



TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B CRÓNICA

José María Sánchez Tapias

Servei d'Hepatologia.
Hospital Clínic i Provincial de Barcelona.

Manel Rabanal Tornero

Consell Assessor sobre el Tractament Farmacològic de les Hepatitis Víriques.

Maria José Gaspar Caro

Consell Assessor sobre el Tractament Farmacològic de les Hepatitis Víriques.
Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Resumen

Los recursos terapéuticos actualmente existentes permiten prevenir el empeoramiento de esta enfermedad en la mayoría de ocasiones y, en algunos casos, conseguir una remisión permanente de su actividad. No obstante, la heterogeneidad de la hepatitis B crónica y la eficacia insuficiente de los fármacos disponibles hacen que el tratamiento de esta enfermedad sea un problema complejo, aunque no bien resuelto y en constante evolución. El tratamiento actual se basa en una selección cuidadosa tanto de los candidatos a recibir tratamiento como del fármaco más adecuado según las circunstancias de cada caso.

Palabras clave: Hepatitis B, interferón, interferón pegilado, lamivudina, adefovir dipivoxilo, entecavir.

Introducción

La hepatitis B es una enfermedad infecciosa causada por el virus de la hepatitis B (VHB), un virus DNA de doble cadena de la familia de los *Hepadnaviridae*. Esta enfermedad, igual que la hepatitis C, constituye un problema de salud pública de primer orden. Aunque en adultos es, generalmente, una enfermedad asintomática, en un 5% de los pacientes, se vuelve una infección crónica que, en muchos casos, conlleva la aparición de complicaciones hepáticas graves como la cirrosis o el carcinoma hepatocelular.

La vía de transmisión principal del VHB es la parenteral, mediante transfusiones de sangre infectada, material médico no esterilizado, el uso de drogas por vía intravenosa y durante el parto, por contacto de la sangre infectada de la madre con el recién nacido. La presencia de virus en el esperma, la saliva y las secreciones vaginales hace que el contagio sexual sea también una vía de transmisión muy frecuente. La forma de contagio depende del grado de endemia de la zona. En regiones

con endemia elevada, la transmisión tiene lugar principalmente de manera vertical o perinatal y, por tanto, los recién nacidos son el grupo más afectado. En zonas de endemia baja o media la transmisión es horizontal, y por tanto, la población mayoritariamente infectada es la adulta.

Se han descrito hasta 8 genotipos virales consignados con letras (de la A a la H). En la tabla 1 se describe la distribución geográfica de estos genotipos. Si bien algunos estudios sugieren la influencia de los genotipos en la evolución de la infección, su determinación aún no es habitual en la práctica clínica.

Se calcula que unos 400 millones de personas en todo el mundo están infectados por el VHB y que medio millón mueren anualmente a causa de una enfermedad hepática asociada al VHB.¹ En el Estado español la prevalencia del VHB se encuentra alrededor del 2% (1,69% en Catalunya) y es la tercera causa de hepatopatía, después de la hepatitis C y la hepatopatía por alcoholismo.²

Historia natural de la hepatitis B

El VHB está formado por un núcleo rodeado por una cubierta lipídica o cápsida donde se insieren diversas proteínas que constituyen **el antígeno de superficie (HBsAg)**, con el objetivo de adherirse en la membrana de los hepatocitos para facilitar la penetración del núcleo o *core vírico*. La parte interna o nucleocápside corresponde al **antígeno del core (HBcAg)** donde se localizan el genoma vírico y la DNA-polimerasa. Este antígeno puede sufrir una lisis enzimática y convertir el HBcAg en el **antígeno e (HBeAg)**, que puede ser liberado al plasma.

La infección primaria suele ser asintomática, con una remisión espontánea y desarrollándose una inmunidad frente a la reinfección con la aparición de anticuerpos contra el HBsAg (HBsAc). A pesar de esto, algunas infecciones primarias (5%) persisten y se convierten en crónicas. La infección crónica se caracteriza por la persistencia del HBsAg, por la ausencia de anticuerpos y por niveles de DNA vírico que se detectan en la sangre durante más de 6 meses.

