

TERAPIA DE LA HEPATITIS B

**DR. GUILLERMO VALLADARES
ALVAREZ**

**Presidente de la Asociación Peruana
para el Estudio del Hígado**

**Unidad de Hígado del Policlínico
Peruano-Japonés**



¿ Cuáles son los objetivos realistas de la terapia prolongada de HBC?

Supresión viral a largo plazo

- Reducir la progresión de la enfermedad
- Reversión de los daños hepáticos incluido fibrosis y cirrosis
- Mejorar la calidad de vida
- Respuesta duradera después de la discontinuación de la terapia

Lok A .AASLD 2006

FACTORES NEGATIVOS DE LA RESPUESTA ANTIVIRAL

- Alta replicación viral
- Bajo nivel de transaminasas
- Menor actividad histológica
- Edad mayor
- Sexo masculino
- Genotipo viral
- Inmunodeficiencia
- Larga duración de la infección
- Mutantes



Fases de la Infección crónica VHB: *Candidatos para la terapia*

- **FASE DE INMUNOTOLERANCIA**
 - AgHBe(+), ADN-VHB alta(> 20,000 UI/mL), TGP: Normal
- **DEPURACION INMUNOLOGICA / HEP CR. AgHBe (+)**
 - ADN-VHB(> 20,000 UI/mL),TGP: elevada o fluctuante;inflamacion activa en la Biopsia
- **FASE NO REPLICATIVA (PORTADOR INACTIVO)**
 - AgHBe(-),ADN (< 2,000 UI/mL),TGP:Normal
 - AgHBs puede ser más tarde indetectable
- **REACTIVACION/ HEP CR. AgHBe (-)**
 - ADN (> 2,000 UI/mL) y TGP alta o fluctuante,inflamación activa en la biopsia

Yim HJ,Lok ASF. Hepatology.2006



Tratamiento de la Hepatitis B:

Cuándo empezar la terapia?

- ADN elevado { $> 20,000$ UI/mL para AgHBe (+) } y $>2,000$ UI/mL para AgHBe(-) más TGP elevada y/o enfermedad significativa en la biopsia

Objetivos del Tratamiento en la infección VHB crónica (AgHBe+)

La erradicación viral es un objetivo poco realista en el Tx de la infección crónica VHB. El objetivo fundamental del tratamiento es más bien reducir la carga viral a un nivel que produzca un mínimo o ningún daño hepático y en forma permanente

- **Reducción del ADN viral (a niveles mínimos o indetectables)**
- Caída de las transaminasas a niveles normales(< 30UI en hombres y < 19 en mujeres)
- Desaparición del AgHBe
- Conversion a Anti-HBe
- Mejoría histológica
- Desaparición del AgHBs(?)

EASL Jury.J Hepatol 2003

Liaw L.Liver international 2005



Objetivos del tratamiento en la infección VHB crónica (AgHBe-)

- **Reducción del ADN viral** (a niveles mínimos o indetectables)
- Caída de transaminasas a niveles normales
- Mejoría histológica



