

Tratamiento de la hepatitis B: nuevas drogas y oportunidades

Treatment of the hepatitis B: new drugs and opportunities

Dr. Alfredo Arredondo Bruce ^I; Dra. Jacqueline Amores Carraté ^{II}; Dr. Gustavo Guerrero Jiménez ^{III}

^I Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Docente "Amalia Simoni". Camagüey, Cuba. *alfredoab@finlay.cmw.sld.cu*

^{II} Especialista de I Grado en Anatomía Patológica. Profesor Instructor. Hospital Provincial "Manuel Ascunce Domenech". Camagüey, Cuba.

^{III} Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesor Instructor. Hospital Provincial Docente "Amalia Simoni".

RESUMEN

Las nuevas opciones terapéuticas de la infección por virus de la hepatitis B, (VHB), han mejorado sustancialmente en los últimos años. El interferón recombinante alfa ha sido usado en las últimas dos décadas como el tratamiento de opción, pero desde la década de los noventa se han introducido nuevas drogas que inhiben la replicación del VHB. Los protocolos de tratamiento para diferentes tipos de pacientes, como son hepatitis B y antígeno e positivo (HBeAg +) o negativo (HBeAg-), pacientes con cirrosis hepática, e individuos infestados después del transplante están actualmente en pleno desarrollo. Sin embargo, estamos enfrentando el creciente reto de tomar decisiones terapéuticas cada vez más complejas: ¿Cuál es la mejor droga para cada paciente? ¿Cuándo debemos comenzar la terapia? ¿Usamos una terapia combinada y, si es así, qué drogas escogeremos? ¿Qué tiempo debemos tratar a los pacientes con hepatitis B? ¿Existe algún índice que nos ayude en la práctica clínica? Esta revisión presenta el resultado de algunos estudios que quizás nos puedan ayudar a responder estas preguntas.

Palabras clave: Interferón, replicación del VHB, decisiones terapéuticas.

ABSTRACT

Therapeutic options for hepatitis B virus (HBV) infection have significantly improved in recent years. Although recombinant interferon alfa has been used for chronic hepatitis B for almost 2 decades, several drugs directly inhibiting HBV replication have been introduced since the late 1990s. Treatment guidelines for different cohorts of patients, such as hepatitis B e antigen (HBeAg) positive and -negative patients, patients with liver cirrhosis, and HBV-infected individuals post liver transplantation, have been developed. However, we face the growing challenge of treatment decisions becoming more complex. In this context, the following questions come to the fore: What is the best drug for which patient? When should we start therapy? Should we use combination therapy, and if so, which agents should be combined? How long should we treat patients with chronic hepatitis B? Are there predictors of response that could help us in clinical practice? This report briefly reviews some of the studies that may help address some of these questions.

Key words: Interferon, HBV replication, treatment decisions

INTRODUCCIÓN

El manejo de la hepatitis B crónica está en rápida evolución, representado esto por una plétora de opciones terapéuticas, incluyendo las seis drogas aprobadas por la FDA (Food and Drug Administration)¹ interferón alfa- 2b Standard, lamivudina, adefovir, interferón alfa- 2a pegilado, entecavir y telviduvina. Sin embargo los debates clínicos continúan en relación a quién, cuándo, cómo y por qué tiempo será el tratamiento, Las guías publicadas y basadas en la evidencia muestran que la mayoría de las investigaciones sólo enrolan pacientes apropiados para recibir el tratamiento (aquellos con aminotransferasas elevadas, y VHB DNA elevado o aquellos que muestran una enfermedad significativa en la biopsia).^{2, 3} Esto por supuesto limita la evidencia a una población muy específica. Actualmente el objetivo es iniciar la terapia en el tiempo cuando el radio riesgo/beneficio este a favor de la terapia, tratando de comenzar el tratamiento lo mas precoz posible, siendo sobrepesada esta decisión contra costo, aceptación, y el riesgo potencial de desarrollar resistencia.⁴⁻⁶

DESARROLLO

Adefovir Dipivoxil

La Lamivudina suprime con probada eficacia el VHB DNA, sin embargo la resistencia viral aparece en un 15% al 20% de los pacientes por año.^{7, 8} El análogo de los nucleótidos Adefovir Dipivoxil ha demostrado su eficacia en los pacientes resistentes a la lamivudina⁹ y presentado un menor número de fallos terapéuticos.

