

Hepatitis B: Resistência a Análogos Nucleos(t)idos

Hepatitis B: Resistance to Nucleoside Analogues

Hugo Fainboim e Silvia Paz

Hospital de Infectologia Francisco Muniz; Buenos Aires. E-mail: hugofain@gmail.com

A infecção pelo vírus B é um importante problema de saúde pública. É a causa mais frequente de cirrose e hepatocarcinoma no mundo. As drogas utilizadas no tratamento da hepatite crônica pelo vírus B (HBV) são: Interferon peguilado (IFN-PEG), lamivudina (LMV), adefovir dipivoxil (ADV) e entecavir (ETV). Outras se encontram em investigação: telbivudina (LdT), emtricitabina (FTC), tenofovir (TDF) e clevudina (CVD). A resistência ao tratamento é mais comum com os análogos nucleotídeos, sendo a lamivudina a principal dste. O estudo de novas combinações de drogas é fundamental para evitar esta resistência e atingir a erradicação viral.

Palavras-chave: hepatite B, resistência viral, lamivudina.

The virus B infection is an important health problem. It is the most frequent cause of cirrhosis and cellular hepatocarcinoma in the world. The most used drugs for treating hepatitis B are: pegylated interferon, lamivudine, adefovir dipivoxil and entecavir. Others are still in investigation phase. The resistance is most common with the lamivudine. New therapy combination is essential for avoiding this resistency and obtaining viral clearance.

Key words: virus B hepatitis, viral resistency, lamivudine

Introducción

La infección por virus B (HBV) es un importante problema de salud pública; es la causa más frecuente de cirrosis y hepatocarcinoma en el mundo y se estima que existen alrededor de 400 millones de portadores crónicos de este virus⁽⁴⁾. Muchos de estos portadores son candidatos al tratamiento antiviral. Este ha cambiado en forma notoria en los últimos 5 años debido al desarrollo de nuevas drogas: Interferon Pegilado (IFN-PEG), Lamivudina (LMV), Adefovir dipivoxil (ADV) y Entecavir (ETV), mientras otras se encuentran en las últimas etapas de investigación clínica como son la Telbivudina (LdT), Emtricitabina (FTC), Tenofovir (TDF) y Clevudina (CVD).

A pesar del evidente progreso evidenciado en los últimos años, todavía estamos lejos de alcanzar un tratamiento ideal. Varias son las causas que favorecen fallas en el tratamiento, siendo el desarrollo de resistencia viral a análogos nucleos(t)idos una de las más importantes.

Definición de Resistencia

La resistencia del virus B a una droga análoga a un nucleos(t)ido se define según las fluctuaciones en la carga viral que se observen durante el tratamiento. Consideramos que la variabilidad espontánea del virus B es de aproximadamente $1 \log_{10}$ como máximo. Se define como respuesta antiviral la reducción mínima de $1 \log_{10}$ luego de 3 meses de tratamiento antiviral. Entonces, cualquier ascenso en la carga viral mayor a $1 \log_{10}$ del nadir alcanzado intratratamiento nos debe hacer sospechar que se ha seleccionado resistencia a la droga que estamos utilizando⁽⁸⁾.

Resistencia Cruzada

Definimos resistencia cruzada como la aparición de resistencia a una droga como consecuencia de la selección previa de resistencia a otra droga utilizada. Esto es más común entre drogas pertenecientes a la misma familia, con similar estructura química; pero sin

embargo, puede también observarse entre familias de drogas con estructura diferente.

Esto determina una menor sensibilidad, o incluso una resistencia primaria a la segunda droga instituída.

Acción de Análogos Núcleos(t)idos y Mecanismos de Resistencia

Los análogos nucleos(t)idos que actualmente están aprobados para el tratamiento de la hepatitis B son: Lamivudine (LMV), Adefovir (ADV) y Entecavir (ETV). Todos tienen estructuras análogas a los nucleos(t)idos que normalmente incorporan la transcriptasa reversa (TR) y la DNA polimerasa (POL) en la síntesis del DNA en el proceso replicativo. Así, LMV es análogo de citosina, ADV lo es de adenina y ETV de guanina. Estos análogos para ser activos requieren de su trifosforilación intracelular alcanzando mayor similitud con los deoxinucleos(t)idos trifosforilados (dNTP), sustrato natural de esta enzima. La TR y la POL al realizar la síntesis del DNA incorporan estas drogas análogas en lugar de los dNTP. De esa manera, se interrumpe la síntesis de la cadena de DNA, inhibiéndose la replicación viral⁽¹²⁾.