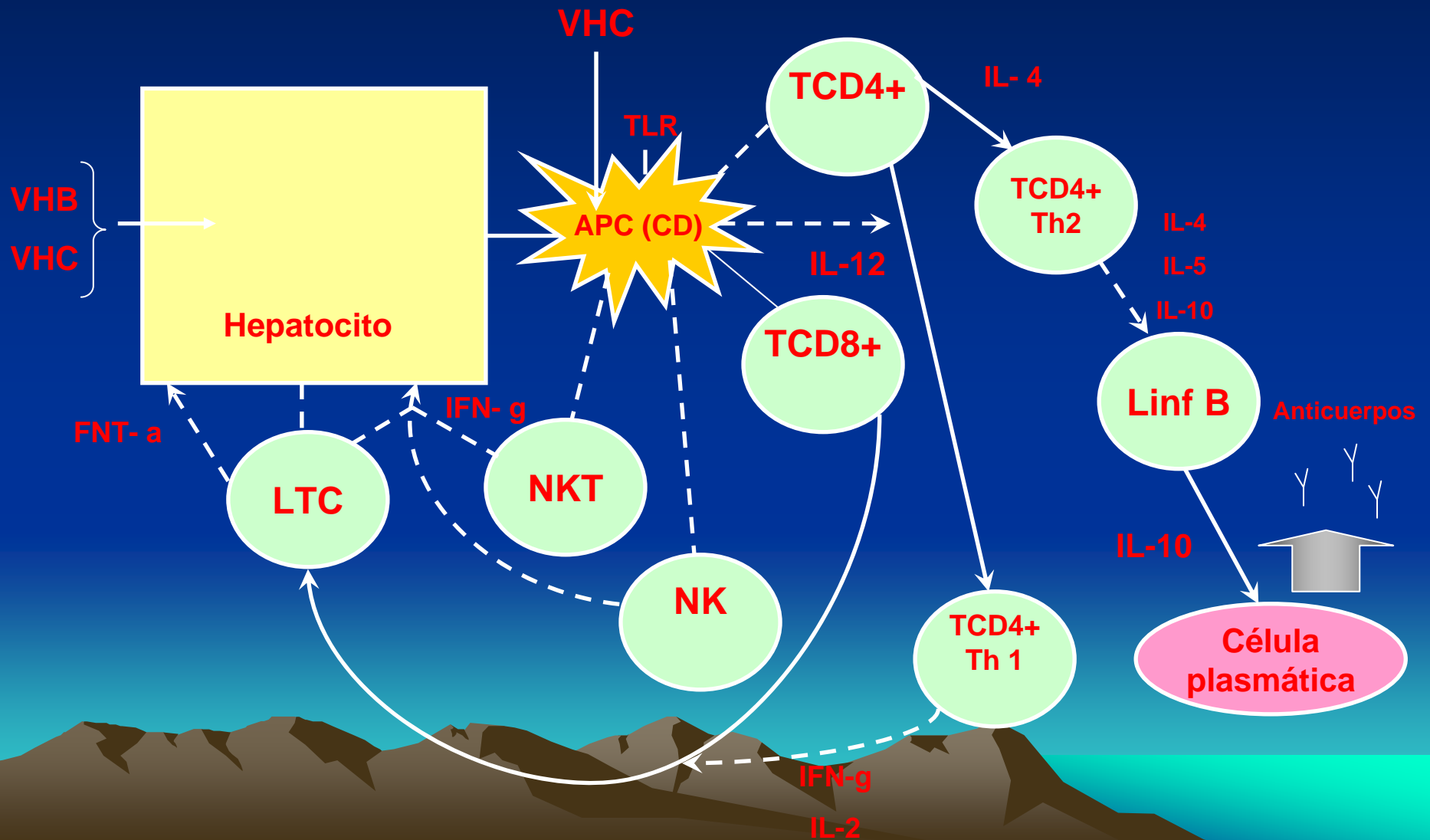
CLASIFICACION DE LA TERAPIA PARA EL VHB

Terapia inmunomoduladora

Terapia antiviral directa



ESQUEMA DE LA RESPUESTA INMUNE DEL HUESPED A LA INFECCIÓN POR HEPATITIS VIRAL



TERAPIA INMUNOMODULADORA

- ***ALFA INTERFERON***
Activación del CMH I y Th 1
- ***VACUNA RECOMBINANTE AgHBs***
- ***INTERLEUQUINA 12 y 18***
Respuesta Th 1
- ***INTERFERON GAMMA y FNT ALFA***
Depuración viral intracelular
- ***INMUNIZACION CON CELULAS DENDRITICAS***