Los resultados de varios estudios no muestran la aparición de resistencia debido a mutaciones del gen VHB DNA de la polimerasa después de 48 semanas de tratamiento^{10,11} sin embargo si se han reportado casos de resistencia,¹² apareciendo así la duda sobre la resistencia al Adefovir en el tratamiento.

Hadziyannis y colaboradores¹³ reportaron los resultados de tratamiento de pacientes con hepatitis B, HBeAg negativos después de 5 años con tratamiento con Adefovir, reportando un incremento de la fibrosis, y una resistencia acumulativa del 29%, con una pobre respuesta primaria al análogo en un grupo de casos. (Supresión temprana del VHB DNA),¹⁴ Lee y colaboradores¹⁵ examinaron los efectos de ciertas mutaciones del gen de la polimerasa del VHB DNA, en relación a la eficacia antiviral de los pacientes con Adefovir, encontrando que la variante L80V/I, que es variante de la polimerasa del VHB puede estar asociada con una pobre respuesta antiviral al Adefovir.

Tenofovir

Tenofovir muestra actividad contra el VHB, puede representar una alternativa terapéutica si este pudiese administrarse a altas dosis y sin efectos asociados a toxicidad renal. En un estudio de Van Bommel y colaboradores¹⁶ en Alemania reportan menor eficacia a largo plazo del Adefovir contra Tenofovir en pacientes VHB positivos. Los pacientes fueron seguidos por casi tres años, donde aproximadamente dos tercios estaban coinfectados con VIH, después de 18 meses los pacientes tratados con Tenofovir presentaban niveles de VHB DNA debajo de los niveles de detección de la RCP (reacción en cadena de la polimerasa, 400 copias /mL). Además no se reportó resistencia al Tenofovir en los pacientes tratados durante el seguimiento y cuatro pacientes negativizaron el HBsAg. Los pacientes tratados con Adefovir mostraron una significativa variación individual en la

respuesta terapéutica, mostrando a los 18 meses una menor supresión del VHB DNA. Por lo que debemos esperar investigaciones fase tres que comparen ambos tratamientos en pacientes con hepatitis B crónica, aunque actualmente el Tenofovir sólo está aprobado para el tratamiento del VIH.

Entecavir

El análogo de los nucleótidos Entecavir fue aprobado en el año 2005 por la FDA (Food and Drug Administration) para el tratamiento de la hepatitis B. Investigaciones de fase tres comparando Entecavir con Lamivudina han sido publicadas en años recientes¹⁷ no habiéndose detectado evidencias fenotípicas de resistencia al entecavir durante tratamientos de 48 semanas. Gish y colaboradores¹⁸ reportaron los resultados del tratamiento con Entecavir durante 96 semanas, en pacientes HBeAg positivos con 0.5 mg de Entecavir o Lamivudina 100mg diarios, el 82% de los tratados con Entecavir (61/74) negativizaron el HBeAg, y llevaron el VHB DNA a niveles indetectables, a las 24 semanas de tratamiento, 15% que continuaron el tratamiento negativizaron el HBeAg a los 2 años, no habiéndose notado emergencia de resistencia al Entecavir, aun después de 2 años de tratamiento.¹⁹ El Entecavir fue encontrado superior a la Lamivudina en la supresión del VHB DNA y mantenimiento de esta respuesta durante dos años.

Telbivudina

Lai y col²⁰ presentaron una investigación fase tres con telbivudina del internacional multicéntrico GLOBE. En el mismo había 1367 pacientes (n=921) HBeAg positivos y HBeAg negativos(n=446) con hepatitis B crónica, a los que se les administró telbivudina v/s lamivudine. Se encontró que la telbivudina fue más efectiva que la lamivudina en la obtención de resultados virológicos. La supresión del VHB DNA se logró después de las 52 semanas en 60% y 88%. De los HBeAg positivos y HBeAg negativos tratados con telbivudina respectivamente, en la semana 76 la supresión del HBeAg se obtuvo en 39% vs 28%. En los pacientes tratados con lamivudina, la resistencia al tratamiento se obtuvo en un 3%, aunque mucho menos que en los pacientes tratados con lamivudina. Sorpresivamente en este estudio la resistencia a la lamivudina fue sólo del 8%. En otra presentación, Lai y col²¹ muestran que los casos con altas cifras de VHB DNA respondieron tempranamente a las semanas 12 y 24, contra lo esperado a la semana 52, por lo que si no se alcanzan respuestas tempranas se deben continuar terapias más prolongadas.

