



# Tratamiento farmacológico de la hepatitis B

R. Morillo Verdugo<sup>a</sup>, A. Madrazo Berenguer<sup>b</sup>, M.V. Gil Navarro<sup>c</sup> y E. Suárez García<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Gestión Clínica de Farmacia. Hospital Universitario de Valme. Sevilla. España.

<sup>b</sup>Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas. Hospital Universitario de Valme. Sevilla. España.

<sup>c</sup>Unidad de Gestión Clínica de Farmacia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

## Resumen

**Objetivo:** Definir el papel de los fármacos disponibles para el tratamiento de la hepatitis B y analizar las actuales guías de tratamiento de las principales sociedades científicas relacionadas.

**Método:** Se realizaron sendas búsquedas bibliográficas en las bases de datos PubMed y EMBASE con el término *hepatitis B*, limitado a *drug therapy* y *clinical trial*, *metaanálisis* o *guidelines*, en el período 1991-2007.

**Resultados:** Actualmente son 6 los fármacos disponibles: interferón alfa (convencional o pegilado), lamivudina, adefovir, entecavir y telbivudina.

En la práctica habitual, el interferón pegilado ha desplazado casi completamente al convencional. Los pacientes con antígeno E del virus de la hepatitis B (VHB) positivo (HBeAg+) con concentraciones elevadas de alanotransferasa (ALT), cifras bajas de ADN-VHB y genotipos A y B son los que mejor responden al interferón.

Lamivudina consigue una supresión viral más rápida y potente que adefovir; su principal problema es la resistencia que genera. Probablemente, su papel disminuirá con la incorporación de entecavir y telbivudina, asociados con menores resistencias. Adefovir es útil en los pacientes descompensados y/o resistentes a lamivudina.

Debido a las tasas de respuestas obtenidas, entecavir podría ser el fármaco de elección en pacientes HBeAg+, fundamentalmente en los que tienen cargas virales más altas. En HBeAg-, cualquier fármaco podría ser utilizado como primera opción.

Las guías difieren, principalmente, en la definición de la enfermedad y los marcadores séricos que indican replicación activa: cargas virales y positividad del HBeAg.

**Conclusiones:** Todos los fármacos son capaces de alcanzar los objetivos bioquímicos, virales e histológicos a corto plazo. No hay unanimidad acerca de qué pacientes tratar, con qué fármacos, durante cuánto tiempo y cuáles son los objetivos perseguidos.

**Palabras clave:** Hepatitis B. Interferón alfa 2b. Interferón pegilado alfa 2a. Lamivudina. Adefovir. Entecavir. Telbivudina. Guías de práctica clínica.

**Correspondencia:** Ramón Morillo Verdugo.  
Plaza Miguel Delibes, 8. Urbanización Cerro de los Ingleses.  
41704 Dos Hermanas. Sevilla. España.  
Correo electrónico: rmorillov26@yahoo.es

**Recibido:** 12-12-07 **Aceptado:** 16-06-08

## Drugs treatment of hepatitis B

**Objective:** To define the role of those drugs available for hepatitis B treatment and analyse current treatment guides prepared by the leading scientific societies in the field.

**Methods:** Bibliographic searches were carried out in the databases PubMed and EMBASE, using the search word «hepatitis B», limited by «drug therapy» plus «clinical trial», «meta-analysis» or «guidelines», within the period 1991-2007.

**Results:** Six drugs are currently available: interferon alpha (conventional or pegylated), lamivudine, adefovir, entecavir and telbivudine. In normal practice, pegylated interferon has almost completely displaced the conventional variety. HBeAg+ patients with high ALT levels, low HBV DNA counts and genotypes A and B show the best response to interferon.

Lamivudine achieves faster and more potent viral suppression than adefovir; its principal drawback is the resistance that some patients develop. Its role will probably decrease as entecavir and telbivudine become more widespread, as they are associated with less resistance. Adefovir is useful in decompensated patients and/or those resistant to lamivudine.

Because of the response rates it obtains, entecavir could be the drug of choice for HBeAg+ patients, particularly those with higher viral loads. For HBeAg- cases, any drug can be used as a first-choice drug. The main difference between the treatment guides lies in the way they define the illness and the serum markers that indicate active replication: viral loads and HBeAG positivity.

**Conclusions:** All of the drugs are capable of accomplishing short-term biochemical, viral and histological objectives. There is no unanimous opinion on which patients should be treated with which drugs, during what length of time, and what objectives are to be reached.

**Key words:** Hepatitis B. Interferon alpha 2b. Pegylated interferon alpha 2a. Lamivudine. Adefovir. Entecavir. Telbivudine. Clinical practice guides.

## INTRODUCCIÓN

Actualmente, la infección por virus de la hepatitis B (VHB) sigue siendo un grave problema de salud pública mundial, pese a los últimos avances en el tratamiento y la prevención de esta enfermedad. En la actualidad, hay más de 2.000 millones de personas que han sido infectadas por el VHB y, entre ellos, casi una cuarta parte presenta enfermedad crónica. Igualmente se estima que medio millón de personas mueren al año debido a las complicaciones generadas por VHB, fundamentalmente, hepatocarcinoma y cirrosis hepática<sup>1</sup>.