Interferón en hepatitis B crónica

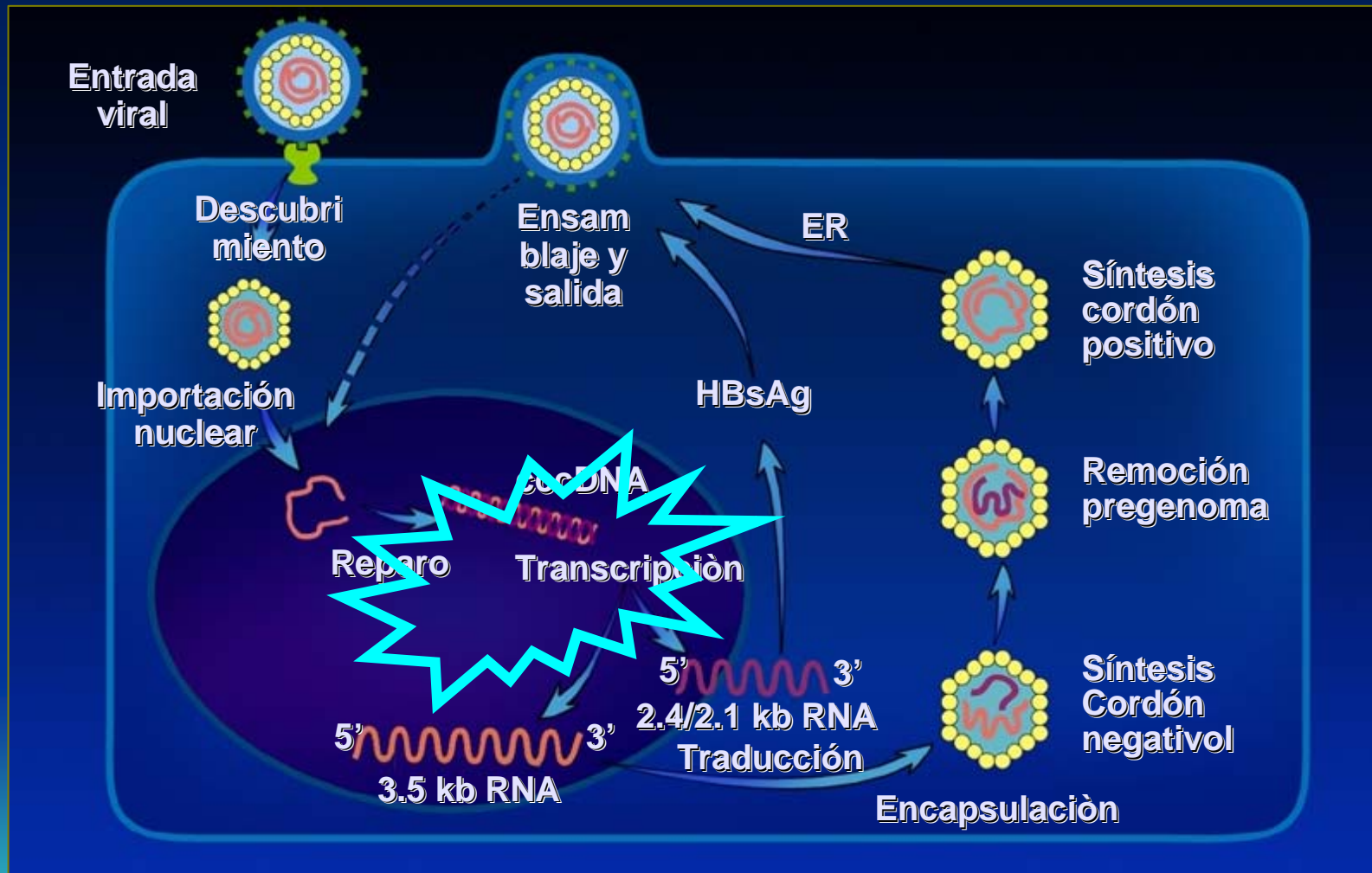
PROS

- **Curso de tratamiento definido**
- **Pérdida HBeAg ~ 30%**
- **Pérdida HBsAg 8-10%**
- **Sin mutaciones**
- **Mejora de largo plazo en aquellos que responden al tratamiento**