La presencia de los antígenos en sangre, así como la aparición de sus anticuerpos correspondientes, los niveles de transaminasas y la carga vírica resultan esenciales para el diagnóstico diferencial de las fases evolutivas de la infección (tabla 2). Así pues, se han descrito 4

Tabla 1. Distribución geográfica de los genotipos del VHB

Genotipo	Subtipo	Distribución geográfica
A	adw2, ayw1	Nordeste de Europa, Estado español, Polonia, EUA, África Central, India, Brasil
B	adw2, ayw1	Sudeste asiático, Taiwan, Japón, Corea, China, Tailandia
C	adw2, adrq+, adrq-, ayr	Este asiático y sudeste asiático, India, Australia, EUA, Brasil
D	ayw2, ayw3	Área mediterránea, Turquía, Irán, India, EUA, Brasil, Europa del Este
E	ayw4	Oeste de África
F	adw4q-, adw2, ayw4	Centroamérica y Sudamérica, Alaska, Polinesia
G	adw2	Francia, Alemania, EUA
H	adw4	Centroamérica y Sudamérica

fases evolutivas de la infección crónica por el VHB, que son las siguientes:³

Fase de inmunotolerancia. Es la primera fase de la enfermedad en que se detectan niveles elevados de HBsAg y HBeAg, así como una elevada carga vírica. Los niveles de las transaminasas son normales y la inflamación hepática es leve o inexistente, hecho que indica la ausencia de respuesta de la célula huésped ante los hepatocitos infectados.

Fase inactivo o de inmunoeeliminación. Están presentes los HBsAg y HBeAg y la carga vírica continúa siendo elevada con tendencia a disminuir. El organismo activa la respuesta inmunitaria, se incrementa su actividad histológica y, como consecuencia, aparece inflamación hepática variable y una elevación de los niveles de las transaminasas. Durante esta fase se puede producir la seroconversión del HBeAg y pueden aparecer anticuerpos en la sangre (HBeAc). Los pacientes que mantienen esta fase durante años y, por tanto, los niveles de HBeAg elevados, tienen un riesgo mayor de desarrollar cirrosis y carcinoma hepatocelular.

Fase de portador inactivo. Se origina, generalmente, después de la seroconversión a HBeAc. Durante esta fase, la inflamación hepática es mínima, los niveles de DNA vírico son bajos y las transaminasas están normalizadas. Hay estudios que demuestran que, después de 30 años de la seroconversión, los portadores inactivos de VHB tienen una supervivencia similar a los no infectados.⁴

Fase de hepatitis crónica HBeAg negativa. Un número creciente de pacientes, después de la seroconversión a HBeAc, mantienen la actividad histológica y bioquímica activa con niveles elevados de DNA vírico. Este hecho se debe, fundamentalmente, a la presencia de mutaciones en las regiones del precore y del core del VHB y se produce una progresión de la hepatitis B crónica.⁵

Por tanto, podemos encontrar dos grandes grupos de pacientes con hepatitis B crónica:

Hepatitis crónica HBeAg+. En esta, la respuesta inmunitaria es insuficiente y no se consigue eliminar la colonia del VHB salvaje. El paciente permanece permanentemente en la fase inactivo de la enfermedad.

Hepatitis crónica HBeAg-. En esta, se presentan HBeAc y la infección perdura por la mutación del VHB. Generalmente, la evolución y el pronóstico son peores.⁵

Tratamiento farmacológico

El objetivo del tratamiento en pacientes con hepatitis B crónica es suprimir la replicación del virus para impedir la progresión de la hepatitis crónica a cirrosis y carcinoma hepático. Los fármacos actualmente disponibles permiten conseguir estos objetivos en una elevada proporción de los casos, si bien la curación total y permanente de la enfermedad es poco frecuente.⁶

Los criterios que se establecen para valorar la respuesta al tratamiento son los siguientes:

Respuesta vírica. Niveles de DNA del VHB no detectables mediante técnicas de hibridación o el método del DNA ramificado, o bien < 105 copias/ml mediante técnicas de PCR. Igualmente se considera una respuesta vírica positiva la seroconversión a HBeAc en pacientes con HBeAg+, ya que mejora significativamente el pronóstico de la enfermedad.

Respuesta bioquímica. Niveles normalizados de las transaminasas.

Respuesta histológica. Disminución del índice de actividad histológica al menos 2 puntos respecto del índice histológico basal.

Respuesta completa. Respuesta vírica, respuesta bioquímica y pérdida del HBsAg (seroconversión a HBeAc).