La resistencia viral a una droga análoga se basa en un cambio estructural de la TR-POL que le confiere imposibilidad para la incorporación de la droga análoga en el DNA naciente, manteniendo la capacidad de incorporar el dNTP natural. De esta manera, la síntesis de DNA continúa pese a la presencia del análogo en el medio.

Este cambio estructural de la TR-POL se menciona por convención con el número que identifica cierto aminoácido de la secuencia aminoacídica de la enzima, precedido por el aminoácido normalmente ubicado en esa posición y seguido por el aminoácido por el que fue sustituido. Ej: M204V (sustitución de metionina por valina en la posición 204).

Si bien el virus B es un virus DNA de doble cadena, tiene algunas características particulares que lo hacen diferente al resto de los virus DNA. Una de estas características es su gran variabilidad genética, la cual es más común en los virus RNA como el HIV o HCV. Esto le permite generar numerosas mutaciones que le

permitirán luego seleccionar cuál de ellas se encuentra más adaptada para el escenario en que se este produciendo la replicación viral.

Para comprender mejor esto, recordemos brevemente el ciclo de replicación del virus B.

Este virus ingresa al hepatocito por unión a un receptor de superficie aun desconocido. Fusiona su membrana con la de la célula huésped y libera el core con el material genómico en su citoplasma. Esta estructura se dirige al núcleo donde el DNA viral ingresa para transformarse en un DNA circular, de doble cadena y covalentemente cerrado conocido como cccDNA. El cccDNA no replica y se comporta como un minicromosoma. Actúa de templado para la copia del RNA mensajero que dará lugar a proteínas estructurales, al RNA pregenómico y al RNA que codificará para una enzima con función transcriptasa reversa (TR) - DNA polimerasa (POL) - RNAsa. Para la síntesis de estos RNA utilizará la polimerasa de la célula huésped. A partir de el RNA pregenómico y por acción de la TR, se sintetizará la hebra (-) del DNA que formará parte del nuevo virión. Es en esta etapa en que, merced a la falta de lectura de prueba de la TR, se generan múltiples "errores" en la copia del DNA naciente. A estos "errores" de la transcripción los conocemos como mutaciones. Estas mutaciones pueden ser favorables, indiferentes, desfavorables o incluso dar origen a viriones inviables. De esto dependerá la persistencia de estas mutaciones a lo largo del tiempo o la desaparición de aquellas que no aporten ventajas al nuevo virión. La población viral estará entonces formada por: una población predominante, bien adaptada al escenario en que está ocurriendo la replicación viral y múltiples poblaciones minoritarias, con alguna desventaja adaptativa que las obligas a permanecer en escasa cuantía ya que al momento de replicar, son aventajadas por aquellas cepas mejor adaptadas⁽⁷⁾.

Continuando con el ciclo de replicación del virus B, luego de sintetizada la hebra de DNA (-); a partir de esta y por acción de la polimerasa viral se sintetizará la hebra de DNA complementaria para formar la doble cadena que constituirá el material genómico de el nuevo virión. Recordemos que este nuevo DNA de doble

cadena llevará las mutaciones que generó la TR en su transcripción de RNA a DNA.

El nuevo DNA así formado y ubicado en el citoplasma dentro de la cápside viral, tiene 2 posibles caminos a seguir: 1 – se cubrirá con las proteínas de la envoltura y se liberará del hepatocito como un nuevo virión que infectará a otra célula o; 2 – reingresará al núcleo del hepatocito en que fue generado, pasando a formar parte del pool de cccDNA de esa célula.

De esta manera, el nuevo DNA de doble cadena que lleva las mutaciones generadas por la TR, al infectar a un nuevo hepatocito repite el ciclo. Es así como la enzima TR- POL-RNAsa que se codifique a partir del DNA del nuevo virión, será diferente a la que dio origen al DNA del que ella se originó.

