

# **Noticias Recientes en la Terapéutica de las Hepatitis Virales**

**Jaime Holguín R.  
Profesor de Medicina Interna  
Universidad del Valle**

# HEPATITIS B CRONICA

## Objetivos del tratamiento :

### 1. Respuesta virológica :

DNA no detectable.

### 2. Respuesta serológica :

HBeAg → Anti-HBe

HBsAg → Anti- HBsAg

### 3. Respuesta bioquímica :

Normalizar ALT

### 4. Respuesta histológica. ( Knodell )

# INF para Tto de HBV Crónica

## BUENO

Corta duración

33 % HBeAg negatividad

No mutaciones

Respuesta sostenida

20% Negatividad de

DNA en HBeAg negativos

## MALO

Parenteral

Efectos adversos

Costo elevado

No recomendado en  
descompensado,  
asiático, ni YMDD

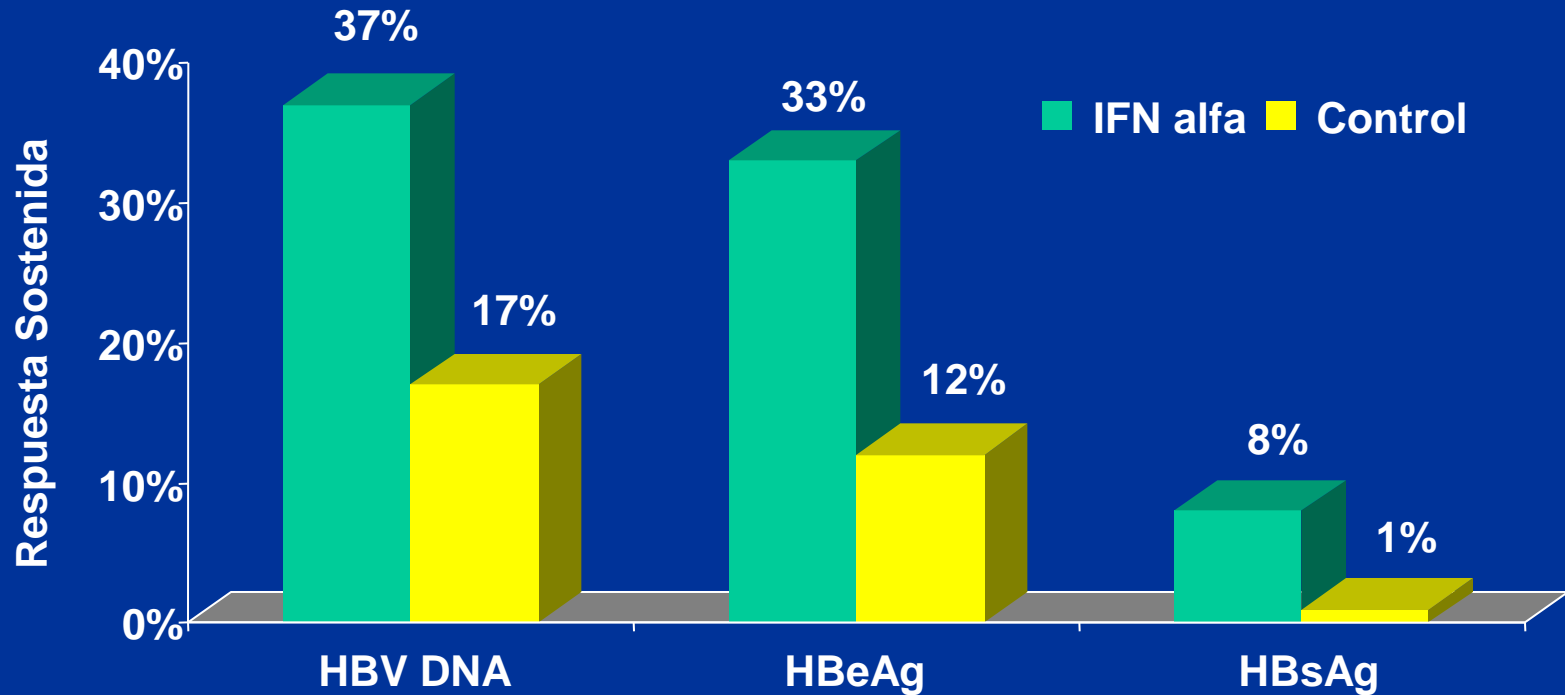
# **Hepatitis B Crónica.**

## **Factores Predictores de Respuesta Viroológica al INF**

<b>HBV DNA</b>	<b>&lt; 200 pg / ml</b>
<b>ALT</b>	<b>&gt; 100 UI / L</b>
<b>IAH ( Knodell )</b>	<b>Puntaje alto</b>