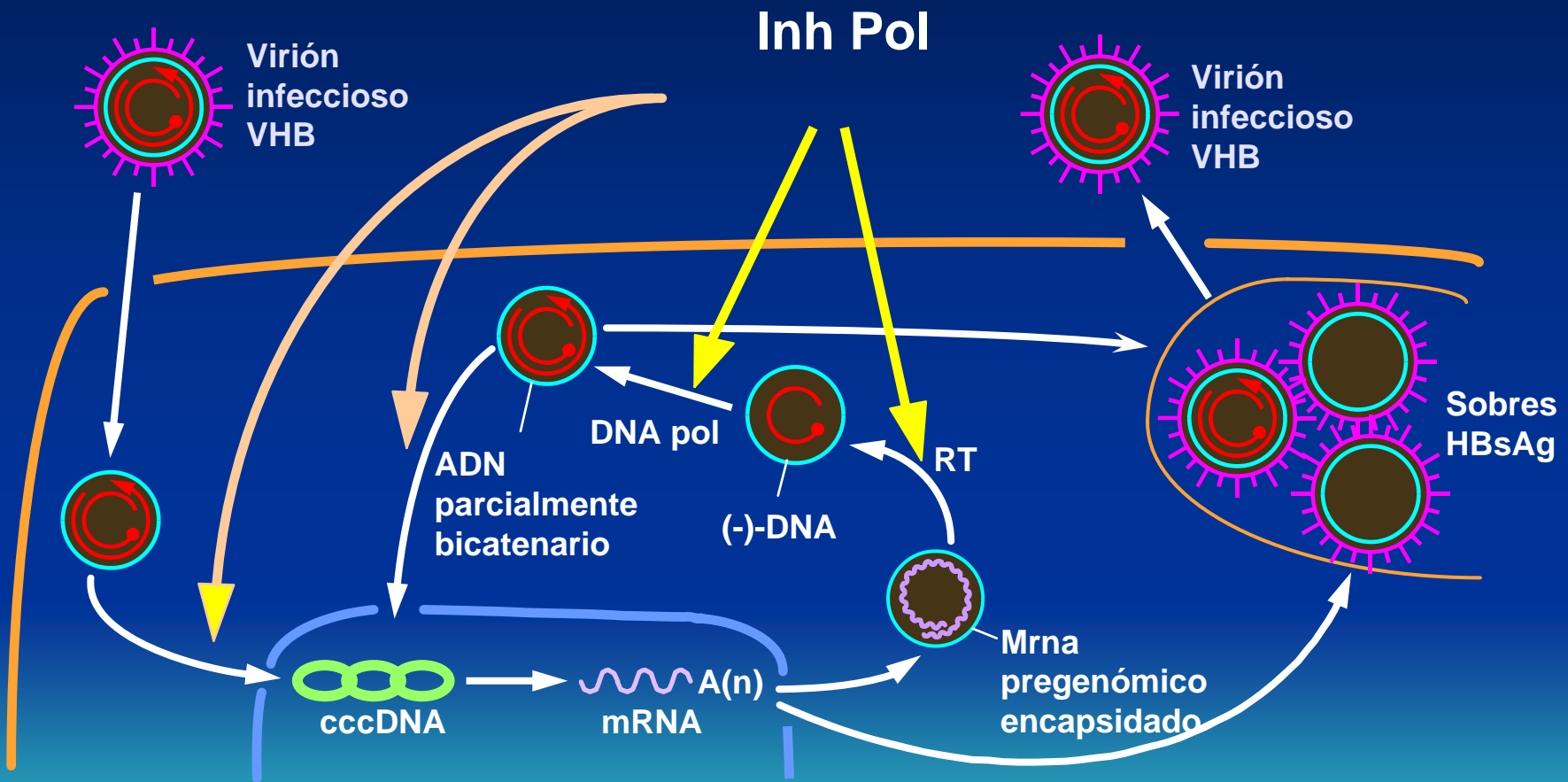
CONTRAS

- **Parenteral**
- **Importantes efectos colaterales**
- **Eficacia limitada**
 - Verticalmente adquirida
 - Mutantes precore
 - Enfermedad descompensada
 - TGP normal
 - Inmuno-comprometidos
 - transplantados

Hepatitis B Virus - Replicación



Mecanismo de acción de los inhibidores de la polimerasa



TERAPIA ANTIVIRAL DIRECTA (I)