Si tenemos en cuenta que este fenómeno ocurre permanentemente, que hay numerosas copias de cccDNA por cada hepatocito y que se reinfectan continuamente nuevos hepatocitos, es fácil comprender la gran variabilidad que podemos observar en una población viral. Sin embargo, pese a esto, las poblaciones virales no son tan diversas como esperaríamos por estos hechos. Esto se debe a que, como mencionamos antes, las mutaciones que se generan son muchas veces desfavorables por lo cual, no son seleccionadas positivamente. Este hecho tiene relación con el concepto de “fitness viral” o capacidad replicativa. Las mutaciones le generan al virus una desventaja adaptativa, es decir, una pérdida de “fitness”. Si tenemos en cuenta que las diferentes poblaciones virales están en permanente competencia por los espacios a ocupar en los hepatocitos, es claro que la población que replique más efectivamente ocupará más fácilmente estos espacios y las poblaciones restantes permanecerán, aunque en menor cuantía.

Ahora, si modificamos este escenario con el agregado de una droga análoga a un nucleósido o nucleótido, la replicación viral se verá inhibida por el mecanismo de acción antes mencionado. Este mecanismo no es cien por ciento eficaz y una población minoritaria de viriones continuará replicándose. De esta manera se generarán nuevas mutantes que, como mencionamos antes, pueden ser favorables o

desfavorables para el virus en este nuevo escenario. En caso de ocurrir alguna mutación en el DNA que se traduzca en una POL que logre evitar la incorporación de las drogas análogas a favor de los dNTP, este virus podrá continuar su replicación. Este tipo de mutaciones se conocen como mutaciones primarias. Pero como mencionamos anteriormente, las mutaciones incorporadas en un virus le representan un costo en su capacidad replicativa. Por lo tanto, esta población viral que emergió con resistencia a la incorporación de la droga análoga, tiene baja capacidad replicativa y es así como no se evidenciará un aumento en la carga viral inicialmente. Esto es lo que se conoce como resistencia genotípica. Si la droga análoga continúa siendo administrada, esta población viral que lleva en su genoma la mutación de resistencia genotípica continuará replicándose a un bajo nivel hasta que entre las mutaciones que continúe generando en cada ciclo, incorpore una mutación favorable, que le otorgue una mejor capacidad replicativa. Estas mutaciones, de aparición secuencial y que le aportan al virus una mejor capacidad replicativa se conocen como mutaciones secundarias o compensatorias. De esta manera, esta nueva población viral tiene la capacidad de eludir la acción de la droga y además, su capacidad replicativa se ve progresivamente mejorada por la suma de mutaciones compensatorias. Así es como, en este nuevo escenario, se transforma en la población viral con mejor fitness y rápidamente emergerá como la población viral mayoritaria. Esta nueva población predominante replicará en forma activa y se manifestará en un aumento de la carga viral, determinando lo que se conoce como resistencia fenotípica⁽⁹⁾.

Resumiendo, el desarrollo de resistencia a una droga análoga a dNTP es producto de la suma de mutaciones ocurridas al azar por la baja fidelidad en la copia de la TR. De estas mutaciones, se seleccionarán aquellas que le aporten al virus una ventaja adaptativa ya sea como forma de resistencia a la droga (mutaciones primarias) o como mejoría en su capacidad replicativa (mutaciones secundarias).

Entonces, si las mutaciones se generan en forma aleatoria, la probabilidad de que se genere una mutación

favorable para el virus es directamente proporcional a la cantidad de viriones que se encuentren replicando, lo cual podemos inferir a partir de la carga viral basal pretratamiento y la que se alcanza precozmente durante el tratamiento.

Veremos a continuación las principales características de la resistencia a cada droga hoy disponible para el tratamiento de la hepatitis B.

Lamivudina

Este fue el primer análogo antiviral aprobado para esta infección; ha demostrado su eficacia en diferentes situaciones clínicas, con mucha seguridad y mínimos efectos secundarios, pero el desarrollo de resistencia es muy común.

La principal mutación de resistencia a esta droga codifica para el dominio YMDD del sitio catalítico (dominio C) de la RT-POL- RNAsa. Esta mutación genera una sustitución en el codón de la posición 204; reemplazando una Metionina por Valina (rtM204V), isoleucina (rtM204I) o, muy raramente, serina (rtM204S). Estos simples cambios son suficientes para conferir resistencia a la droga.

