



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Hígado

¿Qué hay de nuevo en VHB?

Rodrigo Gutiérrez-Udave, Francisco Javier Bosques-Padilla

Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva. Edificio Barragán. Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, Nuevo León, México.

Este trabajo resume las investigaciones presentadas en la semana de enfermedades hepáticas de la *American Society for Study of the Liver Diseases* (AASLD), realizada en el mes de noviembre en la ciudad de Boston, donde se revisaron tópicos relacionados con la infección por VHB, tales como eficacia y tolerabilidad de diferentes pautas de tratamiento del peginterferón y antivirales, intervenciones para modificar las tasas de transmisión perinatal, así como correlación de variables demográficas con los desenlaces en una población estadounidense, primordialmente de origen oriental.

■ Cuatro años de tenofovir en pacientes con infección por VHB con HBeAg positivo

Este estudio aleatorizado, doble ciego, de fase III, comenzó con una comparación de 48 semanas entre tenofovir (300 mg/día) y adefovir (10 mg/día) en enfermos crónicamente infectados por el VHB, positivos para HBeAg y sin tratamiento previo. En el análisis original a las 48 semanas, el tenofovir demostró eficacia virológica superior en relación con el adefovir.¹ Los pacientes asignados al brazo del adefovir fueron cambiados al tenofovir de manera no cegada y todos los pacientes continuaron con la medicación el resto de los ocho años de duración planeada del estudio. En 2010, los investigadores presentaron la información acerca de la eficacia y seguridad del estudio.² El análisis demostró que, además de la adición de supresión virológica durante las 192 semanas del tenofovir,

la proporción de individuos que experimentaron disminución del HBeAg y seroconversión del HBeAg se incrementó a lo largo del tratamiento. Las probabilidades acumuladas de desaparición del HBsAg y seroconversión fueron de 10.8% y 7.7% a la semana 192.

No surgieron casos de resistencia al tenofovir durante los cuatro años de terapia. Sin embargo, debe enfatizarse que 34 de los 39 pacientes que tenían DNA de VHB detectable a la semana 72 recibieron terapia adicional con emtricitabina.

Se logró una tasa de retención de 72% a la semana 192. Por lo tanto, las tasas de eficacia en el análisis de intención de tratar de 71% en ambos brazos de tratamiento deben interpretarse en vista del hecho de que los sujetos que no fueron seguidos se consideraron como no respondedores. En el análisis de pacientes en tratamiento al final del protocolo, la proporción de los que tenían DNA de VHB < 400 copias/ml (69 UI/ml) a la semana 192 fue extremadamente alta, de 96% para el tenofovir y de 99% para la terapia secuencial.

Se había considerado generalmente que los agentes orales eran incapaces de lograr la desaparición de HBsAg y la seroconversión en comparación con un curso finito de peginterferón. Contrario a otros informes,³ los efectos adversos renales de la terapia a dicho plazo son al parecer mínimos durante el corto plazo del estudio. Por último, debe destacarse la ausencia de resistencia al tenofovir durante este periodo, si bien se administró emtricitabina a algunos de los pacientes.⁴

Correspondencia: Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva. Edificio Barragán, Piso 2. Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". Av. José E. González, esq. Av. Francisco I. Madero SN. C.P. 64460. Monterrey, Nuevo León, México. Tel.: 81 8333 3664 y 8348 6068.
Correo electrónico: fbosques58@hotmail.com

■ Estudio 102: cuatro años de tenofovir en pacientes con infección por VHB con HBeAg negativo

Este estudio tiene el mismo diseño que el anterior,² con la excepción de que se incluyó a pacientes negativos para HBeAg.⁵ Luego de 48 semanas con tratamiento cegado con tenofovir o adefovir, todos los individuos que recibían adefovir se cambiaron a tenofovir.¹ La tasa de retención en este estudio fue muy alta. Al analizar la información como intención de tratar, 85% tenía menos de 400 copias/ml después de cuatro años de terapia continua con tenofovir. La proporción de sujetos que alcanzaron este criterio en el análisis por protocolo alcanzó el 99%.