INHIBIDORES DE LA POLIMERASA

- **Lamivudina**
- **Adefovir**
- **Entecavir**
- **Telbivudina**
- Tenofovir
- Clevudine
- Emtricitabina



Tratamiento de la Hepatitis B Crónica:

Eficacia de los regímenes actuales

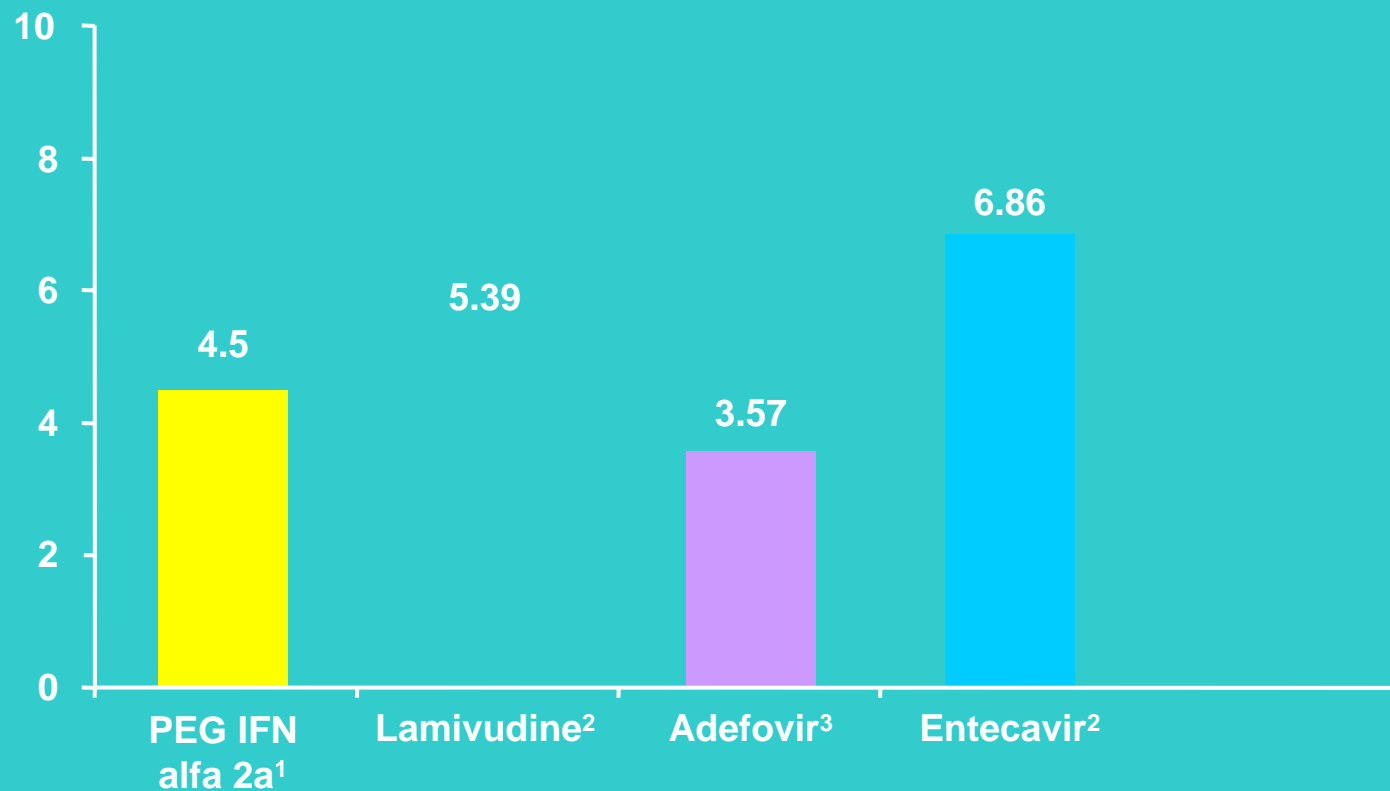
	Pacientes AgHBe(+)		Pacientes AgHBe(-)
Fármaco	Seroc al año	%ADN(-) al año	% ADN(-) al año
Interferon	+/- 18	37	60-70
Peg-If alfa 2a	27	25	63
Lamivudina	18	40-44	60-70
Adefovir	12	21	51
Entecavir	21	67	90
Telbivudina	23	60	88