La mutación rtM204I puede ser detectada en forma aislada; en cambio las dos restantes rtM204V/S solo puede ser encontrada en asociación con otros cambios: rtL180M/C y rtV173L. Estas mutaciones compensan la reducida replicación de rtM204, aumentándola a veces en forma significativa.

Por orden de frecuencia se han descrito cuatro patentes de resistencia al lamivudina:

a) rtL180M + rtM204V	(59%)
b) rtL180M + rtM204V + rtV173L	(17%)
c) rtM204I	(11%)
d) rtL180M + M204I	(11%)

Con la continuación del tratamiento con LMV, existe la posibilidad de seleccionar otras mutaciones compensatorias que pueden incrementar aun más la replicación viral.

Varias son las descriptas: rtL80V/I, rtL82M, rtF166L, rtA200V y rtV207I.⁽¹⁴⁾

¿Cuál es la frecuencia de emergencia de estas mutantes?

Pueden emerger desde pocos meses luego de iniciado el tratamiento o luego de varios años del mismo. La resistencia genotípica puede aparecer muy tempranamente (49 días).

Aumenta en relación directa con la duración del tratamiento. La incidencia varía entre los diferentes estudios realizados: se ha descrito que luego de un año de su uso la incidencia varía entre 14-47 % en población HbeAg (+), y hasta un 42% entre los individuos HBeAg (-); tiempos prolongados resultan en un incremento progresivo de cepas mutantes YMDD resistentes al alcanzando los 5 años entre un 65-70%⁽¹⁰⁾ La emergencia de la mutación YMDD es inicialmente silenciosa pero sigue habitualmente (en más del 90% de los casos) con resistencia fenotípica en un lapso entre 3-4 meses. Este comportamiento limita ostensiblemente su indicación especialmente en tratamientos prolongados (hepatitis crónica e -).

¿Cuáles son los elementos que pueden predecir la emergencia de mutantes YMDD?

Existen varias variables independientes asociado al desarrollo de resistencia:

- Mayor duración del tratamiento.
- Alto índice de masa corporal.
- Sexo masculino.
- Alta carga viral del HBV pretratamiento.
- Insuficiente supresión de la replicación intratratamiento.

Con respecto a ésta última, podemos considerar diferentes porcentajes de resistencia de acuerdo al DNA obtenido al sexto mes del tratamiento⁽¹⁵⁾.

Carga viral (copias/ml)	Porcentaje de resistencia
< 200	8%
200-1000	13%
1000-10.000	32%
>10.000	Hasta 64%

Por lo tanto la magnitud de la supresión de la replicación puede predecir la emergencia de resistencia.

Adefovir

Fue la segunda droga análoga a un nucleos(t)ido aprobada para el tratamiento del virus B. A diferencia de LMV, la aparición de cepas con mutaciones de resistencia a ADV comienza a observarse recién hacia el segundo año de tratamiento.

La resistencia ha sido asociada con la aparición de la mutación rtN236T en el dominio D de la DNA polimerasa⁽¹⁾. Si bien esta es la sustitución más frecuentemente observada, otras mutaciones también han sido asociadas con la resistencia al ADV.

- rtV84M y rtS85A en el dominio A;
- rtA181T/V en el dominio B.

Dadas las características de esta droga, especialmente su similitud estructural con la adenina (dNTP del cual es análoga), la evidencia de la resistencia fenotípica luego de la aparición de la resistencia genotípica es más tardía que en el caso de LMV (aproximadamente un año) en pacientes sin tratamiento previo.

Se ha descripto además otro tipo de mutaciones con características particulares. La sustitución rtI233V confiere el mayor grado de resistencia a ADV en comparación con las otras mutaciones a ADV conocidas, sin embargo, no es seleccionada durante el tratamiento con ADV sino que está presente en forma primaria, es decir, previo al inicio del tratamiento⁽¹¹⁾. Su aparición ha sido asociada a tratamientos previos con LMV aunque también ha sido observada en casos aislados en pacientes naïve de toda droga análoga antiviral. Esta mutación fue vista principalmente asociada al genotipo D tanto en pacientes HBe (+) como HBe (-).

Otra mutación con características similares a la rtI233V es la rtL217R. En este caso, la asociación al tratamiento previo con LMV es más fuerte y fue observada exclusivamente en pacientes coinfectados con HIV.

¿Cuál es la frecuencia de emergencia de mutantes al Adefovir?

