



HÍGADO

Seguridad e indicaciones en el tratamiento de hepatitis B

J. F. Sánchez-Ávila

Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Recibido el 26 de mayo de 2017; aceptado el 9 de junio de 2017

Introducción

Se considera que un tercio de la población mundial tiene evidencia sérica de infección pasada o presente por el VHB y que 240 millones padecen una infección crónica (HCB) demostrada por la presencia en suero del antígeno de superficie de VHB (HBsAg). La seroprevalencia global promedio es de 3.61%, con una variabilidad regional que fluctúa desde 0.1 hasta 22%.¹ La prevalencia estimada en México es de 0.21%.² El número de muertes por cirrosis hepática y/o hepatocarcinoma (HCC) relacionados con VHB aumentó entre 1993 y 2013 en 33% hasta alcanzar más de 686,000 casos en 2013.¹

Nuevos aspectos en las definiciones de la infección por VHB e indicaciones de tratamiento

Las recientes guías de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL por sus siglas en inglés) proponen reclasificar con base en los marcadores séricos, las concentraciones del ácido desoxirribonucleico del VHB (HBV-DNA) y la presencia de daño hepático en cinco fases: 1. Infección crónica antígeno "e" (HBeAg)-positivo; 2. Hepatitis crónica HBeAg-positivo; 3. Infección crónica HBeAg-negativo; 4. Hepatitis crónica HBeAg-negativo y 5. Fase HBsAg-negativo,

abandonando los términos de fase inmuno-tolerante, fase inmuno-activa y fase inactiva propuestos previamente.³

Esta indicado tratar a los siguientes grupos de sujetos: a) todos los pacientes con hepatitis crónica (HBeAg-positivo o negativo) definida como niveles de HBV-DNA > 2,000 IU/mL, niveles de alanina aminotransferasa (ALT) mayores del límite superior de la normalidad (LSN ~40UI/mL) y/o actividad neocroinflamatoria hepática o fibrosis moderada; b) pacientes con cirrosis hepática compensada o descompensada con HBV-DNA detectable, sin importar los niveles de ALT; c) pacientes con HBV-DNA > 20,000 IU/mL y ALT > 2x LSN sin importar el grado de fibrosis; d) puede tratarse a los pacientes con infección crónica por VHB, HBeAg-positivo o negativo con historia familiar de HCC o cirrosis y manifestaciones extrahepáticas aun cuando no complementen las indicaciones típicas descritas antes; y e) los pacientes con infección crónica por VHB HBeAg-positivo con ALT persistentemente normal pero con un nivel de HBV-DNA alto pueden ser tratados si son mayores de 30 años sin importar el grado de lesión hepática.

Otras indicaciones de tratamiento incluyen: a) prevención de la transmisión vertical (madre/hijo) en mujeres embarazadas con HBV DNA > 200,000 IU/mL a partir de las 24-28 semanas de gestación y hasta las 12 semanas posparto; b) pacientes en lista de trasplante con hepatopatía relacionada con VHB; c) coinfección por VHB y virus de la

Correspondencia de Autor: Vasco de Quiroga 15, Col. Belisario Domínguez, Tlalpan, Ciudad de México, México. C. P. 14080. Teléfono: (52 55) 5473-3418, fax: (52 55) 5655-3203. Correo electrónico: frsanchez@prodigy.net.mx (J. F. Sánchez-Ávila)

inmunodeficiencia humana (VIH); d) coinfección por VHB y virus de la hepatitis D (VHD); e) hepatitis B aguda grave (presencia de coagulopatía o curso prolongado); f) sujetos con insuficiencia renal en diálisis y trasplantados renales; g) individuos con manifestaciones extrahepáticas por VHB; y h) prevención de reactivación en sujetos que requieren inmunosupresión o quimioterapia.³

Las metas del tratamiento del VHB son mejorar la supervivencia y la calidad de vida al prevenir la progresión de la enfermedad y el desarrollo de HCC. Desafortunadamente, hasta el momento no se puede erradicar por completo la infección por el VHB debido a la persistencia del cccDNA integrado en el núcleo y a que la pérdida del HBsAg, considerada como la meta óptima de tratamiento o "cura funcional", se obtiene rara vez con las terapias antivirales actuales. Dado lo anterior con los tratamientos disponibles, la inducción de supresión a largo plazo de los niveles de HBV DNA representa la principal meta terapéutica. Su logro se asocia con normalización de los niveles de ALT, disminución de la actividad inflamatoria y el grado de fibrosis en sujetos con fibrosis avanzada/cirrosis, y con mejoría en los puntajes de las escalas de Child-Pugh y de MELD en cirróticos descompensados, lo que permite retirar de la lista de trasplante hepático a 35% de los sujetos.^{4,5}