Keefe EB. ASSLD 2007

Terapias actuales: Reduccion de carga viral en HBeAg-positivos

Reducción media del ADN
1 año (\log_{10} copias/mL)

Datos de 3 estudios separados



(Dr. Esteban Mur)

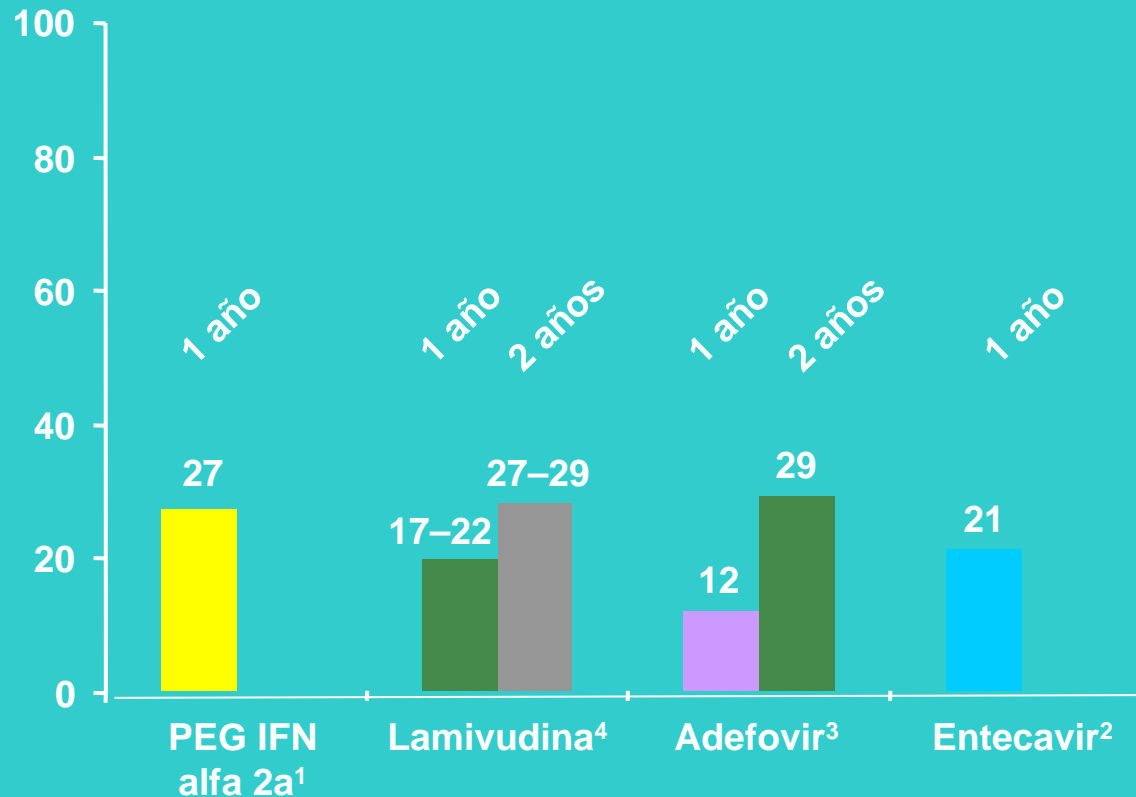
1. Lau GK et al. *N Engl J Med.* 2005;352:2682-2695.
2. Full Baraclude™ (entecavir). Prescribing Information.