La incidencia de emergencia de cepas resistentes al ADV tiene ya 5 años de seguimiento⁽²⁾. En pacientes HBeAg (-), se demostró una incidencia de 0%, 3%, 11%, 18% y 29% luego de 1, 2, 3, 4, y 5 años de tratamiento respectivamente.

Además es más frecuente en pacientes con genotipo D y como luego comentaremos en pacientes tratados previamente con LMV.

¿Cuáles son los factores que predicen la posible emergencia de mutantes?

Al igual que ocurre con el LMV el grado de supresión viral alcanzado con el tratamiento puede predecir la chance de resistencia en el futuro.

En un trabajo de Locarnini y col se observó que si al año la carga viral es: < 10³ copias/ml, entre 10³-10⁶ cop/ml o mayor a 10⁶ cop/ml, el grado de resistencia a las 144 semanas es 4%, 26% y 67% respectivamente.

Las dos mutaciones más frecuentes, la N236T y la A181V se diferencian en la resistencia cruzada con otros análogos.

Entecavir

Es el análogo nucleósido más recientemente aprobado y hasta la fecha existen pocos datos acerca de la incidencia de resistencia a largo plazo.

Los datos publicados están limitados a dos años, recordando que la experiencia con LMV y ADV es de 5 años de seguimiento.

El único escenario en que hasta la fecha se ha descripto resistencia a ETV es en aquellos pacientes con resistencia previa a LMV⁽³⁾. Es decir, para generar cepas mutantes a ETV, es imprescindible la presencia previa de mutaciones a LMV, solo así las mutaciones de resistencia a ETV se traducen en cepas capaces de eludir la acción del fármaco. Las principales son: T184G en el dominio B, S202I en el dominio C y M250V en el dominio E, siendo posible también la combinación de M184V + S202I que otorga el mayor grado de

resistencia hasta ahora descrito. Todas estas mutantes muestran sensibilidad *in vitro* a ADV.

La frecuencia de la aparición de estas cepas resistentes a ETV en pacientes con mutaciones de resistencia a LMV fue evaluada en diferentes trabajos. Dos diferentes trabajos han descrito un 8% de resistencia al entecavir en el segundo año de tratamiento y un 6% luego de 52 semanas⁽¹³⁾.

Resistencia Cruzada

En el caso de los análogos nucleos(t)idos utilizados en el tratamiento de la hepatitis B, este tipo de interacción entre drogas es muy común y variado, determinando diferentes tipos y grados de resistencia cruzada entre drogas.

Las mutaciones con resistencia a Lamivudine (M204V/I y L180M) presentan alta resistencia cruzada para los otros análogos de citosina pertenecientes a la misma familia (Telbivudine, Clevudine, Emtricitabina). Además, la M204I por ejemplo, induce una disminución de la sensibilidad a ADV de 4 veces, determinando una mayor y más frecuente selección de resistencia intratratamiento.

Las mutaciones secundarias o compensatorias también participan en la resistencia cruzada a otras drogas. Un ejemplo de esto último es la mutación L80V del dominio A de la polimerasa. Esta mutación se vio más comúnmente asociada con M204I y cuando esta asociación estaba presente, se observó una menor respuesta al tratamiento con Adefovir⁽⁵⁾.

Esto pone de manifiesto porque la posibilidad de resistencia al tratamiento con ADV en un paciente que previamente fue resistente al LMV es mucho mayor que en un paciente naive de LMV. Esto determina que, mientras la resistencia a ADV es 0 luego de 1 año de tratamiento, esta se eleva a un 19% de pacientes resistentes al LMV tratados con monoterapia con ADV⁽⁶⁾.

Por otro lado, si la primera droga utilizada fue ADV y se seleccionó resistencia a esta, la respuesta al tratamiento con LMV será muy diferente según que mutaciones hayan sido las responsables de la resistencia al ADV. Así es como si la implicada fue la N236T, la sensibilidad al LMV se verá mínimamente afectada,

mientras que si la mutación emergente fue la A181V, la respuesta al LMV se verá severamente afectada. Por lo tanto, el conocimiento de la resistencia específica al ADV tiene implicancias en la futura decisión terapéutica.

Con respecto a las interacciones entre LMV y ETV, estas ya fueron descritas. Recordamos aquí que la resistencia cruzada es imprescindible para el desarrollo de resistencia a ETV.