Así mismo, se tienen que diferenciar tres tipos de respuesta en función del tratamiento:

Respuesta mantenida, cuando persiste durante el tratamiento.

Respuesta final, al finalizar un ciclo de tratamiento.

Respuesta sostenida, cuando persiste 6 ó 12 meses después de finalizar el tratamiento.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de las fases de la infección del VHB

	Hepatitis aguda	Fase de inmunotolerancia	Fase inactivo	Fase de portador inactivo	Fase de hepatitis crónica HBeAg-
HBsAg	+	+	+	+	+
HBeAg	+	+	+	-	-
HBeAc	-	-	-	+	+
DNA-VHB	+	++++	+ /+++	-	+ /++
ALT	+++	-	+ /+++	-	+ /++

Actualmente, para el tratamiento de la hepatitis B crónica hay cinco fármacos aprobados: el IFN alfa, el IFN alfa en su forma pegilada, la lamivudina (LMV), el adefovir dipivoxilo (ADV) y, el más reciente, el ECV.

Interferón alfa

El IFN alfa es una citoquina con propiedades inmunomoduladoras, antiproliferativas y antivíricas. Actualmente están autorizados dos tipos de IFN: IFN alfa-2a (Roferon A®) y IFN alfa-2b (Intron A®) para el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis B crónica histológicamente probada, que presentan transaminasas elevadas y marcadores de replicación vírica. Así mismo, está contraindicado en enfermos con enfermedad hepática descompensada. Se administra por inyección subcutánea de 5 millones de unidades diarias o bien de 10 millones de unidades 3 veces a la semana durante un período de 16 semanas en pacientes HBeAg⁺ y de 12 meses en pacientes HBeAg⁻.⁷

En pacientes HBeAg⁺ se observa una pérdida del antígeno HBe entre el 25-40% de los casos aunque la seroconversión a HBeAc sólo se observa entre un 10-15% de los pacientes. La mayor parte mantienen una respuesta sostenida y sólo se observa una reactivación entre un 10-20% de los casos. Existe un subgrupo de pacientes en que el IFN alfa es especialmente efectivo (pacientes que presenten infección por el genotipo A del VHB con niveles elevados de transaminasas, baja carga vírica y ausencia de cirrosis).⁵ En pacientes HBeAg⁻ la respuesta observada es menor.

La adición de polietilenglicol a la molécula de IFN alfa prolonga de manera significativa su permanencia en el organismo y la actividad del IFN de manera sostenida. Peginterferón alfa-2a (PEG-IFN α -2a) (Pegasys®) ha sido autorizado recientemente para el tratamiento de la hepatitis B, y se administra por vía subcutánea, en dosis de 180 mg/semana, durante 48 semanas, tanto en pacientes HBeAg⁺ como HBeAg⁻ que presenten enfermedad hepática compensada, evidencia de replicación vírica e inflamación hepática.⁸ Aunque no se han hecho comparaciones directas, parece ser que el tratamiento con IFN pegilado es superior al tratamiento con IFN convencional. El tratamiento combinado con IFN pegilado y LMV no mejora la efectividad de la monoterapia con IFN pegilado.⁹

El inconveniente principal de las dos formulaciones es la elevada frecuencia de los efectos secundarios entre los que hay que destacar una sintomatología seudogripal (cefalea, astenia, febrícula y dolor), trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal y sequedad de boca), hematológicos (neutropenia), músculo-esqueléticos (mialgia y artralgia), dermatológicos (alopecia y prurito), que pueden mejorar al disminuir la dosis, y los trastornos psiquiátricos (irritabilidad, insomnio, depresión), que no desaparecen hasta la suspensión del tratamiento.