Pradefovir and Clevudine

Existen otras drogas actualmente en fase 1 y 2 de investigación para el tratamiento de la hepatitis B crónica, en la fase 2 el pradefovir, fue presentado en el 2005,²² el cual es metabolizado por el citocromo P 4503A4 del PMEA, pudiendo alcanzar niveles 14 veces superiores a los alcanzados por el Adefovir. Participaron en esta investigación 21 diferentes países de Asia y después de 24 semanas encontraron una reducción del VHB DNA de 5.02 log con 30mg de Pradefovir vs 3.66log con el Adefovir. Este nuevo compuesto se encuentra en una fase 3 de investigación, al igual que la Primidina análogo del Clevudine los que han mostrado resultados alentadores en investigaciones anteriores^{23, 24} en pacientes HBeAg negativos y positivos con una respuesta sostenible después de suspender el tratamiento.

Respuesta al interferón Alfa pegilado

Durante los años 2006 y 2007 se han presentado varios análisis del uso del interferón alfa pegilado, de ellos el más interesante por Frief y col²⁵ con la intención de cuantificar el HBeAg como pronóstico de la respuesta de los pacientes al interferón alfa pegilado como monoterapia. Se encontró que los clínicos en el futuro podrán predecir la suspensión del tratamiento en casos con HBeAg positivo a los que no presenten una disminución de los niveles del HBeAg, observando un pronóstico negativo en 96% de aquellos pacientes con HBeAg más de 100 IU/mL en la semana 24.²⁶

Objetivos del tratamiento

La negativización del HBsAg es el objetivo final de toda estrategia antiviral, sin embargo, esto no elimina totalmente el riesgo de desarrollar complicaciones hepáticas. En un estudio retrospectivo realizado por Retana y col²⁶ siguieron 1398 pacientes que habían negativizado el HBsAg. Se encontró que el riesgo de complicaciones hepáticas (incluyendo el cáncer de hígado) no disminuyó significativamente en aquellos casos con cirrosis o coinfección viral, enfatizando en este estudio el comienzo del tratamiento antes del desarrollo de fibrosis.

CONCLUSIONES

En la actualidad se cuenta con varios tratamientos efectivos y seguros para la hepatitis B crónica, las buenas noticias es que si una droga no es efectiva existen otras opciones de tratamientos alternativos, la resistencia no es ya un problema insalvable, el reto es ahora lo complicado de la decisión y mantenernos actualizado de las nuevas guías que aparecen cada día, mirando en el futuro nuevas estrategias terapéuticas incluyendo las vacunas terapéuticas.^{27, 28}

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007; 45:507-539.
2. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SB. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol*. In preparation.
3. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002: Geneva, Switzerland. Consensus statement (short version). *J Hepatol*. 2003; 38:533-540.
4. Brian J. McMahon. Natural History of Chronic Hepatitis B – Clinical Implications. *Medscape J Med*. 2008; 10(4): 91. Published online 2008 April 16. PMID: PMC2390714
5. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology*. 2004; 39:857-861.
6. Manns MP, Caselmann WH, Wiedmann KH, Standard treatment of chronic hepatitis B. *Gastroenterol*. 2004; 42:687-691.
7. Yuen MF, Fong DYT, Wong DK, Yuen JCH, Fung J, Lai CL. Hepatitis B virus DNA levels at week 4 of lamivudine treatment predict the 5-year ideal response. *Hepatology*. 2007; 46:1695-1703.
8. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4:936-962.