La distribución del VHB es universal, pero varía geográficamente según su prevalencia y mecanismo de transmisión. En África y Asia, la prevalencia es del 8% y su transmisión es, fundamentalmente, perinatal u horizontal en la infancia. En Europa, Norteamérica y Australia, la prevalencia es inferior al 1% y las vías más frecuentes son la sexual y el uso de drogas por vía parenteral. En la zona mediterránea, la prevalencia es de aproximadamente el 1-8%. En España, casi la mitad de los infectados contrae la enfermedad en la adolescencia o la edad adulta, principalmente por vía parenteral, seguido de la transmisión sexual y la infección a causa de la profesión sanitaria<sup>2,3</sup>.

Dentro de su curso dinámico, la infección puede presentarse de diversas formas, por lo que es fundamental su clasificación a la hora de realizar el abordaje terapéutico. Suele hacerse referencia a una clínica en fases. En primer lugar se encuentra la fase de inmunotolerancia, caracterizada por concentraciones séricas altas de ADN-VHB ( $\geq 100.000$  copias/ml), antígeno E del VHB positivo (HBeAg+), valores prácticamente normales de transaminasas, sobre todo alaninotransferasa (ALT), y una mínima actividad histológica hepática. Esta fase suele durar más en neonatos o niños. Por contra, es corta en adolescentes y adultos. A continuación tiene lugar la fase de inactividad, denominada así por los intentos del sistema inmunológico de controlar la infección en los hepatocitos. Se caracteriza por elevación de las transaminasas y la actividad histológica, y por un descenso del ADN-VHB. En esta fase puede producirse la seroconversión del HBeAg en antiHBe, momento crítico en la historia natural del VHB. Tras la seroconversión, la ALT se normaliza, la inflamación hepática remite y el ADN-VHB es  $\leq 100.000$  cop/ml, hablándose de portador inactivo. Un porcentaje de estos pacientes desarrolla mutaciones en la región del *core* o el promotor del *core* del VHB y provoca una elevación del ADN-VHB, el anti-HBeAg progresa a HBeAg+, refiriéndose entonces a la fase de reactivación que cursa con una afectación necroinflamatoria<sup>4</sup>.

Se sabe que hay numerosos y variados factores que intervienen en la progresión de la enfermedad. Por un lado se encuentran los sociales, demográficos y ambientales: edad, sexo, momento de la infección, zona geográfica e ingesta de alcohol, y por otro, los virales: genotipo, presencia de mutaciones en las regiones *core* y *pre-core*, carga viral, coinfección con otros virus y positividad o no del HBeAg del virus<sup>5-8</sup>.

Aunque en los últimos tiempos, con los avances en el tratamiento, se ha logrado que la infección crónica por VHB sea una

enfermedad prevenible y tratable, lo que ha provocado un renovado interés por esta enfermedad, el porcentaje de pacientes que alcanza los objetivos terapéuticos sigue siendo bajo<sup>9-12</sup>. En la actualidad, a pesar de las opciones terapéuticas disponibles, la efectividad que se consigue sigue siendo limitada y el riesgo de presentar efectos adversos es alto. Sigue habiendo cuestiones por resolver, como cuándo y con qué tratar a los pacientes, pero las distintas guías de tratamiento de las sociedades científicas implicadas en el tema no han logrado ponerse de acuerdo; además, varios autores se han lanzado a proponer diferentes algoritmos de tratamiento.

El objetivo de la presente revisión es aclarar y discutir ambos temas; para ello se determinan los objetivos en esta enfermedad y el papel de las opciones terapéuticas disponibles en nuestro país, y se establecen los puntos más controvertidos entre las guías de práctica clínica más relevantes disponibles en la actualidad.

## MÉTODO

Se realizaron sendas búsquedas bibliográficas en las bases de datos biomédicas PubMed y EMBASE con los términos *hepatitis B*, limitado a *drug therapy* y *clinical trial*, *metaanálisis*, *revisiones* o *guidelines*, entre 1991 y 2007. De los 763 artículos recogidos, se seleccionaron únicamente los ensayos clínicos en fases II y III publicados en revistas de alto impacto, metaanálisis que estudiaban el tratamiento farmacológico de la hepatitis B, así como las últimas guías de práctica clínica de las sociedades más relevantes en este ámbito: American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), European Association for the Study of the Liver (EASL), Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) y la Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL), y otros algoritmos de tratamiento. Asimismo, se recogieron para su análisis algunos artículos de revisión adicionales considerados de interés para responder a cuestiones no dilucidadas en los ensayos clínicos previamente seleccionados. Se excluyeron todas las publicaciones que hacían referencia exclusiva a vacunación o trasplante. Igualmente, se revisaron los *abstracts* de los congresos de la AASLD y EASL, desde 2004 hasta 2007. Sólo se incluyeron publicaciones escritas en inglés o castellano.

## RESULTADOS

### Objetivos del tratamiento y control de la respuesta

Dadas las características de la infección, el objetivo del tratamiento puede subdividirse en varias metas que es preciso alcanzar en distintos plazos<sup>13</sup>. En primera instancia, el objetivo debe ser la inhibición de la replicación viral activa, ya que ésta es indispensable para que se produzca enfermedad. A continuación

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2500480>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2500480>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)