Lamivudina

La LMV (Zeffix®) fue el primer análogo de nucleósido utilizado para el tratamiento de la hepatitis B. Está indicado para tratar la hepatitis B crónica en adultos con enfermedad hepática compensada, evidencia de replicación vírica, niveles elevados persistentes de las transaminasas y evidencia histológica de inflamación hepática activa y/o fibrosis. Igualmente, está indicada en la enfermedad hepática descompensada. La dosis recomendada es de 100 mg/día, vía oral.¹⁰

Su mecanismo se basa en la inhibición de la transcriptasa inversa de manera competitiva mediante su incorporación al DNA del virus. El tratamiento, durante 48 semanas, en pacientes HBeAg⁺, produce la seroconversión entre el 16-22% de los casos y se amplía al 29%, 40% y 47% durante 2, 3 y 4 años de tratamiento, respectivamente.¹¹ En pacientes con HBeAg⁻ se observa una respuesta vírica entre el 68-73% de los casos, después de un año de tratamiento, y entre un 73-96% de respuesta bioquímica.^{12,13}

Un inconveniente de la LMV y, en general, de los análogos de los nucleósidos es que, si se interrumpe el tratamiento, la respuesta no se mantiene. En pacientes con hepatitis crónica HBeAg⁺ que, en tratamiento con LMV, han conseguido la seroconversión a anti-HBe⁺ es posible que, si el tratamiento se interrumpe demasiado pronto, se produzca una reversión a HBeAg⁺ por lo que, en esta situación, se recomienda prolongar el tratamiento durante al menos 6 meses, una vez se haya documentado la seroconversión a anti-HBe. En pacientes con HBeAg⁺ que durante el tratamiento presentan respuesta virológica y respuesta bioquímica pero no presentan seroconversión HBe es habitual que la interrupción del tratamiento conlleve la reactivación de la enfermedad. En pacientes con hepatitis crónica con HbeAg⁻ que están respondiendo bien al tratamiento es habitual que, si se interrumpe el tratamiento, la enfermedad se reactive. Se está explorando la posibilidad de interrumpir el tratamiento en pacientes con respuesta rápida, completa y mantenida durante diversos años de tratamiento continuado.

Otro inconveniente importante del tratamiento con LMV es la aparición progresiva de resistencia al medicamento a medida que se prolonga el tratamiento. La resistencia está motivada por la aparición de ciertas mutaciones en el dominio YMDD del gen de la polimerasa que, después de cuatro años de tratamiento, puede llegar a ser presente en casi el 70% de los pacientes. La aparición de mutantes resistentes conlleva, en mayor o menor grado, una pérdida de la efectividad del tratamiento y, a veces, va acompañado de un rebrote de reactivación de la enfermedad.¹⁴

La LMV, como otros análogos de los nucleósidos y a diferencia del IFN, presenta un excelente perfil de tolerabilidad ya que los efectos adversos son mínimos. Su administración por vía oral (un solo comprimido por día) facilita el tratamiento.

Adefovir dipivoxilo

El ADV (Hepsera®) es el profármaco del ADV, un análogo del nucleótido adenina. Una vez introducido en el interior de las células de los mamíferos se convierte en difosfato de ADV mediante enzimas e inhibe de manera competitiva la DNA polimerasa vírica que produce la interrupción de la cadena de DNA. Está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica HBeAg⁺, con enfermedad hepática compensada, y en adultos que han desarrollado resistencias al tratamiento con LMV, tanto en enfermedad hepática compensada como descompensada, con una dosis recomendada de 10 mg/día por vía oral.¹⁵

En pacientes con HBeAg⁺ se ha observado una tasa de seroconversión del 12%, después de 48 semanas de tratamiento, y del 29% y 43%, después de 96 y 144 semanas, respectivamente.¹⁶ En pacientes con HbeAg⁻ se observa una negativización del DNA del 51%, después de 48 semanas de tratamiento, del 71%, después de 96 semanas, y disminuye hasta el 67%, des-

pués de 5 años, observándose un patrón similar en la normalización de las transaminasas. No obstante, se ha notado una mejoría histológica sustancial en pacientes que han recibido tratamiento durante 5 años. La supresión del tratamiento les comporta la reactivación de la enfermedad.¹⁷ Las resistencias al ADV son menos frecuentes que en el tratamiento con LMV (desde el 0%, el primer año, hasta el 28%, después de 5 años de tratamiento).¹⁷

Por otro lado, el tratamiento con ADV es efectivo en pacientes con resistencia al tratamiento con LMV.