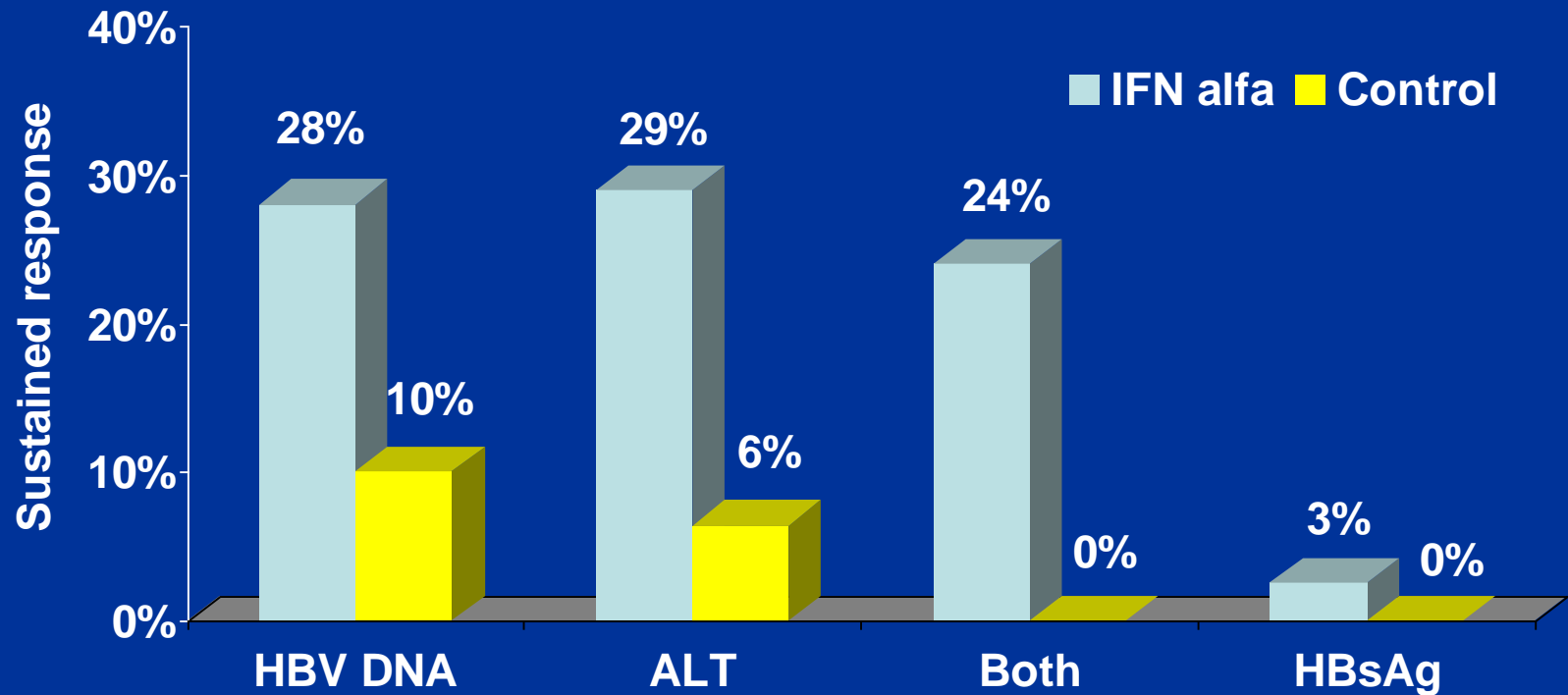
**Brook MG, Hepatology 1989**

# Respuesta al IFN- $\alpha$ en el tratamiento de HBC HBeAg-Positivo



25 Estudios controlados of 4-6 m. IFN , by Wong Ann Intern Med 1993:312

# Respuesta al IFN- $\alpha$ en el tratamiento de HBC HBeAg-Negativo



4 Estudios controlados 6-12 m. IFN, revisados por Alberti, Gastro 2001:1835

# LAMIVUDINA para Tto de HBV Crónica

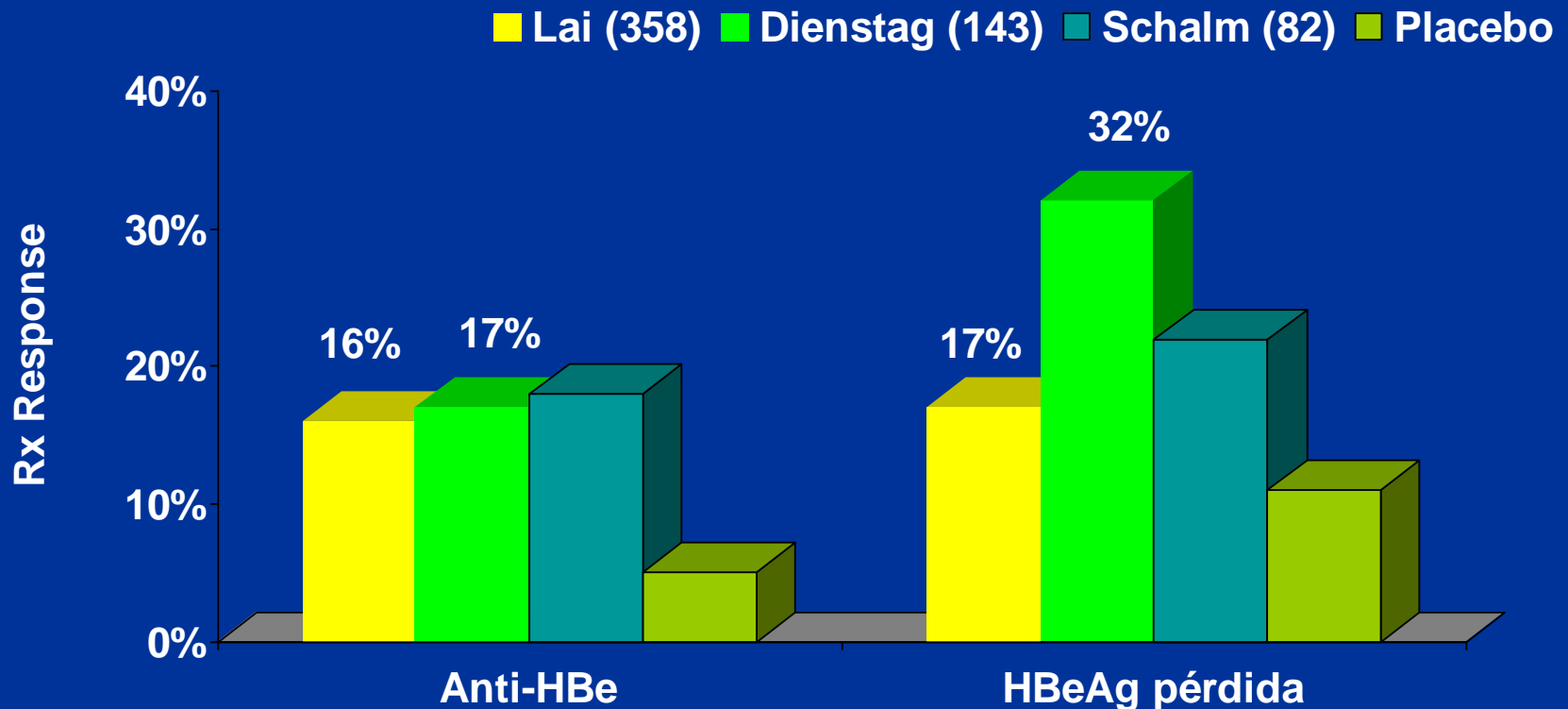
## BUENO

No efectos colaterales  
Vía oral  
19 % HBeAg Negatividad  
Efectivo en subgrupos  
que no responden INF  
HIV

## MALO

Larga duración  
YMDD  
12 % negativización  
DNA en HBeAg negat.  
Puede inducir  
descompensación