Las dos principales opciones terapéuticas para la HCB son: análogos de nucleós(t)idos (NA) o interferón pegilado (Peg-IFN). Los NA pueden clasificarse como los asociados con baja barrera contra la resistencia: lamivudina (LAM), adefovir (ADV) y telbivudina (TBV), y aquellos con alta barrera a la resistencia: entecavir (ETV) y tenofovir disoproxil fumarato (TDF). Estos últimos se vinculan con alta eficacia ya que logran HBV-DNA persistentemente indetectable en la gran mayoría de los sujetos y gracias a su perfil de seguridad puede emplearse en los pacientes con contraindicación para Peg-IFN, incluidos: cirróticos descompensados, trasplante hepático y renal, manifestaciones extrahepáticas, hepatitis aguda, embarazadas y exacerbaciones agudas del VHB, lo que los hace agentes de primera línea en los sujetos candidatos a NA. Con la evidencia disponible NO es posible recomendar terapias combinadas *de novo* con dos agentes NA con alta barrera genética a la resistencia ni las combinaciones de un NA y Peg-IFN.

Nuevos agentes análogos de nucleós(t)idos

Tenofovir alafenamida (TAF). Es una prodroga del tenofovir recientemente aprobada en Europa. Es más estable en el plasma y mejora la entrega del tenofovir a los hepatocitos, con disminución de los niveles circulantes en comparación con el TDF. En la reciente reunión de la EASL se presentaron dos trabajos multicéntricos aleatorizados que compararon la eficacia y la seguridad de TAF vs. TDF durante las primeras 96 semanas. En el primero, 873 pacientes HBeAg-positivo fueron aleatorizados para recibir TAF 25 mg/d (n = 581) o TDF 300 mg/d (n = 292) por 144 semanas, tras de las cuales recibirán de forma abierta TAF por 8 años. La tasa de respuesta viral (HBV DNA < 29 IU/mL) con TAF fue de 73% vs. 75% con TDF a la semana 96, con pérdida del HBeAg con TAF: 22% vs. TDF: 18% y seroconversión anti-HBe con TAF: 18% vs. TDF: 12%; solo un paciente depuró HBsAg en cada grupo.⁶ En el estudio de pacientes HBeAg-negativo, se aleatorizaron 425 pacientes para recibir TAF 25 mg/d (n = 285) o TDF 300 mg/d

(n = 140). Las tasas de respuesta viral a la semana 96 fueron: TAF: 90% y TDF: 91%. Un paciente con TAF logró depuración del HBsAg y seroconversión anti-HBs a la semana 80.⁷ En ambos estudios se incluyeron metas claves de seguridad como cambios en la densidad mineral ósea (BMD) de cadera y columna, cambios en creatinina sérica y en la tasa de filtrado glomerular estimado (eGFRCG), así como marcadores de recambio óseo y marcadores urinarios de función renal tubular; se observó que los pacientes que recibieron TAF mostraron menores descensos de BMD en columna/cadera, de eGFRCG y de los marcadores de función renal en comparación con los que recibieron TDF.

Un tercer estudio analizó a un subgrupo de 540 pacientes (200 HBeAg-negativo y 340 HBeAg-positivo) que terminaron las primeras 96 semanas de tratamiento ciego y que después fueron asignados a TAF 25 mg/d de manera abierta. La depuración de creatinina y la BMD mejoraron significativamente en los sujetos en los que se cambió TDF por TAF a la semana 120 en comparación con los parámetros de la semana 96 [eGFRCG: N = 117, cambio promedio (SD) % $\pm$ 2.43 (12.81) mL/min, $p = 0.04$; BMD cadera: N = 58, cambio (SD) % promedio $\pm$ 0.71% (1.43), $p = 0.0004$; columna: N = 60, cambio (SD) % promedio $\pm$ 1.41% (2.30), $p < 0.0001$]. Estos parámetros permanecieron estables en aquellos que previamente recibieron TAF.⁸