Sus efectos adversos son muy leves y no son superiores a los observados en pacientes tratados con placebo. Únicamente, se recomienda el ajuste de dosis en pacientes que sufren insuficiencia renal.¹⁵

Entecavir

El ECV (Baraclude®) es un análogo de la guanosina que actúa como un potente inhibidor de la polimerasa y por tanto de la síntesis del DNA del VHB. Recientemente, ha sido aprobado por la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento de la hepatitis B crónica en pacientes con HBeAg[±] no tratados previamente con análogos de nucleósidos (dosis de 0,5 mg/día, por vía oral) o en pacientes resistentes al tratamiento con LMV (dosis de 1 mg/día), con enfermedad hepática compensada, evidencia de replicación vírica, niveles de las transaminasas persistentemente elevados y pruebas histológicas de inflamación activa y/o fibrosis.¹⁸

En pacientes sin tratamiento previo, la administración de ECV durante 48 semanas reduce la carga vírica y produce una mejora histológica superior a la observada en pacientes tratados con LMV. En pacientes HBeAg⁺ se observa una seroconversión del HBeAg de un 21%, una negativización del DNA del VHB de un 67%, y un 68% de normalización de transaminasas. La prolongación del tratamiento a 96 semanas incrementa la seroconversión hasta el 31% y la negativización del DNA hasta el 80%.¹⁹ En pacientes HBeAg⁻ la negativización del DNA tiene lugar en un 90% de los pacientes mientras que el 70% normalizan las transaminasas a la semana 48.²⁰

Debido a estos estudios, el ECV aparece como un potente inhibidor, superior a los tratamientos llevados a cabo con LMV o ADV. Se ha observado que la resistencia al ECV requiere una resistencia preexistente a LMV, y también cambios adicionales en la transcriptasa inversa del VHB.²¹ No se han ob-

servado resistencias en pacientes sin tratamiento previo a las 48 y 96 semanas, si bien el número de enfermos que han recibido tratamiento prolongado aún es escaso. Se han observado posibles apariciones de resistencias en un 10% de pacientes previamente resistentes a LMV, después de 2 años de tratamiento.²²

Los principales efectos adversos observados son leves. Hay que destacar insomnio, fatiga, trastornos del sistema nervioso (cefalea, mareo y somnolencia) y trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea y dispepsia). Asimismo, el 2% de los pacientes mostraron elevaciones persistentes de las transaminasas que superaban en más de 10 veces el límite superior del intervalo normal y un 5% de estos superaron 3 veces el valor inicial de las transaminasas. Esta situación se revierte con la interrupción del tratamiento.

Cuándo y cómo se tiene que iniciar el tratamiento

Debido a que, generalmente, la infección aguda por el VHB remite espontáneamente en la mayor parte de pacientes adultos inmunocompetentes, en esta fase no se recomienda indicar el tratamiento farmacológico. Igualmente, no todos los pacientes que sufren infección crónica tienen que ser tratados. No obstante, la decisión de no tratar un paciente no tiene que ser nunca definitiva y puede modificarse en función de su evolución clínica. Por esto es importante llevar a cabo una monitorización frecuente de la enfermedad.⁶

Considerando la evolución natural de la enfermedad, no se recomienda tratar los pacientes en fase de inmunotolerancia, ya que los tratamientos son ineficaces con tasas de seroconversión inferiores al 10%. Así y todo, se recomienda una monitorización de los niveles de transaminasas y DNA-VHB, cada 3-6 meses, para valorar un futuro tratamiento. Igualmente, los portadores inactivos no han de ser tratados por tener un nivel de replicación vírica muy bajo y no presentar lesión hepática. Se recomienda determinar las transaminasas cada 6-12 meses para detectar una posible reactivación de la enfermedad.²³⁻²⁶

Por tanto, el tratamiento queda reservado para las hepatitis crónicas con HBeAg[±]. La tabla 3 muestra de forma esquemática las líneas-guía para indicar el tratamiento, que tienen en cuenta las características de cada enfermo. A menudo se hace necesari-

