



# REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es



## ■ Hígado

# Hepatitis B

María Teresa Rizo Robles

Servicio de Gastroenterología, Clínica de Hepatitis, Hospital de Especialidades, Centro Médico La Raza, IMSS. México. D. F.

La infección crónica por el virus de la hepatitis B causa una enfermedad hepática compleja con un espectro clínico muy amplio, desde la hepatitis crónica mínima asintomática hasta la insuficiencia hepática avanzada con riesgo elevado de desarrollo de hepatocarcinoma. La morbimortalidad de esta anomalía se relaciona de forma estrecha con la progresión de la enfermedad y la persistencia de la replicación viral.<sup>1,2</sup>

En condiciones ideales, el objetivo terapéutico es eliminar el virus y evitar o detener la progresión de la enfermedad. Sin embargo, esto no ha sido posible con los tratamientos actuales debido a la persistencia del DNA covalente circular cerrado [*covalently closed circular DNA* (cccDNA)], del virus de la hepatitis B (VHB) en los hepatocitos infectados que actúan como reservorio viral.<sup>3</sup>

La terapia actual se enfoca en la prevención o reversión de las complicaciones de la enfermedad hepática avanzada. La supresión de la replicación viral y la consecuente mejoría de la inflamación y fibrosis disminuyen el riesgo de cirrosis, complicaciones en caso de cirrosis establecida y hepatocarcinoma, con una mejoría de la calidad de vida y sobrevida.

Los fármacos utilizados para los pacientes con hepatitis crónica B, ya sea con el antígeno e del VHB (HBeAg) positivo o con HBeAg negativo, deben suprimir la replicación viral, con reducción del DNA VHB sérico a niveles que no sean detectables por estudios de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real.

La pérdida del antígeno de superficie del VHB (HBsAg) y la seroconversión a anticuerpo contra el antígeno de superficie VHB (anti-HBsAg) se vinculan con una completa y definitiva remisión de

la actividad viral y mejoría de la sobrevida a largo plazo, situación que sólo sucede en una minoría de pacientes.<sup>4</sup>

En la actualidad, sólo están disponibles dos formas de tratamiento antiviral aprobadas y recomendadas por las principales guías internacionales para la infección crónica por el virus VHB: la terapéutica oral con análogos de nucleósidos, de los cuales el entecavir y el tenofovir han demostrado superioridad en eficacia, tolerabilidad y perfil de resistencia en los pacientes con hepatitis crónica B, HBeAg positivo y HBeAg negativo en estudios controlados, y la terapia con peginterferón alfa.<sup>5</sup> A continuación se presentan datos de estudios relevantes y recientes sobre el control de la hepatitis B.

Lampertico y colaboradores presentaron los resultados de un gran estudio multicéntrico italiano, que publicó su experiencia en la práctica clínica con entecavir en 376 pacientes con hepatitis crónica B (no tratados con anterioridad). Se incluyó a sujetos con HBeAg positivo, negativo (83%) y cirróticos (47%) que recibieron entecavir (0.5 mg por 24 meses). Los individuos incluidos tuvieron respuesta virológica (DNA no detectable) en proporciones de 64%, 91% y 96% a las semanas 24, 48 y 72, respectivamente. No se presentaron casos de descompensación de los pacientes cirróticos ni casos de hepatocarcinoma o resistencia. Los sujetos con viremia persistente se sometieron a tratamiento de rescate con tenofovir. Se concluyó que en la práctica clínica, el uso del entecavir, como terapia de inicio en los pacientes con hepatitis B, obtiene tasas elevadas de respuesta virológica sostenida y se pueden prevenir las complicaciones.<sup>6</sup>

Heathcote y colaboradores presentaron el seguimiento a tres años de personas con hepatitis

crónica B, positivas a HBeAg, tratadas con tenofovir. Un año antes se reportó el seguimiento a dos años, con una supresión sostenida del DNA viral en 78% de los pacientes y pérdida del HBsAg en el 6%. Luego de tres años de estudio están identificados 214 pacientes que completaron 144 semanas, 95% de los cuales tuvo DNA VHB < 400 y supresión potente y continua; además, se observó un incremento de la pérdida del HBsAg en 8% y una seroconversión con Anti-HBsAg en 5% con buena tolerancia.<sup>7</sup>

En la actualidad no se han publicado ventajas con el uso de combinación de análogos de nucleósidos en el tratamiento inicial de paciente con hepatitis crónica por VHB no tratados, en comparación con el uso de la monoterapia. Sin embargo, se hallan en curso estudios que utilizan el tratamiento combinado para grupos específicos, como pacientes con cirrosis descompensada, sujetos con riesgo de desarrollar resistencia o aquéllos con cirrosis en quienes la aparición de resistencia puede ser causa de mortalidad.<sup>4,5</sup>

Liaw realizó un estudio multicéntrico para valorar la seguridad y tolerabilidad del tenofovir (TDF), emtricitabina/tenofovir (TDV/TDF) y entecavir (ETV) en pacientes con cirrosis hepática por VHB descompensada durante 168 semanas. Se presentó un análisis preliminar en la semana 48 con 112 pacientes (Child > 7) no tratados previamente con tenofovir o entecavir; se aceptó a sujetos tratados con adefovir y resistencia a la lamivudina. Se aleatorizaron en tres grupos; tenofovir, terapia combinada TDF/EMT y entecavir. La combinación TDF/EMT se toleró bien, con un perfil de seguridad comparable al del tenofovir o el entecavir. Se registró hipofosfatemia en el grupo del tenofovir. La respuesta virológica, clínica y bioquímica fue similar en los tres grupos, sin evidencia de ventaja mayor de la terapia combinada sobre la monoterapia en pacientes no tratados previamente. Sin embargo, los resultados sugieren que el tratamiento combinado puede ser beneficioso en pacientes con resistencia a la lamivudina.<sup>8</sup>

Gabe y colaboradores reportaron el análisis final de un estudio aleatorizado doble ciego que comparó el uso de la telbivudina o la lamivudina en 195 individuos con cirrosis descompensada por VHB: 98 recibieron telbivudina y 97 lamivudina. La respuesta clínica fue disminución del DNA < 4 log<sup>10</sup> copias, normalización de las transaminasas y estabilización en la escala de Child.