Cabe destacar que, las mutaciones de resistencia al ADV no evidenciaron hasta el momento resistencia cruzada a ETV.

Cuáles son las posibles implicancias clínicas de la emergencia de mutantes?

El mayor aprendizaje de los últimos años es que el virus B resistente a análogos no se le debe considerar como un virus atenuado. Por el contrario, su presencia está asociada a progresión de la enfermedad hepática y los beneficios iniciales obtenidos con el tratamiento antiviral se pueden perder rápidamente con la emergencia de cepas resistentes. Podemos hablar de:

- a) Falta de beneficios clínicos.
 - 1) Pérdida de la mejoría histológica.
 - 2) Disminución de la seroconversión de HBeAg a anti-HBV: 38% vs 80% luego de 4-5 años de tratamiento, comparando resistentes vs no resistentes.
 - 3) Mayor progresión de la enfermedad.
 - 4) Posibilidad de hepatitis severas especialmente en pacientes con cirrosis.
- b) Potencial impacto en la salud.
 - 1) Transmisión de cepas resistentes.
 - 2) Mutación del HBsAg que puede llevar a un fracaso de la vacuna.

Prevención y Manejo de la Emergencia de Resistencia a Antivirales

Optimizar la adherencia

Es la principal variable que se debe evaluar cuando estamos en presencia de un fallo virológico debido

posiblemente a resistencia. La toma irregular de la medicación determina concentraciones séricas subóptimas que facilitan la emergencia de mutantes resistentes ya que permiten la replicación en presencia de presión de selección por la droga administrada.

Evitar el tratamiento innecesario

La mayoría de los individuos portadores de HBV, probablemente no se benefician con los actuales tratamientos anti-HBV. Como explicamos anteriormente las quasiespecies naturales de la población HBV, implican habitualmente una población menor; la institución de la terapia fuerza la selección y la amplificación de estas poblaciones con las consecuencias que antes señalamos. Diferentes consensos y opiniones de expertos coinciden en recomendar tratamiento solo en aquellos individuos con lesión hepática activa o avanzada. Es necesario aun identificar mejor aquellos pacientes que se beneficiarán con el tratamiento y cuando es el mejor momento para iniciarlo.

Elección de drogas con elevada potencia antiviral

La selección y amplificación de poblaciones mutantes dependen casi exclusivamente del nivel de replicación del HBV. De ello se desprende que, una vez iniciada la terapéutica la supresión debe ser lo más rápida y completa posible.

Si la replicación viral puede ser suficientemente suprimida por el tratamiento, la producción viral puede teóricamente declinar a un punto donde la creación de nuevas cuasiespecies no sería posible. Desde el punto de vista práctico hay datos en la literatura que hacen pensar que ese nivel podría ser menor a 10.000 copias/ml, independientemente de la condición del HBeAg.

Tratamiento combinado

La opción de utilizar un tratamiento combinado de 2 drogas ya ha demostrado su utilidad en los casos en que se ha seleccionado resistencia a LMV y se agrega al tratamiento una segunda droga como el ADV,

mostrando un perfil de resistencia y una respuesta clínica muy superior al cambio por ADV monoterapia. También queda claro que esto no es así cuando la droga agregada es ETV luego de seleccionar resistencia a LMV, por las diferentes interacciones entre las mutaciones de resistencia de LMV-ADV y LMV-ETV ya expuestas.

Más discutida es la utilidad de asociar dos drogas desde el inicio del tratamiento en un paciente naive, opción que podría considerarse en los pacientes HBeAg (-) con alta carga viral y/o con otro factor asociado a una mayor resistencia a análogos. Hace falta mayor experiencia clínica en el tratamiento por tiempo prolongado de estos pacientes y evaluar la potencial utilidad de esta alternativa terapéutica.

¿Como monitorear la emergencia de mutantes?

Para un eficaz tratamiento se debe monitorear adecuadamente la respuesta virológica inicial y posteriormente evaluar periódicamente la emergencia de resistencia a drogas.