Tanto la seguridad como la tolerabilidad fueron favorables durante los cuatro años de terapia. Estos resultados reflejan una seguridad renal favorable.

No hubo evidencia de resistencia genotípica al tenofovir durante los cuatro años en cuatro pacientes virémicos, de manera similar a lo observado en el estudio 103.² Como en dicho protocolo, los pacientes que tenían DNA de VHB a las 72 semanas tuvieron la opción de recibir emcitritabina adicional. No obstante, en este estudio no se observó la desaparición del HBsAg, lo cual resulta intrigante en el contexto de enfermedad negativa a HBeAg. Entre las personas negativas a HBeAg, la desaparición de HBsAg es excepcional con el tratamiento con análogos nucleótidos.⁶ Una posible explicación puede ser que este criterio de desenlace se relaciona con el genotipo de VHB.

■ Prevalencia de disfunción tubular proximal durante la terapia con tenofovir para infección crónica por VHB

Basados en informes previos en pacientes con VIH que recibieron tenofovir,⁷ investigadores de Alemania examinaron la prevalencia del daño tubular proximal en enfermos infectados con VHB que habían recibido tenofovir, ya sea como monoterapia (88%) o en combinación con otros agentes por seis meses o más.^{3,8} Se definió el daño tubular proximal como la pérdida renal de fosfato, glucosuria o proteinuria. Hasta 37% tenía comorbilidades consideradas de riesgo para disfunción renal, aunque ninguno de los pacientes evidenciaba enfermedad renal. Después de una media de 29 meses, las tasas de filtración glomerular (TFG) eran similares

a las basales; sin embargo, 15% de los pacientes experimentó disminución de las TFG mayores del 10% en relación con la basal.

Se detectó glucosuria en un sujeto que también tenía diabetes tipo 2; hipofosfatemia en 11 personas; niveles urinarios elevados de índice de alfa₁-microglobulina/creatinina en seis individuos; y disminución de la tasa de absorción máxima de fosfato en 18 pacientes. El 40% de los 24 sujetos registró valores anormales en al menos una de las pruebas.

Las muestras basales de daño tubular proximal no estaban disponibles; además, no hubo grupo comparativo. A pesar de que los investigadores determinaron los niveles de calcio sérico, no se mencionaron los niveles de hormona paratiroidea o vitamina D, los cuales tienden a ser menores en personas con hepatopatía crónica.⁹ De manera adicional, la infección crónica por VHB puede vincularse con nefropatía por sí misma.¹⁰ Con base en los hallazgos, sería prudente que estos pacientes se sometieran a una vigilancia más completa y a intervalos menos prolongados.

■ NEPTUNE: peginterferón alfa-2a 90 µg/sem vs 180 µg/sem por 24 vs 48 semanas en pacientes con infección por VHB HBeAg-positiva

Este estudio experimental doble ciego y aleatorizado es un importante protocolo de no inferioridad realizado con la intención de abordar la dosis óptima y duración del tratamiento con peginterferón alfa-2a en individuos positivos a HBeAg con infección crónica por VHB (genotipos B y C).¹¹ Los estudios pivote del peginterferón alfa-2a en pacientes positivos¹² y negativos¹³ a HBeAg habían sido objeto de crítica porque sólo evaluaron la dosis de 180 µg/sem por 48 semanas. Por lo tanto, la *Food and Drug Administration* (FDA) solicitó el estudio NEPTUNE para comparar dosis de 90 µg/sem y 180 µg/sem de peginterferón alfa-2a y duraciones de 24 contra 48 semanas. Los pacientes estratificados por genotipo y niveles de alanina-amino-transferasa (ALT) se asignaron a uno de cuatro brazos de tratamiento: 90 µg/sem por 24 o 48 semanas y 180 µg/sem por 24 o 48 semanas. Una proporción de 84% a 88% de la población del estudio era asiática. El criterio de eficacia primario fue seroconversión del HBeAg en 24 semanas posteriores al tratamiento.