Tabla 3. Características clínicas para el tratamiento de la hepatitis B crónica

Clínica	HBeAg	ALT	DNA-VHB	Estrategia terapéutica
Enfermedad hepática compensada	positivo	≥ 2N	≥ 10 ⁵	Tratamiento con PEG-IFN o análogos de nucleósidos. Recomendable biopsia para ver el grado de lesión hepática.
	< 2N	≥ 10 ⁵	Monitorización trimestral.	
	< 2N	< 10 ⁵	< 10 ⁵	Monitorización trimestral.
	≥ 2N	< 10 ⁵	< 10 ⁵	Excluir otras causas de hepatitis. Considerar biopsia.
	negativo	≥ 2N	≥ 10 ⁴	Tratamiento con PEG-IFN o análogos de nucleósidos.
	< 2N	< 2N	≥ 10 ⁴	Monitorización cada 3-6 meses. Recomendable biopsia para ver el grado de lesión hepática.
Enfermedad hepática descompensada	< 2N	< 10 ⁴	< 10 ⁴	Monitorización cada 6-12 meses.
	≥ 2N	< 10 ⁴	< 10 ⁴	Excluir otras causas de hepatitis. Considerar biopsia.
	positivo	cualquier	Positivo por PCR	Tratamiento con análogos de nucleósidos.
	negativo	cualquier	Positivo por PCR	Tratamiento con análogos de nucleósidos.

Tabla 4. Características de los tratamientos contra la hepatitis B crónica

	IFN α	PEG-IFN α -2a	LMV	ADV	ECV
Exacerbación	No	No	Si	Si	?
Duración del tratamiento					
HBeAg ⁺	4-6 meses	48 semanas	1 año indefinido	1 año indefinido	1 año indefinido
HBeAg ⁻	1-2 años	48 semanas			
Vía de administración	Subcutánea	Subcutánea	Oral	Oral	Oral
Efectos adversos	Si	Si	No	Nefrotoxicidad	No
Resistencias	No	No	24% (1 año) 67% (4 años)	No (1 año) 18% (4 años)	No (1 año)* No (2 años)*
Coste (€) aproximado	4.100 (6 meses)	10.700 (1 año) 48 semanas	1.500 (1 año)	6.000 (1 año)	7.700 (1 año)

*Posibles resistencias (10%) en pacientes en tratamiento previo con LMV.

rio un seguimiento del enfermo antes de tomar la decisión de indicar el tratamiento o de continuar el seguimiento. El tratamiento puede estar indicado en enfermos que presentan valores de DNA vírico por encima de 105 copias/ml (enfermos con HBeAg⁺) o de 104 (enfermos HBeAg⁻), junto con una elevación de las transaminasas superior a dos veces los niveles normales. Si las lesiones hepáticas son mínimas o leves, especialmente en pacientes jóvenes, la indicación de tratamiento se tiene que establecer de forma individual.²⁷

Otro factor muy importante que hay que tener presente es la capacidad de progresión de la enfermedad valorada a través del conjunto de los datos clínicos e histológicos. El tratamiento está especialmente recomendado en pacientes con evidencias clínicas o histológicas de fibrosis avanzada o cirrosis, independientemente de los niveles de las transaminasas, ya que se ha demostrado que la administración de LMV, a largo plazo, reduce la progresión de la enfermedad hepática y la aparición de carcinoma hepatocelular.²⁸

Es probable, aunque no ha sido demostrado específicamente, que el ADV o el ECV tengan un efecto similar.

En caso de enfermedad hepática descompensada se tiene que iniciar tratamiento independientemente de los niveles de DNA-VHB y de transaminasas. En esta situación el IFN está contraindicado.

La elección del tratamiento farmacológico adecuado se plantea siguiendo objetivos de eficacia y seguridad. Como ya se ha comentado, existen actualmente cinco medicamentos comercializados para el tratamiento de la hepatitis B crónica, todos clasificados de diagnóstico hospitalario y/o uso hospitalario.

El IFN presenta una duración limitada del tratamiento, una buena respuesta terapéutica y ausencia de resistencias. No obstante esto, tiene un coste elevado, numerosos efectos secundarios, baja respuesta vírica sostenida y está contraindicado en la enfermedad hepática descompensada. La LMV tiene un excelente nivel de tolerancia y esta indicado en la enfermedad hepática descompensada, pero consigue una baja respuesta sostenida y presenta una duración de tratamiento indeterminada. Su uso prolongado conlleva la aparición de resistencias y la pérdida de los efectos beneficiosos conseguidos anteriormente. Aunque es menos potente que la LMV, el ADV es eficaz y bien tolerado, y su riesgo

de resistencia es claramente inferior al de la LMV, aunque la duración del tratamiento también es indeterminada. Por otro lado, el ADV es activo frente colonias resistentes a la LMV. La aparición reciente del ECV puede llevar a cambios en un futuro próximo, ya que es un supresor de la replicación del virus B más potente que la LMV o el ADV, y tiene una baja tasa de resistencia.