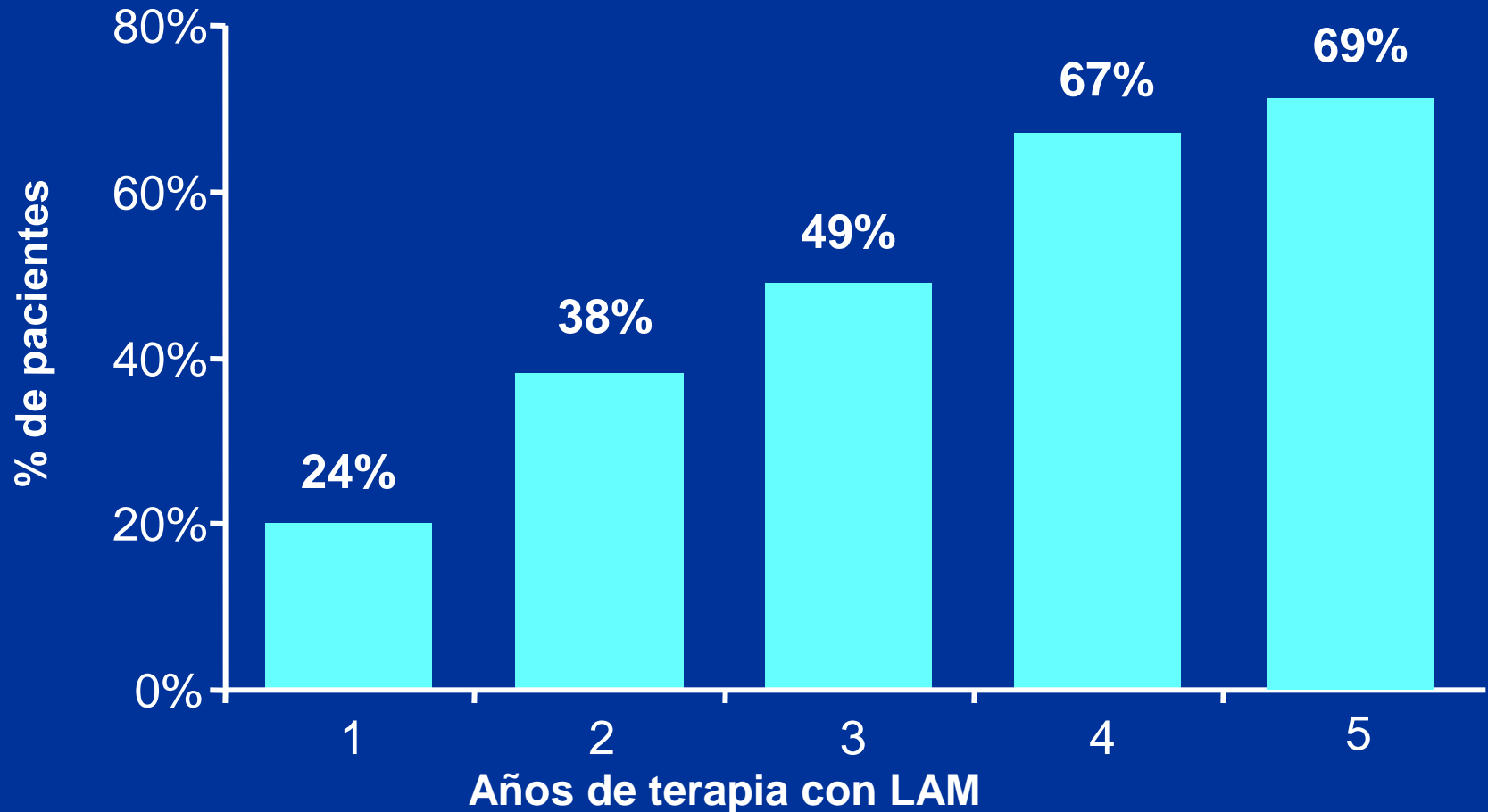
# Respuesta a Lamivudina en el Tratamiento de HBC HBeAg-Positivo



Estudios controlados, 52 semanas lamivudine, revisados por Dienstag, Gastro 2001:1835

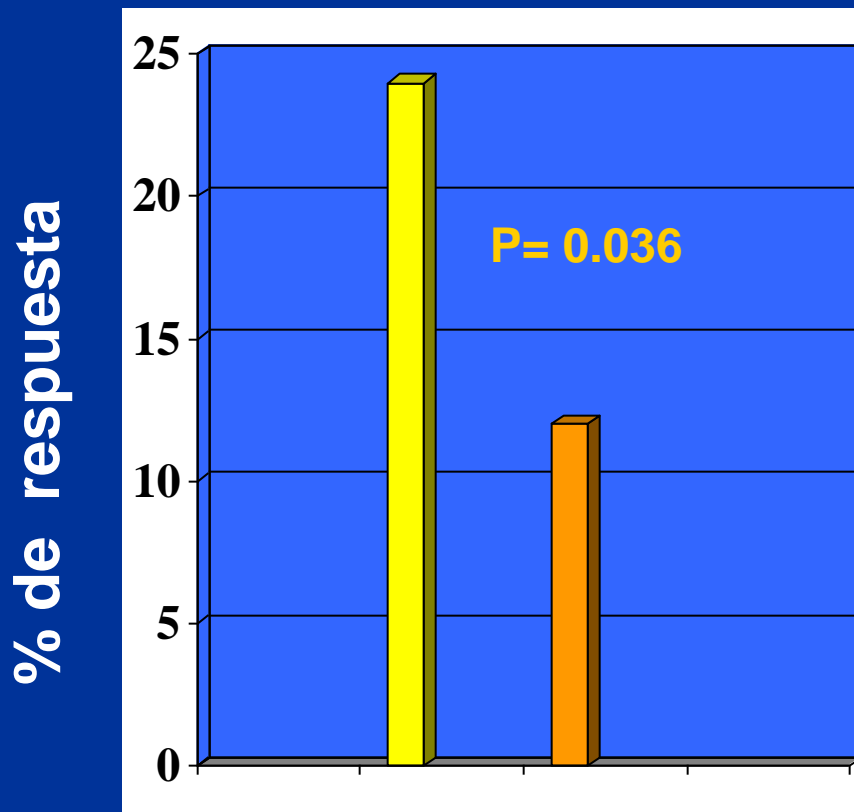


# Lamivudine. Resistencia en HBV Infección crónica



Lai C et al. *N Engl J Med* 1998;339:61-8.  
Leung NWY et al. *J Hepatology* 1999;30:59  
A Chang T et al. *Antiviral Therapy* 2000;5:44A  
Leung, EASL, 2002.  
Lok A et al. *Gastroenterology* 2001, 120:1837.