El análisis estadístico demostró que la dosis de 90 µg/sem fue inferior a 180 µg/sem, sin

importar la duración del tratamiento, y que la pauta de duración de 24 semanas era inferior a la de 48, cualquiera que fuera la dosis. La tasa de seroconversión del HBeAg de 36% observada con la pauta estándar de peginterferón alfa-2a de 180 µg/sem por 48 semanas en este estudio es muy similar a la de 32% descrita en el estudio pivote.¹³

Los pacientes que recibieron el interferón por 48 semanas se analizaron más tardíamente en la línea del tiempo (factor importante a considerar) puesto que la seroconversión de HBeAg aún ocurre de forma espontánea.

■ PegBeLiver: peginterferón alfa-2a por 48 vs 96 semanas en pacientes con VHB genotipo D HBeAg-negativo

En este estudio multicéntrico, aleatorizado, realizado en Italia, se compararon 48 contra 96 semanas de peginterferón alfa-2a en pacientes con infección crónica por VHB (genotipo D) negativos a HBeAg.¹⁴ Los pacientes se sortearon a uno de tres brazos de tratamiento: peginterferón alfa-2a (180 µg/sem) por 48 semanas; peginterferón alfa-2a (180 µg/sem) por 48 semanas, seguidas de 48 semanas adicionales de peginterferón alfa-2a (135 µg/sem); o peginterferón alfa-2a (180 µg/sem) en combinación con lamivudina (100 mg/día) por 48 semanas, seguidas de 48 semanas de peginterferón alfa-2a (135 µg/sem) ($n = 25$).

Los resultados de eficacia publicados previamente demostraron que la respuesta virológica sostenida (DNA HBV < 2000 IU/ml) un año después de completar el tratamiento era significativamente más alta con 96 respecto de 48 semanas de terapia.¹⁵ La tasa de respuesta virológica a un año después del tratamiento en el brazo exploratorio de lamivudina/peginterferón fue de 20%.

Sería interesante comparar la respuesta virológica sostenida definida ésta como DNA de HBV indetectable mediante PCR. Por otro lado, no se analizó la justificación de usar una dosis menor de peginterferón durante el segundo año. La tolerabilidad parece ser mayor en pacientes infectados por virus B que en aquéllos infectados por el virus C,¹⁶ quizás porque éstos toman ribavirina de forma concomitante, o por características de los pacientes y de la enfermedad *per se*.

■ Peginterferón alfa-2b por 24 vs 48 semanas en pacientes con infección por VHB HBeAg-positiva

Fan y colaboradores¹⁷ publicaron los resultados de un estudio aleatorizado, llevado a cabo en pacientes chinos y del sureste asiático con infección crónica por VHB, positivos a HBeAg. El peginterferón alfa-2b (1.0 µg/kg/sem) por 24 semanas ha recibido aprobación para el tratamiento de la infección crónica por VHB en China. El objetivo de este estudio era determinar si la duración extendida de la terapia incrementaría la eficacia. Los investigadores aleatorizaron a los pacientes a uno de los siguientes tres esquemas de peginterferón alfa-2b: 1.5 µg/kg/sem por 24 o 48 semanas o 1.0 µg/kg/sem por 24 semanas. El criterio de eficacia primario fue la desaparición de HBeAg 24 semanas después de la finalización del tratamiento, incluidos otros como ALT, seroconversión y niveles de DNA.

A la semana 24 luego del tratamiento, la proporción de pacientes que alcanzaron cada uno de los criterios fue significativamente más alta con el esquema de peginterferón alfa-2b (1.5 µg/kg/sem) por 48 semanas en comparación con el peginterferón alfa-2b (1.0 µg/kg/sem) por 24 semanas. Los resultados demuestran que, de manera similar al peginterferón alfa-2a, administrar dosis más altas de peginterferón alfa-2b por un mayor periodo suministra tasas de respuesta más altas en pacientes positivos a HBeAg. Sin embargo, la proporción de los pacientes con DNA de VHB indetectable 24 semanas al final del tratamiento era similar en ambos grupos. Con base en los resultados, parece ser más importante prolongar la duración de la terapia que incrementar la dosis.