Finalmente, hay que considerar la opinión del paciente a la hora de decidir qué tipo de tratamiento se le ha de administrar. Para asegurar un mejor cumplimiento terapéutico, se le han de explicar las ventajas e inconvenientes sobre la aparición de efectos secundarios y sobre la duración limitada o indefinida del tratamiento.

En la tabla 4 se muestran las características principales de los tratamientos contra la hepatitis B crónica, incluyendo el coste. Como se ha comentado anteriormente, cada tratamiento tiene sus ventajas e inconvenientes y la experiencia del médico prescriptor es imprescindible a la hora de seleccionar el tratamiento más adecuado para cada paciente.

Conclusiones

El objetivo principal del tratamiento farmacológico de la hepatitis B es evitar las complicaciones hepáticas que se derivan de la enfermedad como, por ejemplo, la cirrosis y el carcinoma hepatocelular.

La respuesta al tratamiento, debido a que la erradicación completa y permanente del virus se consigue en un porcentaje muy bajo, se valora en función de la respuesta vírica (seroconversión, disminución del DNA-VHB), de la respuesta bioquímica (normalización de las transaminasas) y de la respuesta histológica (mejoría de la inflamación y la fibrosis).

Los fármacos antivirales disponibles actualmente para el tratamiento de la hepatitis B HBeAg^{+/+} son el IFN α , el PEG-IFN α -2a, la LMV, el ADV y el ECV. La elección de un fármaco u otro depende, fundamentalmente, de las características clínicas del paciente.

El tratamiento de la hepatitis B crónica continúa siendo un asunto no resuelto a pesar de las nuevas aportaciones terapéuticas. En los próximos años aparecerán nuevos antivirales que, junto con los ya existentes y según la combinación que se haga, pueden aportar mejoras en la eficacia y reducir los porcentajes de aparición de resistencias.