# Hepatitis B Crónica. Tratamiento con Peg- $\text{INF}$ 40 KDa x 24 sem



HBeAg

negativización

DNA No detectable

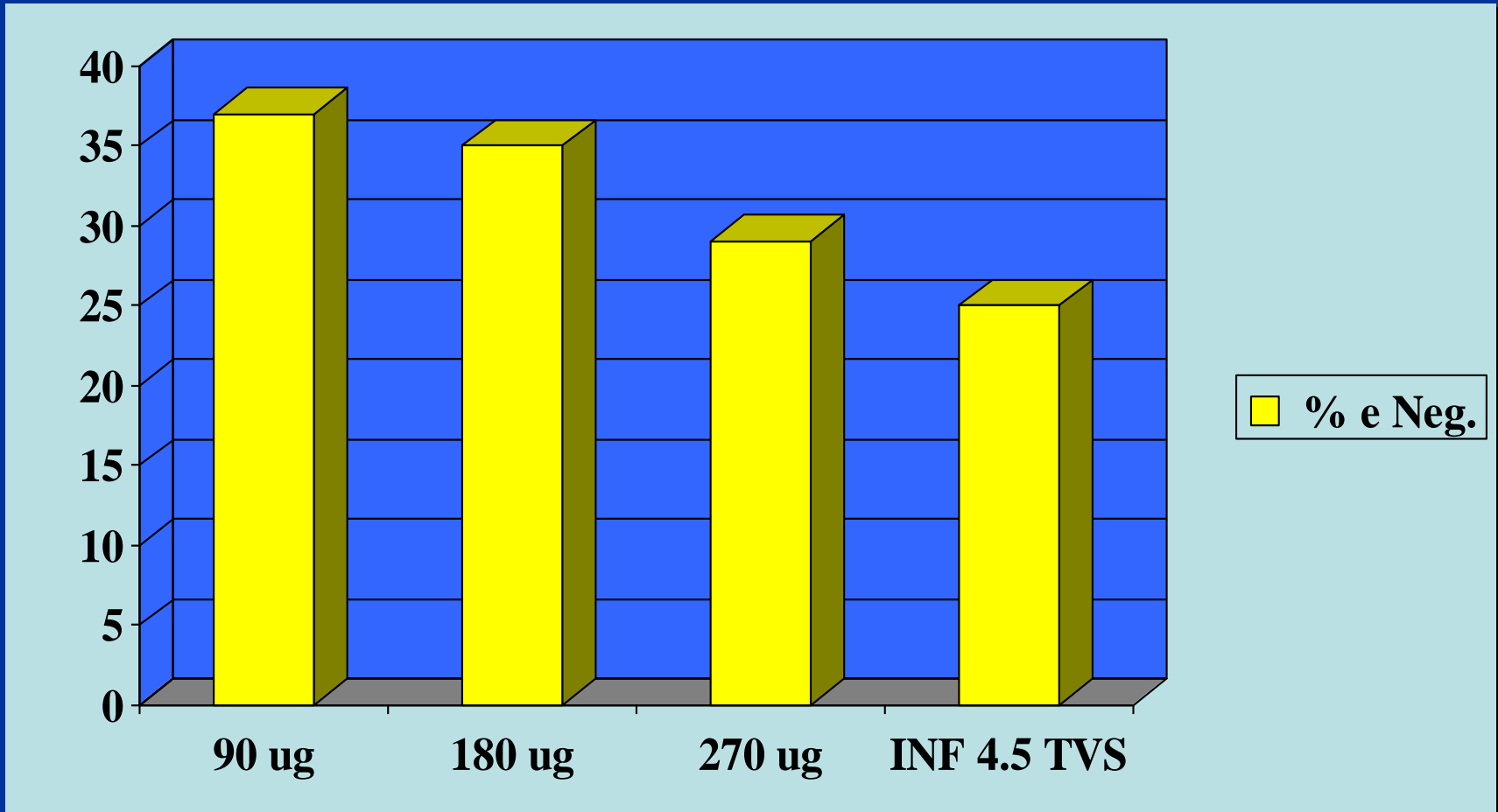
ALT normalización

**Peg -INF semana**

**INF 4.5 mill TVS**

# Hepatitis B Crónica

## Tratamiento con Peg- INF 40 kDa x 24 sem



Cooksley W, et al. Journal Viral Hepatitis.10,298-305,2003

# Otros análogos de nucleósidos

Adefovir dipivoxil \*

Entecavir

Entricitabine

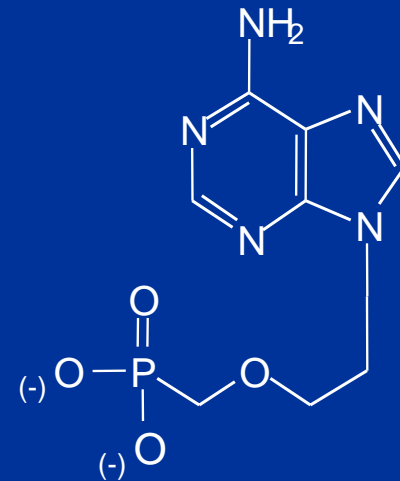
Lobucavir

DAPD ( diaminopurine diaxolane )

\* Peters M, et al. J Hepatology 2003

# Adefovir

1. Análogo nucleótido que inhibe HBV polimerasa via terminación de cadena
2. Potente actividad anti-HBV en estudios iniciales
3. *In vitro / in vivo* actividad contra :
  - Virus salvaje HBV
  - lamivudine- y famciclovir-  
cepas resistentes



Adefovir (PMEA)

# ADEFOVIR DIPIVOXIL

Estudios a 48 semanas

10 mgrs/ dia (monoterapia)

