

estadios tardíos de la vida por tanto, debe considerarse tamizaje por HCC en estos pacientes. Estas personas podrían ser monitorizadas cada 6 a 12 meses, con determinaciones de ALT, debido a que un 30% pueden desarrollar reactivación de la hepatitis. Si los niveles de ALT aumentan 1 a 2 veces del nivel normal, debe examinarse los niveles de HBV DNA y excluir otras causas de enfermedad hepática.

Lecturas recomendadas

- Anna S. F. Lok, Brian J. McMahon. Chronic hepatitis B. AASLD Practice guidelines. En: www.aasld.org
- Bon Yoon Choi, Mindie Nguyen. The diagnosis and management of benign hepatic tumors. J Clin Gastroenterol 2005; 39: 401-412.
- Don Ganem, Alfred M. Prince. Hepatitis B virus infection –Natural history and clinical consequences. N Engl J Med 2004; 350: 1118-29.
- Hashem B, Damien B. Mallat. Management of the single liver nodule in a cirrhotic patient. J Clin Gastroenterol 2005; 39:152-159.
- Jean-Pierre Villeneuve. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. J Clin Virol 2005; 34: Suppl. 1 S139-S142.
- Mauro Manno, Caloger Camma. Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy: Morbidity and mortality after 30 years. Gastroenterology 2004; 127: 756-763.
- Morris S, Takayama Y. Screening and treatment for hepatocellular carcinoma. Gastroenterol Clin North Am 2004; 33: 671-691.
- Robert G. Gish. Current treatment and future directions in the management of chronic hepatitis B viral infection. Clin Liver Dis 2005; 5: 541-565.
- Tony S.K. Mok, Winnie Yeo. An intensive surveillance program detected a high incidence of hepatocellular carcinoma among hepatitis B virus carriers with abnormal alpha-fetoprotein levels or abdominal ultrasonography results. J Clin Oncol. 2005; 23: 8041-8047

Manejo cirrosis descompensada

(Handling decompensated cirrhosis)

Pablo Navarro-Castillo

Resumen: Todos los pacientes con cirrosis y ADN HBV detectable deben recibir tratamiento antiviral. Se debe iniciar tratamiento con lamiduvina o adefovir dipivoxil. El interferón alfa, en cualquier presentación, está contraindicado. Se debe realizar monitoreo constante (cada 3 meses) de niveles de ADN HBV en los pacientes con lamiduvina para detectar resistencia a la droga. Cuando reaparece el ADN HBV o aumenta el mismo en $1 \log_{10}$, se debe pensar que se está desarrollando resistencia contra lamiduvina. En caso de resistencia se debe iniciar tratamiento con adefovir dipivoxil.

Gastroenterólogo, Hospital San Rafael Alajuela

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/59-61
Acta Médica Costarricense, ©2008
Colegio de Médicos y Cirujanos

Los pacientes con adefovir dipivoxil deben tener monitoreo constante (cada 3 meses) de su función renal.

Descriptores: cirrosis, tratamiento, lamiduvina, adefovir.

Abstract: All cirrhotic patients and detectable DNA HBV must take antiviral treatment. Treatment should start with lamiduvine or adefovir dipivoxil. Alpha interferon in any presentation is contraindicated. Constant monitoring (every 3 months) of DNA HBV levels of patients with lamiduvine must be carried out to detect drug resistance. When DNA HBV reappears or increases itself in $1 \log_{10}$, it is believed that resistance against lamiduvine is being developed. In case of resistance, treatment with adefovir dipivoxil should be started (every 3 months) of their renal function.

Key words: cirrhosis, treatment, lamiduvina, adefovir.

Racionalidad para la terapia antiviral en los pacientes cirróticos

El virus de la hepatitis B (HBV) no es citopático por sí mismo, la lesión de los hepatocitos es causada, primariamente, por la respuesta inmune del huésped, la cual no es lo suficientemente fuerte para erradicar las células infectadas por virus, pero es suficiente para causar una lesión hepática. En los pacientes con cirrosis, la inflamación hepática persistente en la presencia de una masa disminuida de hepatocitos, puede llevar a la descompensación hepática.

La terapia para la hepatitis crónica asociada al HBV se dirige a una erradicación sostenida de la replicación viral y a una reducción de la inflamación y la necrosis hepática, esto para prevenir la progresión a enfermedad hepática terminal.

Adicionalmente, los pacientes con cirrosis descompensada son candidatos a trasplante hepático y la terapia antiviral tiene un rol importante en estabilizar a los pacientes, antes del trasplante, y en retrasar la necesidad del mismo. Finalmente, el control de la replicación viral antes del trasplante es un factor importante en el éxito del trasplante hepático, en los pacientes con infección por HBV.

