediata. Lo lógico es retirar la medicación en caso de hepatopatía compensada y seguir con el tratamiento si es avanzada.

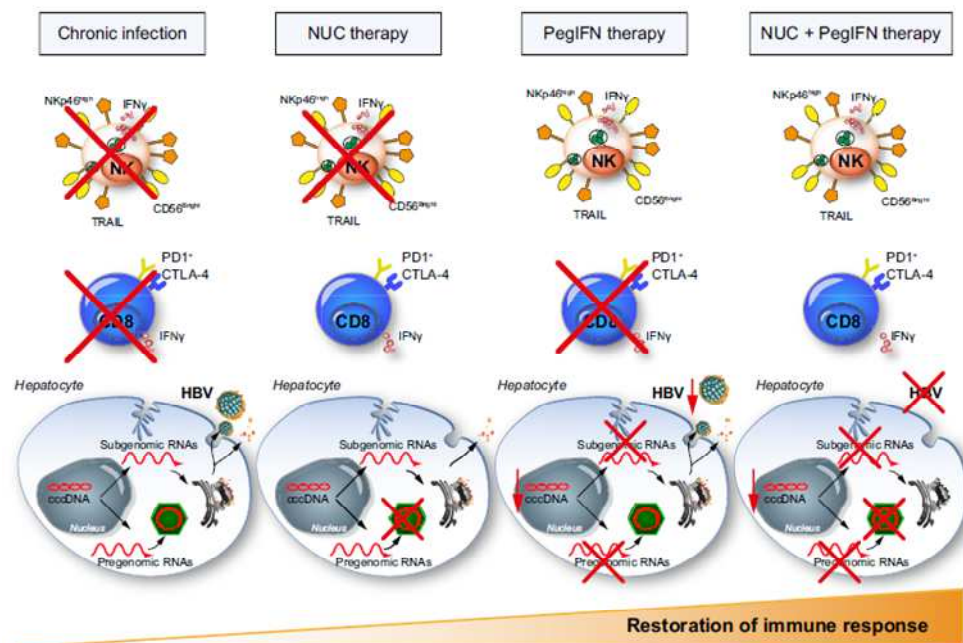
Necesidad del tratamiento antiviral para disminuir la transmisión vertical del VHB. En todas las gestantes se debe determinar el AgHBs y a sus hijos hacer una inmunoprofilaxis con gammaglobulina específica y vacuna dentro de las primeras 24 horas. Los resultados son muy buenos y se consigue que el 90-95% de los neonatos desarrollen anti-HBs, que indican que la profilaxis ha sido muy efectiva y están protegidos de cualquier tipo de infección VHB. Sin embargo, se sabe que la inmunoprofilaxis correcta reduce el riesgo de transmisión vertical pero no lo elimina. En un estudio reciente, en población asiática AgHBe positivo, se observó que las posibilidades de transmisión vertical en niños con profilaxis correcta aumentaba progresivamente según la carga viral en las madres: así si era de 7, 8 y 9 \log_{10} copias/ml las posibilidades de transmisión vertical fueron 6.6%, 14.6% y 27.7%, respectivamente⁶. Esto demuestra que si la gestantes tiene una alta carga viral ($> 8 \log_{10}$ copias/mL o $\sim 7.3 \log_{10}$

IU/mL), sobre todo en las inmunotolerantes, hay que tratarla en el tercer trimestre de gestación (tenofovir) para evitar completamente el riesgo de transmisión vertical.

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 autoinmune. 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.

Futuro del tratamiento de la infección crónica del VHB. Se ha intentado un tratamiento combinado asociando dos NUCs o incluso un NUC con IFN-Peg, pero no se ha obtenido un beneficio adicional al tratamiento con un sólo fármaco. Por otro lado, es claro que todavía no se ha conseguido eliminar por completo la infección erradicando el DNAccc y solo se ha conseguido actuar sobre la progresión de la enfermedad al suprimir la replicación viral. Esto significa que todavía no se puede aceptar el tratamiento actual como definitivo, a pesar de los avances demostrados en los ensayos clínicos y estudios posteriores. Parece claro que es necesario un tratamiento inmunomodulador potente junto con el tratamiento antiviral, por desgracia el IFN-Peg no cumple completamente este objetivo y tampoco hay un fármaco alternativo que pueda ser útil en el tratamiento del VHB. Se sabe, que los NUCs suprimen la replicación del VHB actuando como inhibidores de la polimerasa viral; en cambio, el IFN-Peg por su efecto inmunomodulador y antiviral directo puede suprimir la transcripción del DNAccc y disminuir la producción de antígenos virales. La diana de los NUCs no es el DNAccc, sino que restauran la función de los CD8 e inhiben el RNAs pregenómico (figura 8), de ahí su efecto poco intenso sobre la secreción de antígenos virales (AgHBs y AgHBe). En cambio, la reducción del AgHBs es mayor con el IFN-Peg, que restaura la función de las células NK con poca acción sobre los CD8 e inhibe el RNAs pregenómico y subgenómico (figura 8). Esto significa que los NUCs y el IFN-Peg no solo tienen diferente acción sino que se completan restaurando mejor la inmunidad innata y adaptativa, tan importante para la eliminación del VHB. La asociación de los NUCs potentes con el IFN-Peg ha sido mal estudiada. En estos momentos se podría especular si la administración secuencial, primero de los NUCs, que originaría una inhibición de la replicación viral, y después el IFN-Peg para disminuir la producción de antígenos virales y restaurar la función de las células NK conseguirían mejores resultados que los obtenidos hasta este momento⁷ (figura 8).

Figura 8. Mecanismos de acción de IFN-Peg y NUCs



Robert Thimme, Maura Dandri. *Journal of Hepatology* 2013

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Chan HL, Chan CK, Hui AJ, et al. Tenofovir DF (TDF) compared to emtricitabine (FTC)/TDF in HBeAg-positive, chronic hepatitis B (CHB) virus-infected patients in the immune tolerant (IT) phase. Program and abstracts of the 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 24-28, 2013; Amsterdam, The Netherlands. Abstract 101.
- ² P. Marcellin, E Gane, M Buti. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013; 301: 468-75.
- ³ Hosaka T, et al. AASLD 2012, Boston, MA. Poster 357. Available at: <http://liverlearning.aasld.org/aasld/2012/thelivermeeting/22901/tetsuya.hosaka>. Long-term. entecavir. treatment. reduces. hepatocellular. carcinoma. html?history_id=61579 [Accessed November 2012].
- ⁴ Fraquelli M, Branchi F. The role of transient elastography in patients with hepatitis B viral disease. *Digestive and Liver Disease* 43S (2011) S25-S31
- ⁵ Buti M, García-Samaniego J, Prieto M, Rodríguez M, Sánchez-Tapias JM, Suárez E, Esteban R. Documento de consenso de la AEEH sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (2012). *Gastroenterol Hepatol.* 2012; 35(7): 512-528.
- ⁶ Wan-Hsin Wen, Mei-Hwei Chang, Lu-Lu Zha, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: Significance of maternal viral load and strategies for intervention. *J Hepatol* 2013; 59: 24-30
- ⁷ Thimme R, Dandri M. Dissecting the divergent effects of interferon-alpha on immune cells: Time to rethink combination therapy in chronic hepatitis B? *J Hepatol* 2013; 58: 205-209