Efectivo en HBeAg +/-

Efectivo en cepas mutantes YMDD

Cirrosis descompensada o transplantados

Terapia combinada con Lamivudine

Efectivo en coinfección con VIH

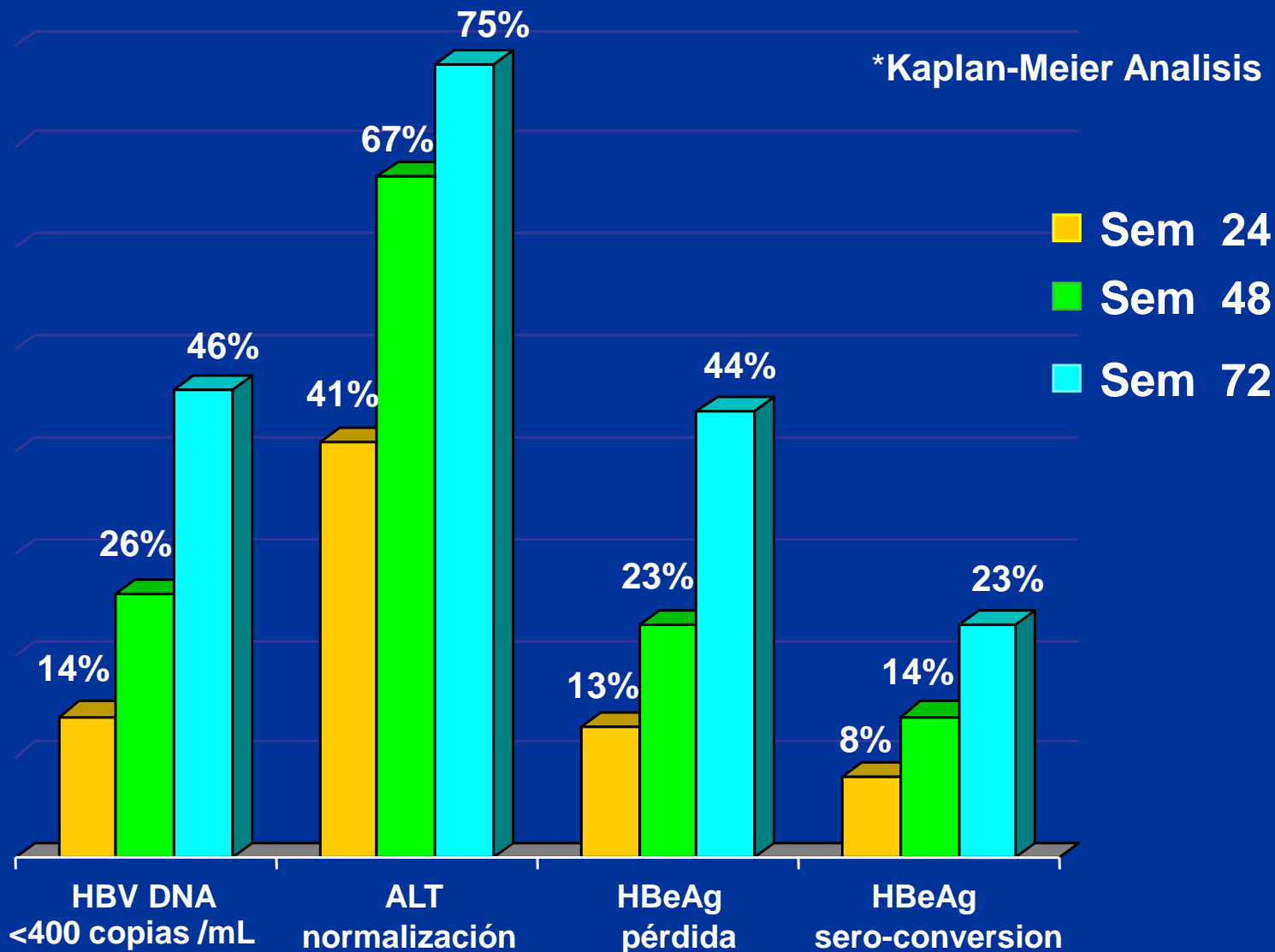
# Adefovir Farmacoquinética

- Biodisponibilidad no se modifica con los alimentos
- Su vida media intracelular de 12 - 36 hours, permite administrarse una vez al día
- Excretada por vía renal
- No es inhibidor de cytochrome P450 hepático
- La dosis debe ajustarse :
  - Depuración de creatinina **< 50 mL/min**
  - No se requiere si hay compromiso hepático