La terapia se debe considerar en pacientes con cirrosis por HBV si hay evidencia de replicación viral (usualmente niveles $> 10^5$ copias/ml).

La terapia antiviral se ha asociado con: retardo de la progresión de la cirrosis en pacientes con enfermedad temprana, estabilización clínica y hasta mejoría en cirróticos descompensados, retardo de la necesidad de trasplante hepático en algunos candidatos al procedimiento, reducción de la recurrencia de la infección por HBV si se inició antes del trasplante y se continúa con la terapia, disminución de la recurrencia del hepatocarcinoma luego de la resección.

Interferón-alfa (IFN- α)

El interferón-alfa es una citoquina con efectos antivirales, inmuno-moduladores y anti-proliferativos. El efecto antiviral lo ejerce por un lado, al inhibir la síntesis de ADN viral y al activar enzimas antivirales. Por otro lado, exagera la respuesta celular inmune contra los hepatocitos infectados con HBV, al incrementar la expresión de antígenos de histocompatibilidad tipo I y al estimular la actividad de los linfocitos T ayudadores y de los linfocitos T asesinos naturales. Así, el interferón-alfa induce a una disminución temprana de la replicación del HBV (reflejado en disminución del ADN HBV en el suero) y un incremento tardío de los niveles de alanino amino-transferasa.

El incremento suele manifestarse como un brote de actividad de la hepatitis y aunque frecuente indicar buena respuesta al interferón, puede ser peligroso en pacientes con cirrosis.

La terapia con interferón α (pegilado o no), está contraindicada en los pacientes con cirrosis descompensada, porque los riesgos de empeorar la falla hepática o de sepsis bacteriana son mayores que los beneficios potenciales de la remisión bioquímica o virológica.

Aunque se ha demostrado que el interferón α puede ser exitoso como tratamiento en los pacientes con enfermedad hepática ligeramente descompensada (Child-Pugh clase A), esto no se recomienda de rutina por el riesgo potencial y la disponibilidad de agentes antivirales más seguros.

Lamiduvina

La lamiduvina es un análogo de nucleótidos que inhibe, directamente, la ADN polimerasa del HBV. Fue desarrollada, inicialmente, como un inhibidor de la transcriptasa reversa para el virus de la inmunodeficiencia humana. Fue el primer tratamiento oral aprobado para el HBV. Es útil en los pacientes con presencia de HBeAg y en los que tienen ausencia de este antígeno.

Ha mostrado ser efectiva y segura en el tratamiento de los pacientes con cirrosis compensada y descompensada. En los pacientes con cirrosis descompensada, la lamiduvina puede inducir a una mejoría marcada en la enfermedad hepática, impactando, favorablemente, la sobrevida.

Los efectos clínicos son lentos y afectados por el desarrollo de resistencia, la cual se puede asociar a brotes que pueden provocar falla hepática y muerte. La resistencia a la lamiduvina aumenta con el paso del tiempo y en los pacientes con cirrosis descompensada, se requiere tratamiento a largo plazo. Por este motivo, se debe monitorear de cerca, el desarrollo de resistencia, en los pacientes con cirrosis. Para este fin, se debe medir el ADN HBV, al menos, cada 3 meses.

La lamiduvina es muy bien tolerada, algunos pacientes han mostrado deterioro de la función hepática con un incremento en la bilirrubina y en el puntaje de Child-Pugh mientras están en tratamiento sin embargo, impresiona estar en relación a falta de respuesta a la droga y no a la terapia en sí.

En los pacientes con ADN HBV detectable que van a ser sometidos a trasplante hepático, se requiere terapia antiviral. Esto con el fin de disminuir el riesgo de recurrencia de la infección por HBV luego del trasplante. Si se sospecha el desarrollo de resistencia contra la lamiduvina, se debe iniciar adefovir rápidamente para prevenir el brote de hepatitis. La posibilidad del desarrollo de resistencia, hace que haya una leve preferencia hacia el adefovir en los pacientes candidatos a trasplante.

La dosificación es de 100 mg por día por vía oral. En cuanto a la duración del tratamiento no hay consenso; sin embargo, todo apunta que debe ser indefinido, sobre todo en los pacientes con cirrosis. Si se detecta desarrollo de resistencia a la lamiduvina, se debe iniciar tratamiento con adefovir, el cual tiene un índice de resistencia muy bajo y es activo contra las cepas resistentes a la lamiduvina. La lamiduvina se debe mantener hasta el inicio del adefovir, algunos sugieren además, que se mantenga el tratamiento, hasta que los niveles de ADN HBV bajen nuevamente, en otras palabras, hasta que haya certeza de que el adefovir está actuando.