Como fue expuesto previamente, la eventualidad de la emergencia de resistencia y sus consecuencias clínicas son diferentes según características basales de la infección por virus B de ese paciente y de la droga utilizada en su tratamiento. Así, si bien la recomendación es el monitoreo semestral con carga viral durante los primeros 2 años y luego trimestral, pueden ser muy diferentes las situaciones clínicas a las que nos estemos enfrentando y, por ende, muy diferentes las posibilidades de seleccionar mutantes resistentes en cada caso. Debemos recordar que las consecuencias clínicas de la emergencia de resistencia son más severas en pacientes con hepatopatía avanzada por lo que en este grupo de pacientes los controles de carga viral deben ser realizados trimestralmente.

Conclusiones

Pese a la cada vez más amplia disponibilidad de fármacos para el tratamiento de la hepatitis crónica por virus B, el desarrollo de resistencia a ellos continúa

siendo un problema que aguarda todavía su solución. Esto es más notorio aun en el tratamiento de la hepatitis crónica HBeAg (-), en la que los tiempos de tratamiento son muy prolongados. Las perspectivas futuras estarán dirigidas al desarrollo de nuevos fármacos con mayor potencia y mejor perfil de resistencia o con diferentes mecanismos de acción.

Pero a corto plazo, sin embargo, queda aun por definir el lugar que ocupa el tratamiento combinado para evitar o retrasar la emergencia de resistencia. Cada vez es más claro que la genotipificación para identificar puntualmente la mutante responsable de la resistencia a una droga análoga, tiene implicancias determinantes para la elección del nuevo tratamiento a iniciar. Cabe esperar que en un futuro cercano, este test forme parte del manejo clínico habitual.

Bibliografía

1. Angus P, Vaughan R, Xiong S, Yang H, Delaney W, Gibbs C. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology* 2003; 125:292-297.
2. Borroto-Esoda K, Arterburn S, Snow A et al. Final analysis of virological outcomes and resistance during 5 years of adefovir Dipivoxil Monotherapy in HBeAg negative patients. 41th Annual Meeting of the European Association for the Study of Liver Diseases (EASLD 2006 Vienna, Austria Poster 483.)
3. Colonna R, Rose R, Levine S, Baldick J and col. Entecavir two year resistance update: no resistance observed in nucleoside naïve patients and low frequency resistance emergence in lamivudine refractory patients. *Hepatology* 2005; 42 (Suppl.1): A962.
4. Lee W. Hepatitis B virus infection. *New England Journal of Medicine* 1997; 337: 1733-1745
5. Lee Y, Chung Y, Ryu S and col. Hepatitis B virus with rtL80V/I mutation associates with poor response to adefovir dipivoxil therapy. AASLD Annual Meeting, San Francisco 2005; Abstr 965.
6. Lee Y, Suh D, Lim Y, Won J and col. Emergence of rtA181V/T and rt N236T mutations after 48 weeks of adefovir dipivoxil therapy in patients with lamivudine resistant chronic hepatitis B. AASLD Annual Meeting, San Francisco 2005; Abstract 972.
7. Liang T. Understanding mechanisms of drug action and viral resistance in HBV. *Clinical Care Options* 2005, Annual Update.
8. Locarnini S, Hatzakis A, Heathcote J, Keeffe EB, Liang TJ, Mutimer D, et al. Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2004; 9:679-693.
9. Locarnini S, Mason W. Cellular and virological mechanisms of HBV drug resistance. *Journal of Hepatology* 2006; 44: 422-431.
10. Lok AS, Lai CL, Leung N et al. Long term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003; 125:1714-1720.
11. Schidgen O, Hueseyin S, Anneke F, Cynthia O, Ulrike CW, et al. Variant of hepatitis B virus with Primary Resistance to Adefovir N. *Engl J Med* 2006; 35:1807-1812.
12. Shaw T, Bartholomeusz A, Locarnini S. HBV drug resistance: Mechanisms, detection and interpretation. *Journal of Hepatology* 2006; 44: 593-606.
13. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw Y-F, et al. Entecavir for treatment of Lamivudine refractory, HBeAg -Positive chronic Hepatitis B. *Gastroenterology* 2006;130:2039-2049.
14. Yang H, Qi X, Sabogal A, Miller M, Xiong S, Delaney W. Cross-resistance testing of next-generation nucleoside and nucleotide analogues against lamivudine-resistance HBV. *Antivir Ther* 2004; 10: 625-633
15. Yuen MF, Sablon E, Hui CK, Yuan HJ, Decraemer H, Lai C. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 2001; 34:785-791.