9. Peters MG, Hann HH, Martin P, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2004; 126:91-101.
10. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2003;348:800-807.
11. Marcellin P, Chang TT, Lim SG. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2003; 348:808-816.
12. Larrat S, Hilleret MN, Germe R. Sustained virological and biochemical responses to lamivudine and adefovir dipivoxil combination in a chronic hepatitis B infection despite mutations conferring resistance to both drugs. *Comp Hepatol*. 2008; 7: 3. Published online 2008 March 12. doi: 10.1186/1476-5926-7-3. PMID: PMC2322943
13. Hadziyannis S, Tassopoulos NC, Chang TT. Long-term adefovir dipivoxil treatment induces regression of liver fibrosis in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: Results after 5 years of therapy. *Hepatology*. 2005; 42:754A.
14. Van Bommel F, Wunsche T, Mauss S. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2004; 40:1421-1425.
15. Lee YS, Chung Y, Ryu S. Hepatitis B virus with rtL80V/I mutation associates with poor response to adefovir dipivoxil therapy. *Hepatology*. 2005; 574A.
16. Van Bommel F, Mauss S, Zollner B. Long-term effect of tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infections in comparison to adefovir. *Hepatology*. 2005; 42:269A.
17. Gish RG, Lok AS, Chang TT. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2007; 133:1437-1444.

18. Gish RG, Chang TT, de Man RA. Entecavir results in substantial virologic and biochemical improvement and HBeAg seroconversion through 96 weeks of treatment in HBeAg(+) chronic hepatitis B patients (Study ETV-022). *Hepatology*. 2005; 42:267A.
19. Colonno RJ, Rose R, Levine S. Entecavir two year resistance update: No resistance observed in nucleoside naïve patients and low frequency resistance emergence in lamivudine refractory patients. *Hepatology*. 2005; 42:573A.
20. Lai CL, Gane E, Liaw YF. Telbivudine (LdT) vs lamivudine for chronic hepatitis B: First-year results from the International Phase III GLOBE Trial. *Hepatology*. 2005; 42:748A.
21. Lai CL, Gane E, Liaw YF. Maximal early HBV suppression is predictive of optimal virologic and clinical efficacy in nucleoside-treated hepatitis B patients: Scientific observations from a large multinational trial (the GLOBE Study). *Hepatology*. 2005; 42:232A.
22. Lim SG, Lee KS, Chuang WL. Safety, tolerability, antiviral activity, and pharmacokinetics of pradefovir mesylate in patients with chronic hepatitis B virus infection: 24-week interim analysis of a phase 2 study. *Hepatology*. 2005; 42: 751A.
23. Yoo BC, Kim JH, Lee KS. A 24-week clevudine monotherapy produced profound on-treatment viral suppression as well as sustained viral suppression and normalization of aminotransferase levels for 24 weeks off-treatment in HBeAg(+) chronic hepatitis B patients. *Hepatology*. 2005; 42:270A.
24. Yoo BC, Kim JH, Lee KS. Clevudine is highly efficacious in HBeAg(-) chronic hepatitis B patients with a sustained antiviral effect after cessation of therapy. *Hepatology*. 2005; 42:268A..
25. Fried MW, Liaw YF, Luo KX. Role of baseline and on-treatment quantitative HBeAg in predicting response to peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS®) monotherapy in a large, multinational trial of patients with chronic hepatitis

B. Hepatology. 2005; 42:268A.

26. Retana AK, Rajendra A, Wong JB. Prognosis following hepatitis B surface antigen seroclearance: a systematic review of 9 cohort studies and 1398 patients. Gastroenterology. 2007; A-729.
27. Halota W, Delic D, Nesic Z. A novel PrimeBoost immunotherapy induces high levels of HBeAg loss after 14 weeks in patients with HBeAg+ chronic hepatitis B: A phase IIa clinical trial. Hepatology. 2005; 42:269A.
28. Erik Depla, Annegret Van der Aa, Brian D. Livingston. Rational Design of a Multiepitope Vaccine Encoding T-Lymphocyte Epitopes for Treatment of Chronic Hepatitis B Virus Infections. J Virol. 2008 January; 82(1): 435–450.

Recibido: 19 de Septiembre de 2008.

Aceptado: 21 de Noviembre de 2008.

Dr. Alfredo Arredondo Bruce: alfredoab@finlay.cmw.sld.cu