Adefovir dipivoxil

Es un análogo del nucleótido monofosfato de adenosina. Su metabolito interactúa con la polimerasa del HBV. Actúa como un inhibidor competitivo y un terminador de cadenas de replicación viral.

Es activo contra el HBV resistente a la lamiduvina y contra el HBV salvaje. Se asocia a mejorías histológicas, virológicas y bioquímicas en pacientes con infección por HBV, independientemente del estatus de HBeAg.

El adefovir es bien tolerado y está asociado a un bajo índice de resistencia, pero su efecto antiviral no es óptimo. Su precio es más elevado que el de la lamiduvina. Ha demostrado una reducción de 3-4 \log_{10} de los niveles de ADN HBV, que se mantienen durante el tratamiento. La respuesta virológica se acompaña de estabilización o disminución de la ALT y del puntaje de Child-Pugh. Se observó nefrotoxicidad en algunos pacientes pero se podría asociar a la enfermedad subyacente. Por este motivo, se aconseja monitoreo de la función renal, cada 3 meses, en los pacientes con cirrosis descompensada en tratamiento con adefovir.

La dosis recomendada es de 10 mg por día, la cual es muy segura para el paciente. Dosis mayores se asociaron a daño renal, que fue reversible con la suspensión de la droga, la efectividad del fármaco no mejoró con el cambio de la dosis.

Pauta de manejo

Requisitos para ser candidato a recibir tratamiento para la hepatitis B en pacientes con cirrosis: diagnóstico establecido de cirrosis, ADN HBV detectable, un nivel $> 10^5$ copias/ml, HBeAg presente o ausente.

Manejo en los pacientes con cirrosis descompensada

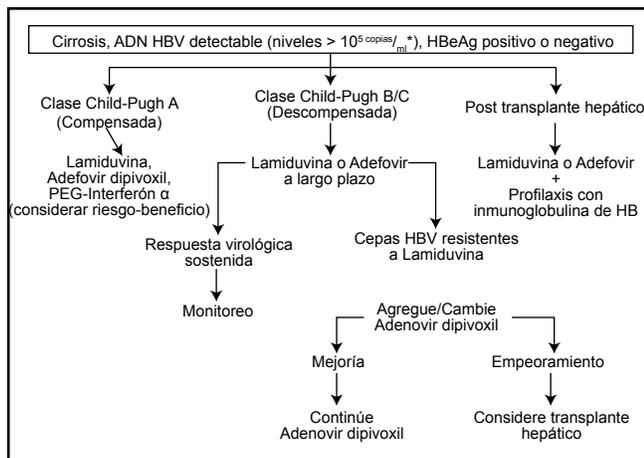
Hay dos opciones terapéuticas: lamiduvina VO 100 mg/día y adefovir dipivoxil VO 10 mg/día. El uso de interferón-alfa está contraindicado en los pacientes con cirrosis. En los pacientes con lamiduvina, se debe monitorear cada 3 meses los niveles de ADN HBV. Si estos reaparecen o aumentan en $1 \log_{10}$, se debe pensar que se está desarrollando resistencia contra esta droga. En este caso se debe cambiar el tratamiento a adefovir dipivoxil. La lamiduvina se puede suspender al iniciar el nuevo tratamiento o al verificar que nuevamente desaparecieron los niveles de ADN HBV o estos volvieron a su valor previo. Anticipadamente al cambio de tratamiento, se debe verificar que haya una adecuada adherencia al tratamiento con lamiduvina.

Los pacientes en tratamiento con adefovir dipivoxil y cirrosis, deben tener monitoreo de función renal, al menos, cada 3 meses.

El mismo manejo se le debe dar a los pacientes candidatos a trasplante hepático. Con estos pacientes hay que estar muy atento al desarrollo de resistencia a lamiduvina, otra opción es dar tratamiento con adefovir para evitar el problema de la resistencia. Al realizar el trasplante, debe agregarse inmunoglobulina contra el HBV.

Lecturas recomendadas

- Gish RG. Current treatment and future directions in the management of chronic hepatitis B viral infection. *Clin Liver Dis* 2005; 9:541-65.
- Lai CJ, Terrault NA. Antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B and cirrhosis. *Gastroenterol Clin North Am* 2004; 33: 629-54.
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology* 2004; 39:857- 61.
- Lok AS, McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines: Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34:1225- 41.
- Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Treatment of chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2005; 12:333-45.
- Valor arbitrariamente elegido por la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) En: (Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology* 2004; 39:857.61).



Algoritmo del tratamiento de la cirrosis por HBV.