La telbivudina se toleró bien con estabilización de la función hepática comparable a la lamivudina. La telbivudina mejoró de manera significativa la respuesta virológica (34 vs. 24%) de la lamivudina. El perfil de seguridad fue similar en ambos grupos, así como las complicaciones presentadas. Existen pocos estudios clínicos aleatorizados como éste, en el cual se observa el beneficio del tratamiento antiviral en personas con cirrosis descompensada por VHB.<sup>9</sup>

Takkenberg realizó un protocolo muy interesante en el cual se trató a pacientes con peginterferón alfa 2a más adefovir por 48 semanas sometidos a biopsia hepática antes y al final del tratamiento. También se realizó extracción y medición del ccDNA VHB con técnicas de PCR. Los resultados obtenidos encontraron una reducción de cccDNA VHB al final del tratamiento en relación con los valores basales. Estos últimos no fueron predictivos de la seroconversión del HBeAg en pacientes positivos a HBeAg ni de respuesta virológica en los sujetos negativos a HBeAg y la reducción del cccDNA VHB al final del tratamiento no fue predictiva de respuesta viral sostenida.<sup>10</sup>

Rijckborst y sus colaboradores llevaron a cabo un estudio para investigar el papel de la determinación de los niveles séricos del HBsAg durante el tratamiento (semanas 4, 8, 12, 24, 36 y 48) y en el seguimiento (semanas 60 y 72), en la predicción de respuesta virológica en pacientes negativos a HBeAg tratados con interferón pegilado alfa 2a. Como resultado, la disminución del HBeAg durante el tratamiento se relacionó con respuesta virológica sostenida. Sin embargo, la determinación del HBsAg sola no es capaz de reconocer con exactitud a los individuos que no responden, pero la combinación con la disminución del DNA-VHB sí es un buen predictor de respuesta. Esto sugiere que el tratamiento debe suspenderse en la semana 12 si no hay descenso del HBsAg y DNAVHB < 2 log copias/mL de los niveles basales.<sup>11</sup>

Marcellin y colaboradores presentaron un trabajo que utilizó la combinación de interferón pegilado más telbivudina en 159 pacientes positivos a HBeAg divididos en tres grupos: telbivudina, interferón pegilado y telbivudina + interferón. Un total de 110 llegó a la semana 24. Se obtuvo una rápida y mayor disminución de la carga viral y niveles de HBeAg y HBsAg, pero el estudio se suspendió por efectos en el grupo de terapia combinada (PegIFN + telbivudina): 18% desarrolló neuropatía

periférica.<sup>12</sup> Las investigaciones continúan enfocadas en el desarrollo de nuevas terapias y en formas de tratamiento para esta enfermedad.

## Referencias

1. Liaw YF. Prevention and surveillance of hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005;25:40-47.
2. Chu CM, Liaw YF. Hepatitis B virus related cirrhosis natural history and treatment. *Semin Liv Dis* 2006;26:142-152.
3. Seeger C, Masson WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000;64:51-68.
4. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;1315-1341.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL. Clinical practice guidelines management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-242.
6. Lampertico P, Vigano M, Fchetti F, et al. Entecavir for Nuc-Naive chronic hepatitis B patients in clinical practice: long-term effectiveness from a large multicenter cohort study in 376 pacientes. *Hepatology* 2009;50(4 suppl):408 A.
7. Heathcote J. Three years of tenofovir (TDF) treatment in HBeAg positive patients with chronic Hepatitis B (study 103) preliminar analysis. *Hepatology* 2009;50(4 suppl):533A.
8. Liaw Y, Lee C, Akarca US, et al. Interim results of a double-blind randomized phase 2 study of the safety of tenofovir, emtricitabine plus tenofovir, and entecavir in the treatment of chronic hepatitis B subjects with descompensated liver disease. *Hepatology* 2009;50(4 suppl):409A.
9. Gane EJ, Chan HL, Ghoudhun G, et al. Treatment of descompensated HBV-cirrhosis: results from 2 year randomized trial with telivudine or lamivudine. *J Hepatol* 2010;52(suppl 1):S4.
10. Takkenberg B, Zaaijer HL, et al. End of treatment intrahepatic b (HBV) covalently closed circular DNA (cccDNA) predicts sustained virological response in chronic hepatitis B (CHB) patients treated with peginterferon alfa 2<sup>a</sup> and adefovir. *Hepatology* 2009;50(4 suppl):535A.
11. Rijckborst V, Hansen BE, et al. Early prediction of sustained response to peginterferon alfa 2a in HBeAg negative patients: the role of on treatment HBsAg and DNA levels. *J Hepatol* 2010;52(suppl1):S4.
12. Marcellin P, Avila C, Wursthorn K, et al. Telivudine (LDT) plus pegIFN/PEGIFN) in HBeAg positive chronic hepatitis B very potent antiviral efficacy but risk of peripheral neuropathy (PN). *J Hepatol* 2010;52(1suppl):S6.