3. Marcellin P et al. *N Engl J Med.* 2003;348:808-816.

Terapias actuales: HBeAg Seroconversión

Datos de 3 Estudios separados

HBeAg Seroconversión (%)



(Dr. Esteban Mur)

1. Lau GL et al. *N Engl J Med.* 2005;352:2682-2695.

2. Full Baraclude™ (entecavir). Prescribing Information.

3. Marcellin P et al. *Hepatology.* 2004;40(4 suppl 1):655.

4. Liaw YF et al. *Gastroenterology.* 2000;119:172-180;

Chang TT et al. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19:1276-

1282.5. Lai CL et al. *Hepatology.* 2005;42(suppl 1):LB1.

Tratamiento de la Hepatitis B crónica

Tasas de Resistencia

Fármaco	Resistencia %
Interferon	Ninguna
Peg-Interferon alfa 2a	Ninguna
Lamivudina	23 al año 71 a los 4 años
Adefovir	0 al año 30 a los 5 años
Entecavir	< 1 en pac nuevos ~ 40 en LAM-r a los 4 años
Telbivudina	22 en Age(+) a los 2 años 9 en Age(-) a los 2 años
	Keefe E B .ASSLD 2007

Algoritmo de manejo de acuerdo a la respuesta virológica de 24 semanas

- Respuesta completa (< 60 UI/mL)
 - Continuar monitoreo semestral
- Respuesta parcial ($60-2000$ UI/mL)
 - Agregar otra droga o continuar monitoreo trimestral
- Respuesta inadecuada (> 2000 UI/mL)
 - Agregar otra droga sin r- cruzada, monitoreo trimestral

AASLD 2007



CUANDO PARAR O ALTERAR LA TERAPIA

- AgHBe(+): seroconversión y ADN (-)
- AgHBe(-) : Terapia a largo plazo ?
- Respuesta inadecuada(>2,000 UI /mL) en la semana 24
- Desarrollo de resistencia al fármaco

Keefe EB:AASLD 2007



Pacientes HBeAg positivo

ADN < 20,000 IU/ml
TGP < 2 x VN

Control c/6-12 m

ADN > 20,000 IU/ml;
TGP > 2 x VN

Control 3-6 m/ pos seroc espont.
Tx si persiste alteración:
Peg-IFN(48 SEM) ,
LAM,ADV,ETC o TBV
(mínimo 1 año, 6 meses tras seroc)

Pacientes HBeAg negativo

ADN > 20000 IU/ml;
TGP > 2 x VN

Peg-IFN(1 año)
LAM, ADV, ETC, TBV (>1 año)
LAM y TBV no preferidos por
alta tasa de resistencia

ADN < 2000 IU/ml;
TGP < LSN

Control.