Bibliografia

- 1 Buster EHCJ, Janssen HLA. Antiviral treatment for chronic hepatitis B virus infection-immune modulation or viral suppression? *The Journal of Medicine* 2006; 64: 175-185.
- 2 Sola R, Cruz de Castro E, Hombrados M, Planas R, Coll S, Jardi R, Sunyer J, Covas MI, Marrugat J. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C viruses in different countries of Catalonia, Spain: cross-sectional study. *Medicina Clínica* 2002; 119: 90-95.
- 3 Sánchez-Tapias JM. Natural history of chronic hepatitis B. En Arroyo V, Navasa M, Forn X, Bataller R, Sánchez-Fueyo A, Rodés J, eds. Update in treatment of liver disease. Barcelona: Ars Medica, 2005; 217-226.
- 4 Manno M, Cammà C, Schepis F, Bassi F, Gelmini R, Giannini F, Miselli F, Grotola A, Ferretti I, Vecchi C, De Palma M, Villa E. Natural history of chronic HBV carriers from Northern Italy: morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology* 2004; 127: 756-763.
- 5 Van Zonneveld M, Honkoop P, Hansen BE, Niesters HG, Murad SD, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Long-term follow-up of alpha-interferon treatment of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2004; 39: 804-810.
- 6 Planas R, Solà R. Hepatitis B. Manual para atención primaria. Barcelona : Mayo, 2006.
- 7 Instrucció 1/2006. Criterios de indicación del tratamiento de las hepatitis víricas. Dirección General de Recursos Sanitarios. Departamento de Salud. Generalitat de Catalunya. 2006.
- 8 PegasysTM (Peginterferon alfa 2a). Product Information. Published 10/10/2006 Hoffmann-LaRoche Inc. 340 Kingsland St. Nutley, New Jersey 07110-1199 EEUU. <http://www.emea.eu.int/hums/epar/m-repar.htm> 14/12/2006
- 9 Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, Gane E, Fried MW, Chow WC, Paik SW, Chang WY, Berg T, Flisiak R, McCloud P, Pluck N. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2682-2695.
- 10 ZeffixTM (Lamivudine). Product Information. Published 24/08/06 Glaxo Group Ltd. Greenford Road. Greenford. Iddelx UB6 0NN. Regne Unit. <http://www.emea.eu.int/hums/epar/s-zepar.htm> 14/12/2006
- 11 Chang TT, Lai CL, Chien RN, Guan R, Lim SG, Lee CM, Ng KY, Nicholls DJ, Dent JC, Leung NW. Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterology Hepatol* 2004; 19: 1276-1282.
- 12 Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papaioannou C. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 32: 847-851.
- 13 Santantonio T, Mazzola M, Iacovazzi T, Miglietta A, Guastadisegni A, Pastore G. Long-term follow-up of patients with anti HBe/HBV DNA-positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. *J Hepatol* 2000; 32: 300-306.
- 14 Gaia S, Marzano A, Smedile A, Barbon V, Abate ML, Olivero A, Lagget M, Paganin S, Fadda M, Niro G, Rizzetto M. Four years of treatment with lamivudine: clinical and virological evaluations in HBe antigen-negative chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 281-287.
- 15 HepseraTM (Adefovir dipivoxil). Product Information. (Rev. 6) - Published 24/10/06 Gilead Sciences Inc. Foster City, CA 94404 EEUU. <http://www.emea.eu.int/hums/epar/g-lepar.htm> 14/12/2006
- 16 Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Sievert W, Tong M, Xiong S. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil (ADV) 10mg in HBeAg+ chronic hepatitis B patients: increasing serologic, virologic, and biochemical response over time. 55th AASLD meeting 2004, Abstract 1135.
- 17 Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Goodman Z, Ma J, Asterburn S, Xiong S, Currie G, Brosgart CL, AdefovirDipivoxil 438 Study Group. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2673-2681.
- 18 BaracludeTM (Entecavir). Product Information. Bristol Myers Squibb Company. Princeton, NJ. 08543 EEUU.
- 19 Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano I, Chao YC, Lok AS, Han KH, Goodman Z, Zhu J, Cross A, DeHertogh D, Wilber R, Colonna R, Apelian D; BeHold A1463022 Study Group. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1001-1010.
- 20 Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, DeHertogh D, Wiber R, Zink RC, Cross A, Colonna R, Fernandes L; BeHold A1463022 Study Group. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1011-1020.
- 21 Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, Walsh AW, Weinheimer SP, Discotto L, Plym M, Pokornowski K, Yu CF, Angus P, Ayres A, Bartholomeusz A, Sievert W, Thompson G, Warner N, Locarnini S, Colonna RJ. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3498-3507.
- 22 Colonna RJ, Rose RE, Levine S. Entecavir two year resistance update: no resistance observed in nucleoside naive patients and low frequency resistance emergence in lamivudine refractory patients. *Hepatology* 2005; 42: 573A.
- 23 De Franchis R, Hadengue A, Lau GKK, Lavanchy D, Lok AS, McIntyre N, Mele A, Paumgartner G, Rodes J, Rosenberg W, Valla D. EASL jury. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September 2002 Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version). *J Hepatol* 2003; 39 Supl 1: S3-25.
- 24 Liaw YF, Leung N, Guan R, Lau GKK, Merican I. Asian-Pacific Consensus Working Parties on hepatitis B. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: an update. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 239-249.
- 25 Lok ASF, McMahon BJ. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology* 2004; 39: 857-861.
- 26 Cooksley G, Manns M, Lau GKK, Liaw YF, Marcellin P, Chow WC Effect of genotype and other baseline factors on response to Peginterferon a-2a (40 kDa) (Pegasys[®]) in HBeAg-positive chronic hepatitis B: results from a large, randomised study. *J Hepatol* 2005; 42 Supl 2: 30-31.
- 27 Documento de Consenso de la Asociación Española para el Estudio del Hígado sobre el tratamiento de las infecciones por los virus de la hepatitis B y C. Bruguera et al, *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29 Supl 2:216-230.
- 28 Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, Tanwandee T, Tao QM, Shue K, Keene ON, Dixon JS, Gray DF, Sabaat J; Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521-1531.

Fecha de redacció: **Diciembre 2006**

En el próximo número: **¿Que apotan a la terapeutica las nuevas formas farmaceuticas?**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Director: Rafael Manzanera i López. **Subdirector:** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^ª José Gaspar, Pilar López, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrideojos, M^ª Antònia Mangues, Eduard Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Emília Sánchez, Joan Serra.

Avaluació fàrmaco-econòmica: Lourdes Girona i Brumós

Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent

Composició i impressió: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/spbit.htm>