■ Efectos del modo de alumbramiento en el riesgo de transmisión perinatal de VHB

De acuerdo con la elevada prevalencia de infección de los niños nacidos de madres con infección crónica y viremia de HB,¹⁸⁻²⁰ Zou y colaboradores²¹ llevaron a cabo un estudio retrospectivo para determinar el riesgo de transmisión por diferentes vías de alumbramiento. La proporción de niños positivos a HBsAg a los siete a 12 meses fue más baja en el grupo de hijos de madres nacidos por cesárea electiva (2.1%) respecto de los infantes nacidos por parto vaginal (5.9%) o cesárea urgente (8.5%).

No se mencionan factores relacionados con el incremento del riesgo de transmisión perinatal.²² Otros estudios retrospectivos no han encontrado diferencia en las tasas de transmisión perinatal de VHB entre parto vaginal y cesárea.²³

■ Tratamiento con telbivudina durante el embarazo tardío para la prevención de la transmisión perinatal de VHB

Han y colaboradores²⁴ condujeron un estudio prospectivo en China, que ofreció a mujeres positivas a HBeAg con DNA de VHB mayor de 1×10^6 copias/ml (menor que el de estudios previos^{19,25}), que se encontraban en las 20 a 32 semanas de gestación, la opción entre tomar telbivudina (600 mg/día) o no recibir terapia antiviral. A diferencia de otros estudios,^{19, 25, 26} se permitió inicio de terapia en fase más temprana.

A las 28 semanas de edad, de acuerdo con el análisis de intención de tratar, 2.1% de los infantes del grupo de telbivudina y 13% de los hijos de madres no tratadas eran positivos a HBsAg. En el análisis de sensibilidad, las tasas de positividad fueron de 0% y 8.7%, respectivamente.

■ Incidencia y correlación de desenlaces hepáticos en pacientes con infección crónica por VHB

Manos y colaboradores²⁷ llevaron a cabo un estudio de cohorte longitudinal y retrospectivo para evaluar la incidencia y correlación del carcinoma hepatocelular, cirrosis descompensada y muerte relacionada con hepatopatía en pacientes con infección crónica por VHB. El 75% de los pacientes correspondía a asiáticos y un 50% a hombres. El hallazgo más relevante fue la correlación de diabetes con la descompensación de hepatopatía, lo cual no se había descrito en pacientes hepatópatas por infección con virus B. No está claro si la diabetes precedió a la hepatopatía o si es resultado de ésta. Estudios previos demuestran que la diabetes es un factor de riesgo independiente para complicaciones de hepatopatía en personas con virus C.^{28,29}