ADN > 2000 IU/ml;
TGP 1 a > 2 x VN

Tx si daño histolo

ADN > 2,000: ADV/ETV
ADN < 2,000: Tx si TGP ↑

Pacientes cirrótico e +/- HBV-ADN detectable

C. compens.

C. descompens.

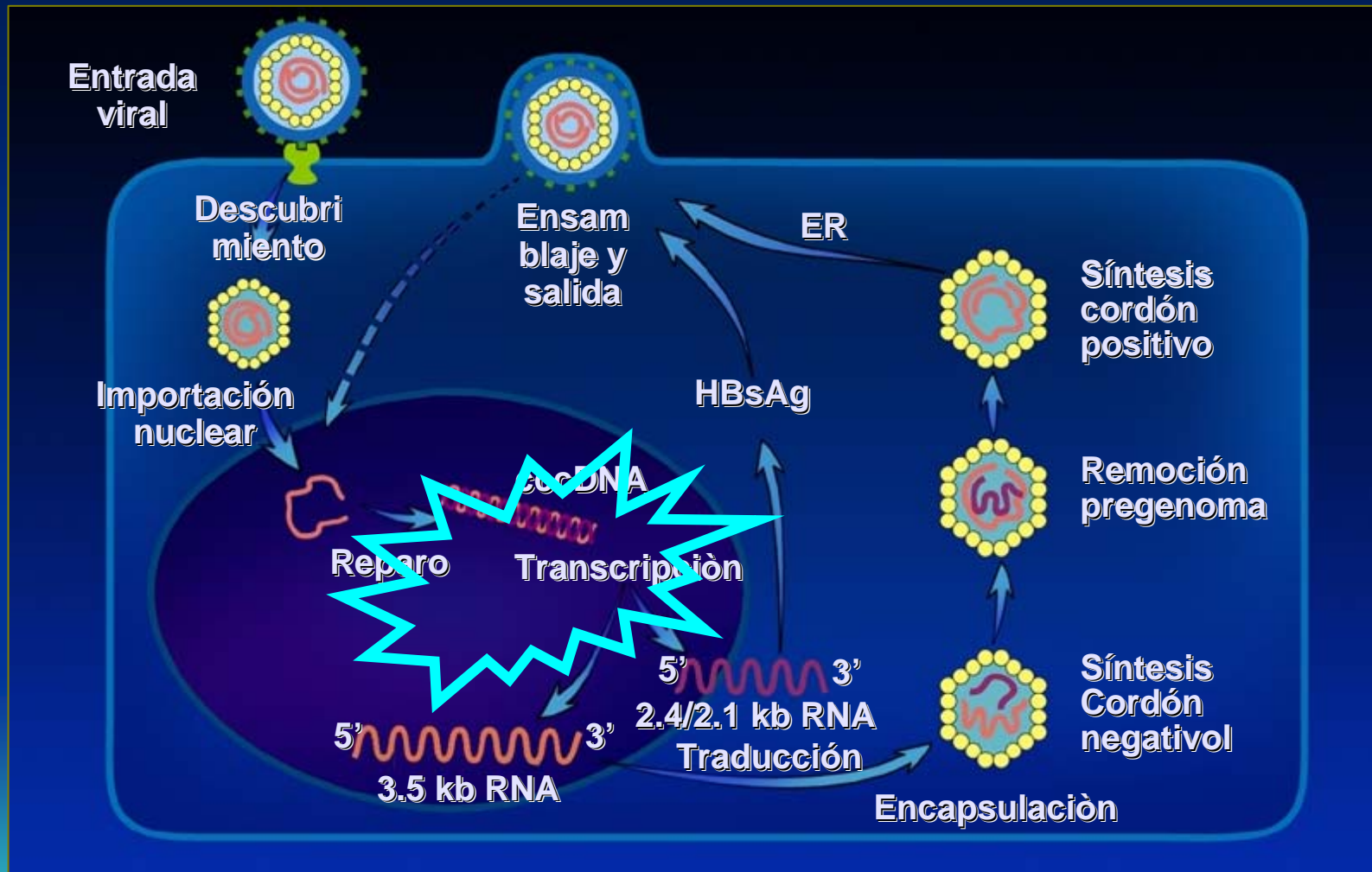
Centro de Trasp
LAM+ADV o ETV

OBJETIVOS FUTUROS DE LA TERAPIA VHB

- Nuevos agentes
- Terapia de combinación
- Supresión viral vs Erradicación
 - progresión de la enfermedad
 - Riesgo de CHC



Hepatitis B Virus - Replicación



EL AGENTE IDEAL

- **EFFECTIVO**

Respuesta virológica sostenida y potente

Depuración del ccc ADN

Normalización serológica, histológica y bioquímica

Eficacia consistente para todos los pacientes

Todos los estados de enfermedad activa

AgHBe + y AgHBe-

Nuevos o previamente tratados

Util contra todos los mutantes

Alto umbral para desarrollar resistencia

- **SEGURO**

- **FACIL DE DOSIFICAR**



Limitaciones de la terapia actual

- *Supresión virológica sostenida en un pequeño porcentaje de pacientes*
- *Se requiere tratamiento de larga duración*
- *Riesgo de resistencia a la droga*
- *Efectos colaterales (Interferón)*
- *Alto costo y necesidad de monitoreo*



Conclusión

- A la fecha la desaparición del AgHBs es el mejor marcador inmunológico de mejoría clínica y reducción marcada de la morbilidad y la mortalidad
- La terapia actual de la infección crónica está lejos de ser óptima y se espera mejores resultados cuando se defina las características inmunológicas del huésped asociadas con la remisión sostenida
- La combinación de drogas debe ser uno de los objetivos futuros de la terapia.
- **SIN REPLICACION NO HAY COMPLICACION**



MUCHAS GRACIAS