# Estudio HBeAg Positivo

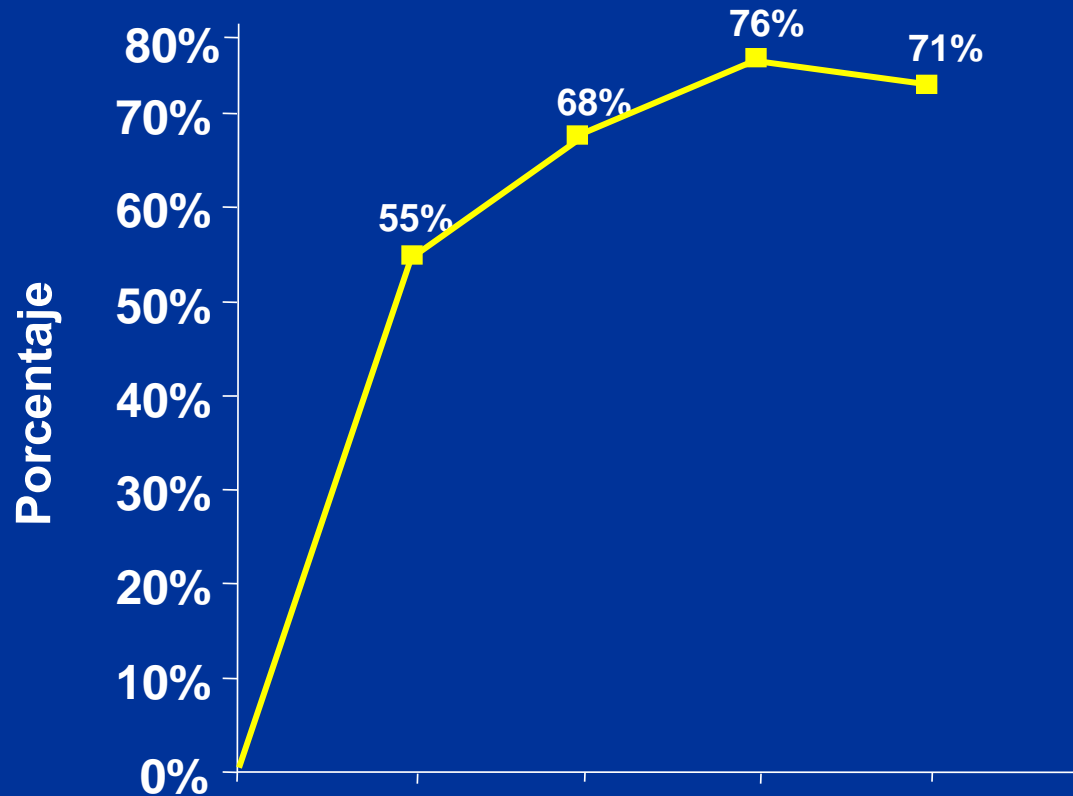
## Análisis a la semana 72 \*

\*Kaplan-Meier Analysis





# HBeAg Negativo (0-96 semanas) Indetectable HBV DNA\*



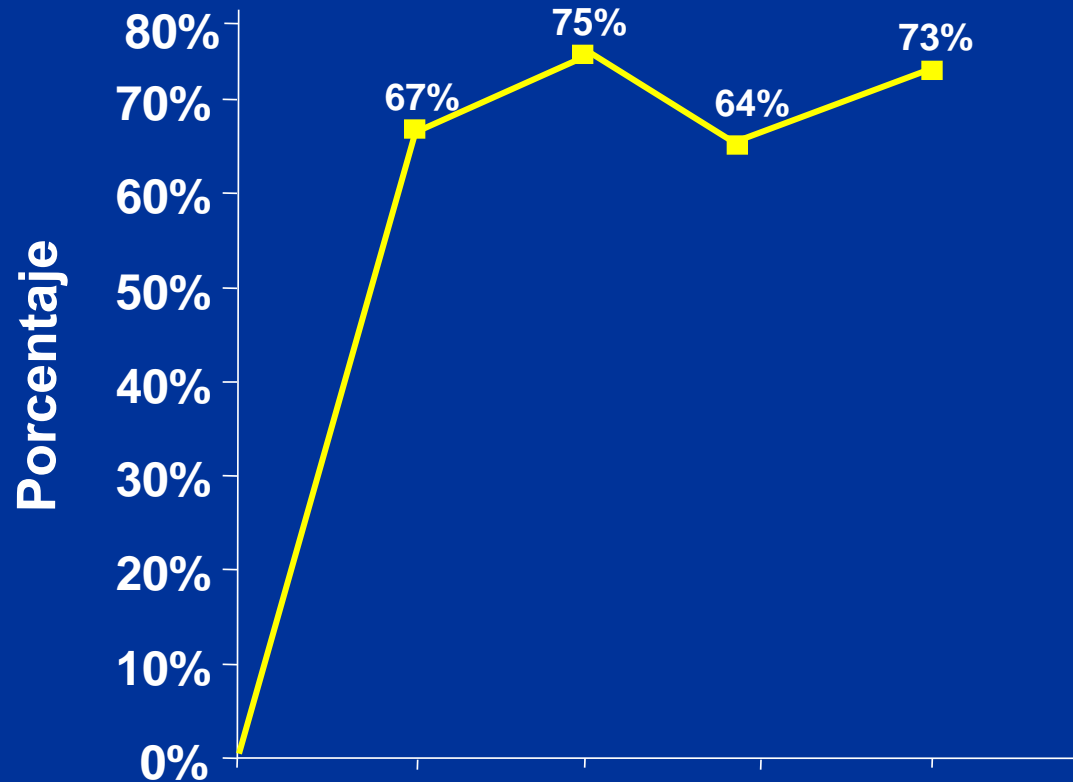
semana:	24	48	72	96
n:	75	78	75	70

10 mg - 10 mg  
Treatment arm

\* < 1000 copies/mL Roche Amplicor Assay