Referencias

- Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008; 359: 2442-2455.
- Heathcote E, Gane EJ, de Man RA, et al. Long-term (4-year) efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment in HBeAg-positive patients (HBeAg+) with chronic hepatitis B (Study 103): preliminary analysis [abstract]. *Hepatology* 2010; 52 (S1 Suppl. 1): 477.
- Brodzinski A, Fueleop B, Schlosser B, et al. Prevalence of renal alterations indicative for proximal tubular damage (PTD) in patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection during long-term treatment with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) [abstract]. *Hepatology* 2010; 52 (S1 Suppl. 1): 393.
- Snow-Lampart A, Kitrinis KM, Chappell BJ, et al. No resistance to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) detected following up to 192 weeks of treatment in subjects mono-infected with chronic hepatitis B virus [abstract]. *Hepatology* 2010; 52 (S1 Suppl. 1): 1365.
- Marcellin P, Buti M, Krastev Z, et al. Continued efficacy and safety through 4 years of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment in HBeAg-negative patients (HBeAg-) with chronic hepatitis B (Study 102) [abstract]. *Hepatology* 2010; 52 (S1 Suppl. 1): 476.
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661-662.
- Peyrière H, Reynes J, Rouanet I, et al. Renal tubular dysfunction associated with tenofovir therapy: report of 7 cases. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35: 269-273.
- Fux C, Opravil M, Cavassini M, et al. Tenofovir and PI use are associated with an increased prevalence of proximal renal tubular dysfunction in the Swiss HIV cohort study [abstract]. Program and abstracts of the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2009; February 8-11. Montréal, Canada: 743.
- Arth J, Narra S, Nair S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2624-2628.
- Chan TM. Hepatitis B and renal disease. *Curr Hepat Rep* 2010; 9: 99-105.
- Liauw Y, Xie Q, Han K, et al. Shorter duration and lower dose of peginterferon alfa-2a therapy results in inferior HBeAg seroconversion rates compared with the duration and dose of 48 weeks and 180µg: NEPTUNE study [abstract]. *Hepatology* 2010; 52 (S1 Suppl. 1): 215.
- Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2682-2695.
- Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004; 351: 1206-1217.
- Lambertico P, Viganò M, Di Costanzo G, et al. Safety and tolerability of extended (96 weeks) treatment with peginterferon alfa-2a [40KD] in genotype D patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B [abstract]. *Hepatology* 2010; 52 (S1 Suppl. 1): 135.
- Lambertico P, Viganò M, Di Costanzo G, et al. Extended (2 years) treatment with peginterferon alfa-2a [40KD] improves sustained response rates in genotype D patients with HBeAg negative chronic hepatitis B [abstract]. 45th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2010). Vienna, Austria. April 14-18, 2010. Abstract 98.
- Marcellin P, Lau GK, Zeuzem S, et al. Comparing the safety, tolerability and quality of life in patients with chronic hepatitis B vs chronic hepatitis C treated with peginterferon alpha-2a. *Liver Int* 2008; 28: 477-485.
- Fan X, Wang Y, Luo D, et al. A head-to-head comparison of peginterferon-2b treatment regimens in the treatment of chinese and South-East Asian patients with HBeAg positive chronic hepatitis B [abstract]. *Hepatology* 2010 52; (S1 Suppl. 1): 133.
- Wiseman E, Fraser MA, Holden S, et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. *Med J Aust* 2009; 190: 489-492.
- Xu WM, Cui YT, Wang L, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat* 2009; 16: 94-103.
- del Canho R, Grosheide PM, Mazel JA, et al. Ten-year neonatal hepatitis B vaccination program, the Netherlands, 1982-1992: protective efficacy and long-term immunogenicity. *Vaccine* 1997; 15: 1624-1630.
- Zou H, Chen Y, Duan Z, et al. A retrospective study for clinical outcome of caesarean section on perinatal transmission of hepatitis B virus in infants born to HBeAg positive mothers with chronic hepatitis B (CHB) [abstract]. *Hepatology* 2010; 52 (S1 Suppl. 1): 235.
- Mast EE, Hwang LY, Seto DS, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis* 2005; 192: 1880-1889.
- Wang J, Zhu Q, Zhang X. Effect of delivery mode on maternal-infant transmission of hepatitis B virus by immunoprophylaxis. *Chin Med J (Engl)* 2002; 115: 1510-1512.
- Han C, Zhao W, Cao M, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine (ltd) in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus (HBV) to the infants [abstract]. *Hepatology* 2010; 52 (S1 Suppl. 1): 212.

25. Van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG, et al. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2003; 10: 294-297.
26. Shi Z, Yang Y, Ma L, et al. Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 147-159.
27. Manos M, Zhao W, Shvachko V, et al. Correlates of severe liver disease outcomes among chronic hepatitis B patients: a 9-year longitudinal study in a managed care setting [abstract]. *Hepatology* 2010; 52 (S1 Suppl. 1): 175.
28. Sinn DH, Paik SW, Kang P, et al. Disease progression and the risk factor analysis for chronic hepatitis C. *Liver Int* 2008; 28: 1363-1369.
29. Hung CH, Lee CM, Wang JH, et al. Impact of diabetes mellitus on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients treated with interferon-based antiviral therapy. *Int J Cancer* 2010; 128: 2344-52.