Con estos datos, TAF se coloca como medicamento de primera línea sobre TDF en los siguientes grupos de pacientes: a) sujetos mayores de 60 años; b) individuos con riesgo de enfermedad ósea: sujetos con uso crónico de esteroides u otras medicamentos que afectan la densidad mineral, pacientes con osteoporosis o antecedente de fracturas por fragilidad; y c) alteración de la función renal: tasa de filtración glomerular eGFR < 60 mL/min/1.73m², albuminuria > 30 mg, fosfato sérico bajo < 2.5 mg/dL y pacientes en hemodiálisis. **Besifovir dipivoxil.** Es un nucleótido acíclico fosfonato que suprime eficazmente el HBV-DNA en pacientes con VHB sin terapia previa y en resistentes a LAM. En un estudio multicéntrico se incluyeron 193 pacientes con infección crónica por VHB, sin terapia previa, que fueron aleatorizados para recibir besifovir dipivoxil 150 mg/d o TDF 300 mg/d por 48 semanas. Las tasas de respuesta viral (HBV-DNA < 69 IU/mL) fueron: besifovir: 85.33% vs. TDF: 88.75%. La mejoría histológica (evaluada en 29 pacientes) fue mayor en los tratados con besifovir vs. TDF (77.78% vs. 36.36%, $p = 0.0482$). Además, los pacientes tratados con besifovir presentaron menor descenso de la BMD vs. TDF (besifovir -0.02 ± 0.44 , TDF -0.10 ± 0.86 , $p = 0.0248$). Con base en este estudio, el besifovir se sitúa como una nueva alternativa terapéutica en VHB.⁹

Nuevas estrategias terapéuticas. Existen resultados prometedores relacionados con nuevos blancos terapéuticos que conlleven a la eliminación de la infección por VHB; estos incluyen: inhibición del receptor inmune PD-1 con nivolumab solo o en combinación con la vacuna terapéutica GS-4774,¹⁰ inhibición del ensamblaje del core del VHB con el agente GLS4JHS potenciado con ritonavir¹¹ e interferencia del mRNA derivado del cccDNA con agente ARC-520 en combinación con ETV.¹²

Financiamiento

El autor no recibió financiamiento para este trabajo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: A systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2015;386:1546-55.
2. Valdespino JL, Conde-Gonzalez CJ, Olaiz-Fernández G et al. Prevalence of hepatitis B infection and carrier status among adults in Mexico. *Salud Publica Mex* 2007;49 (supl.3):S404-11.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; Apr 18. pii: S0168-8278(17)30185-X. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.021.
4. Jang JW, Choi JY, Kim YS, et al. Long-term effect of antiviral therapy on disease course after decompensation in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. *Hepatology* 2015;61:1809-20.
5. Singal AK, Fontana RJ. Meta-analysis: Oral anti-viral agents in adults with decompensated hepatitis B virus cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:674-89.
6. Agarwal K, Fung S, Seto WK, et al. A phase 3 study comparing tenofovir alafenamide (TAF) to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in patients with HBeAg positive, chronic hepatitis B (CHB): efficacy and safety results at week 96 [abstract]. *J Hepatol* 2017;66(Suppl 1):S478.
7. Brunetto M, Lim YS, Gane E, et al. A phase 3 study comparing tenofovir alafenamide to tenofovir disoproxil fumarate in patients with HBeAg-negative, chronic hepatitis B: efficacy and safety results at week 96 [abstract]. *J Hepatol* 2017;66(Suppl 1):S25-26.
8. Chan HL, Fung S, Seto WK, et al. Improved bone and renal safety of switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide: preliminary results from 2 phase 3 studies in HBeAg-positive and HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B [abstract]. *J Hepatol* 2017;66(Suppl 1):S25.
9. Ahn SH, Kim W, Jung YK, et al. Safety and efficacy of besifovir in treatment-naïve chronic hepatitis B virus infection: a randomized, double-blind, double dummy, phase 3 study. *J Hepatol* 2017;66(Suppl 1):S88-89.
10. Gane E, Gaggar A, Nguyen AH, et al. A phase1 study evaluating anti-PD-1 treatment with or without GS-4774 in HBeAg negative chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2017;66(Suppl 1):S26-27.
11. Ding Y, Zhang H, Niu J, et al. Multiple dose study of GLS4JHS, interfering with the assembly of hepatitis B virus core particles, in patients infected with hepatitis B virus. *J Hepatology* 2017;66(Suppl 1):S27-28.
12. Yuen MF, Liu K, Chan HL, et al. Prolonged RNA interference therapy with ARC-520 Injection in treatment naïve, HBeAg positive and negative patients with chronic HBV results in significant reductions of HBs antigen. *J Hepatol* 2017;66(Suppl 1):S27.