# HBeAg Negativo (0-96 semanas)

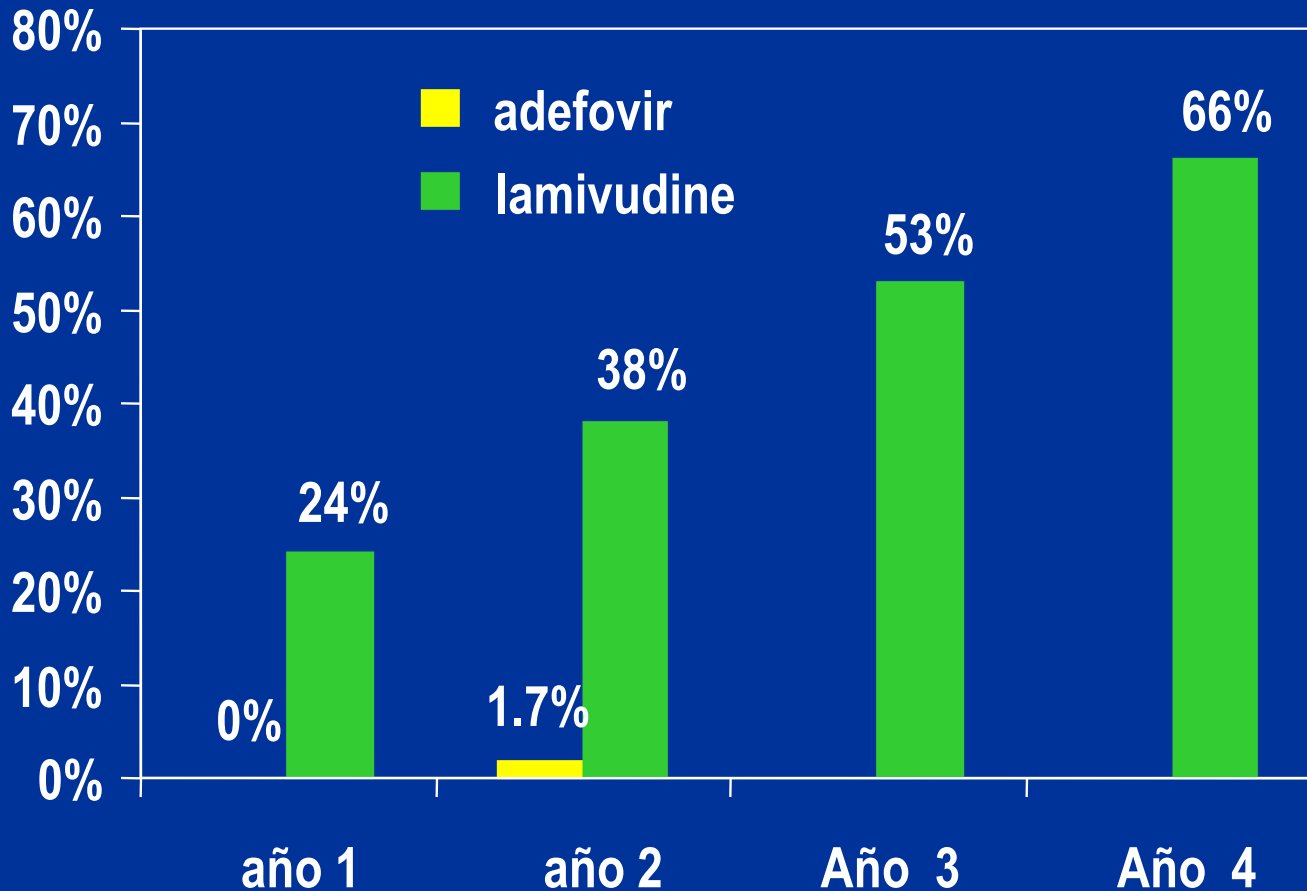
## ALT Normalización\*



semana:	24	48	72	96
n:	75	78	75	70

10 mg - 10 mg  
Treatment arm

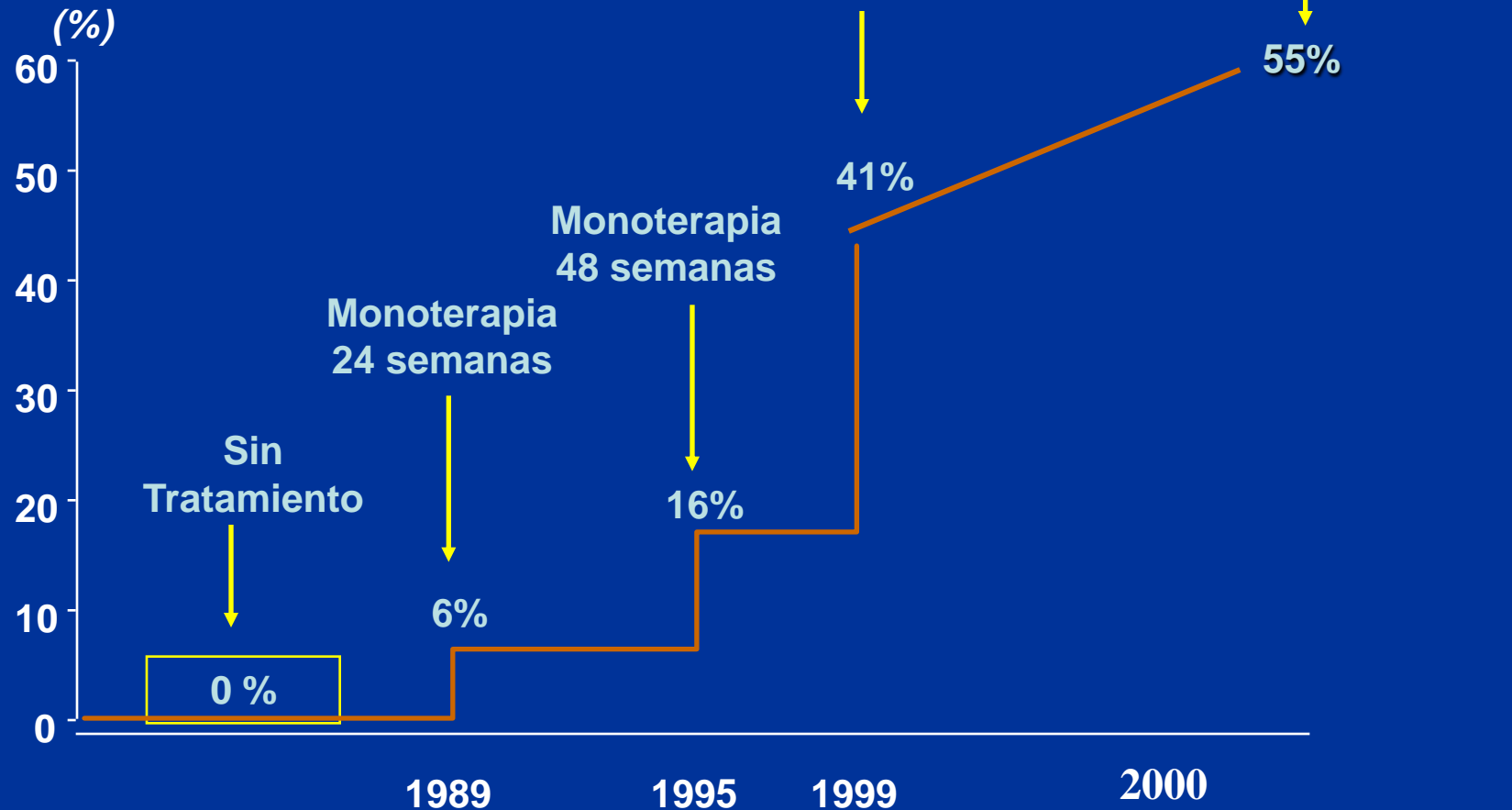
# Resistencia al ADF Vs LAM



Lai C et al. N Engl J Med 1998.  
Leung NWY et al. J Hepatology 1999.  
A Chang T et al. Antiviral Therapy 2000.  
Leung, EASL, 2002.

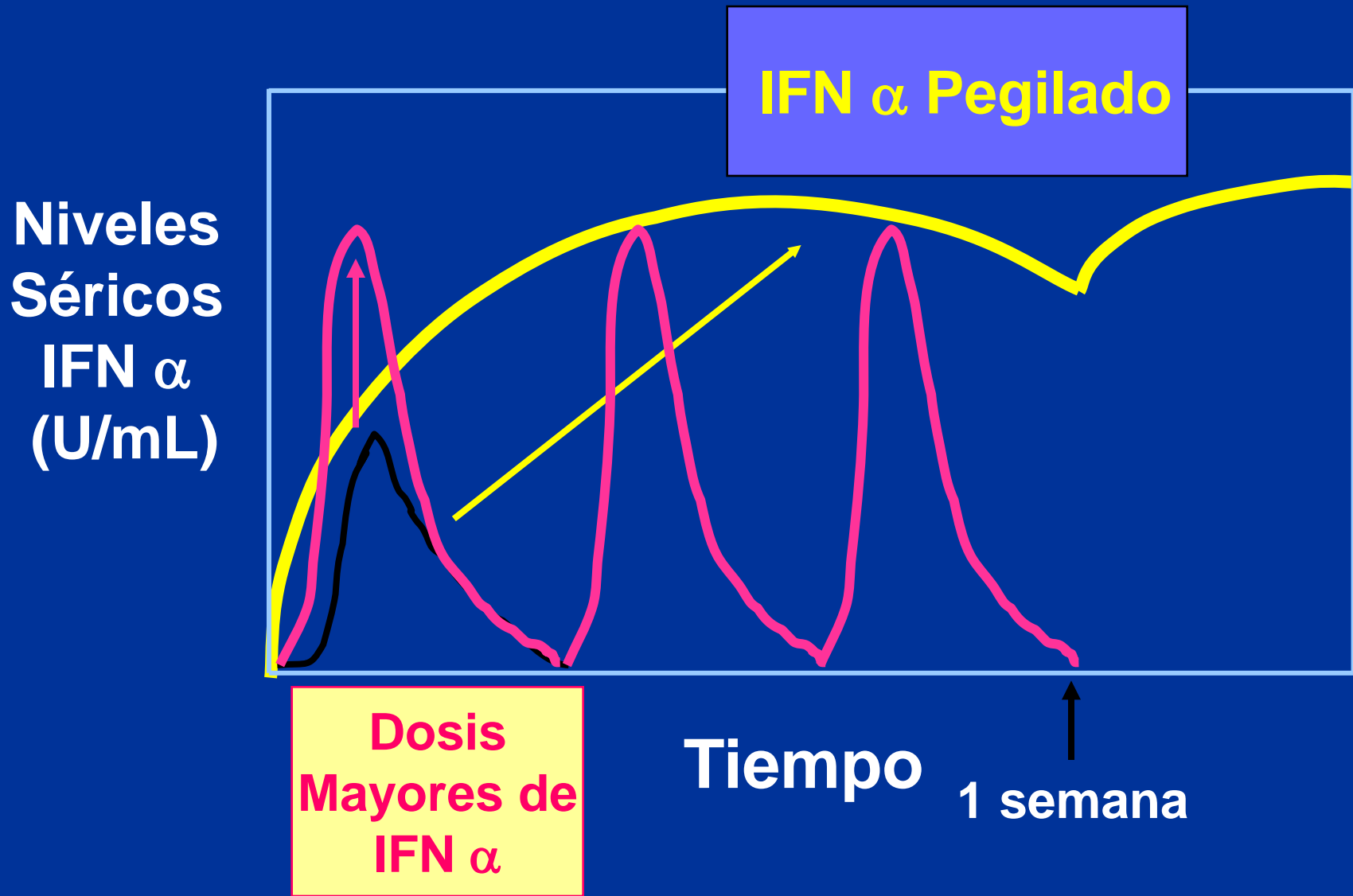
# UN NUEVO STANDARD TERAPÉUTICO PARA LA HEPATITIS C CRÓNICA

*Rata Sostenida de  
Respuesta en  
Pacientes Nuevos*



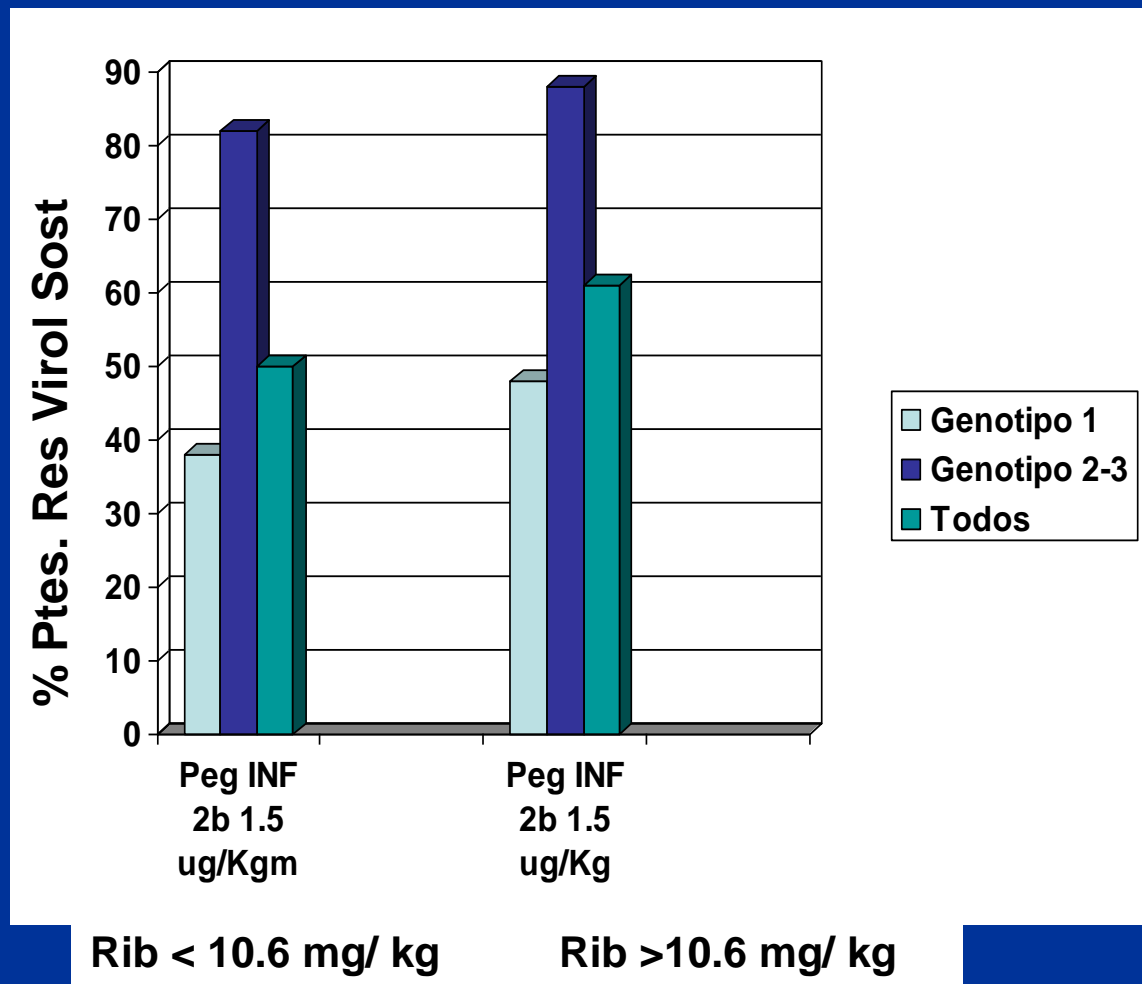
Source: combined data from Poynard et al (1998) and McHutchison et al (1998)

# Optimizando la Cinética de los Interferones $\alpha$



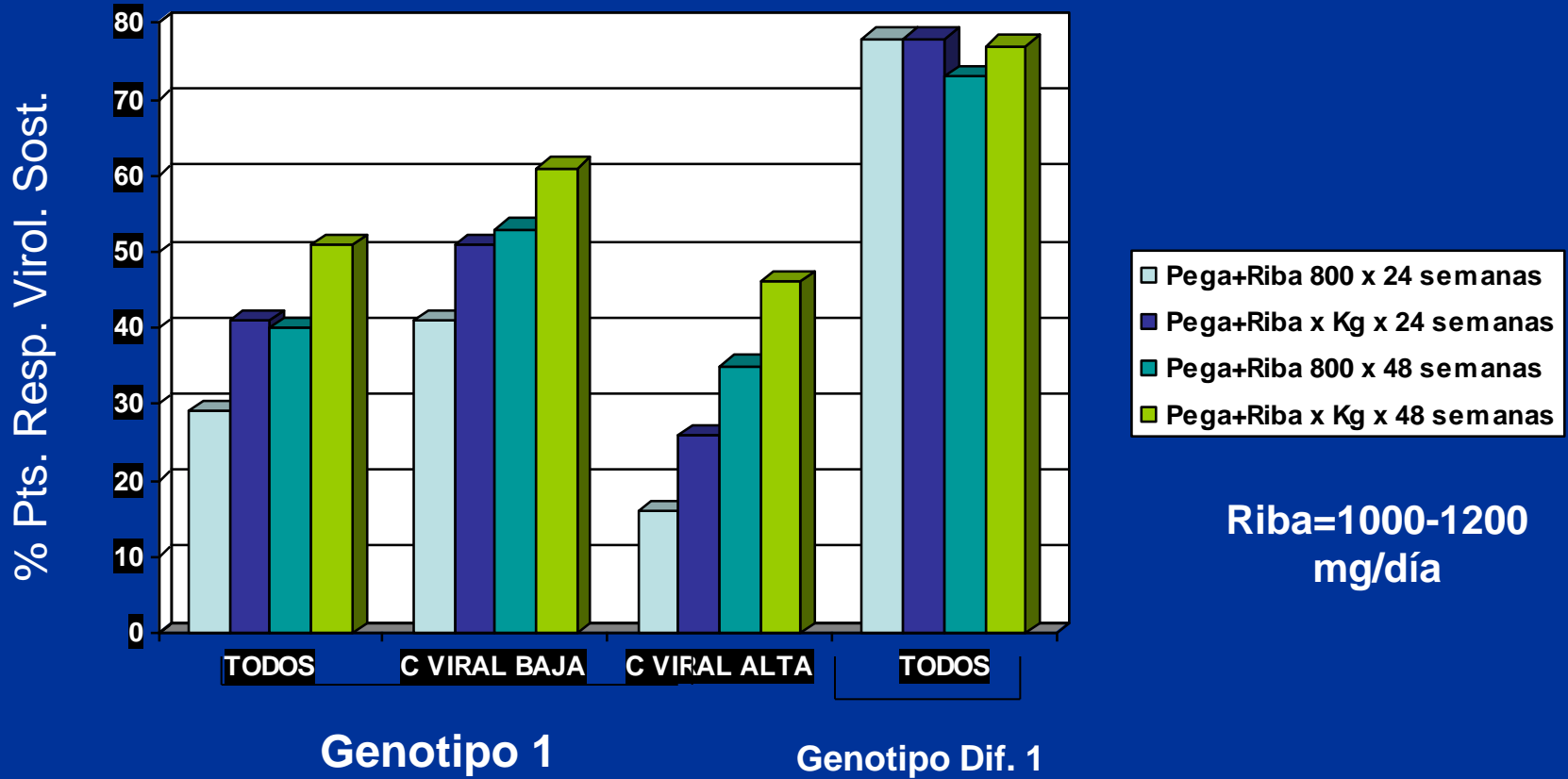
# RESPUESTA VIROLÓGICA SOSTENIDA

## Peg-INF alfa 2b 1.5 ug / kg



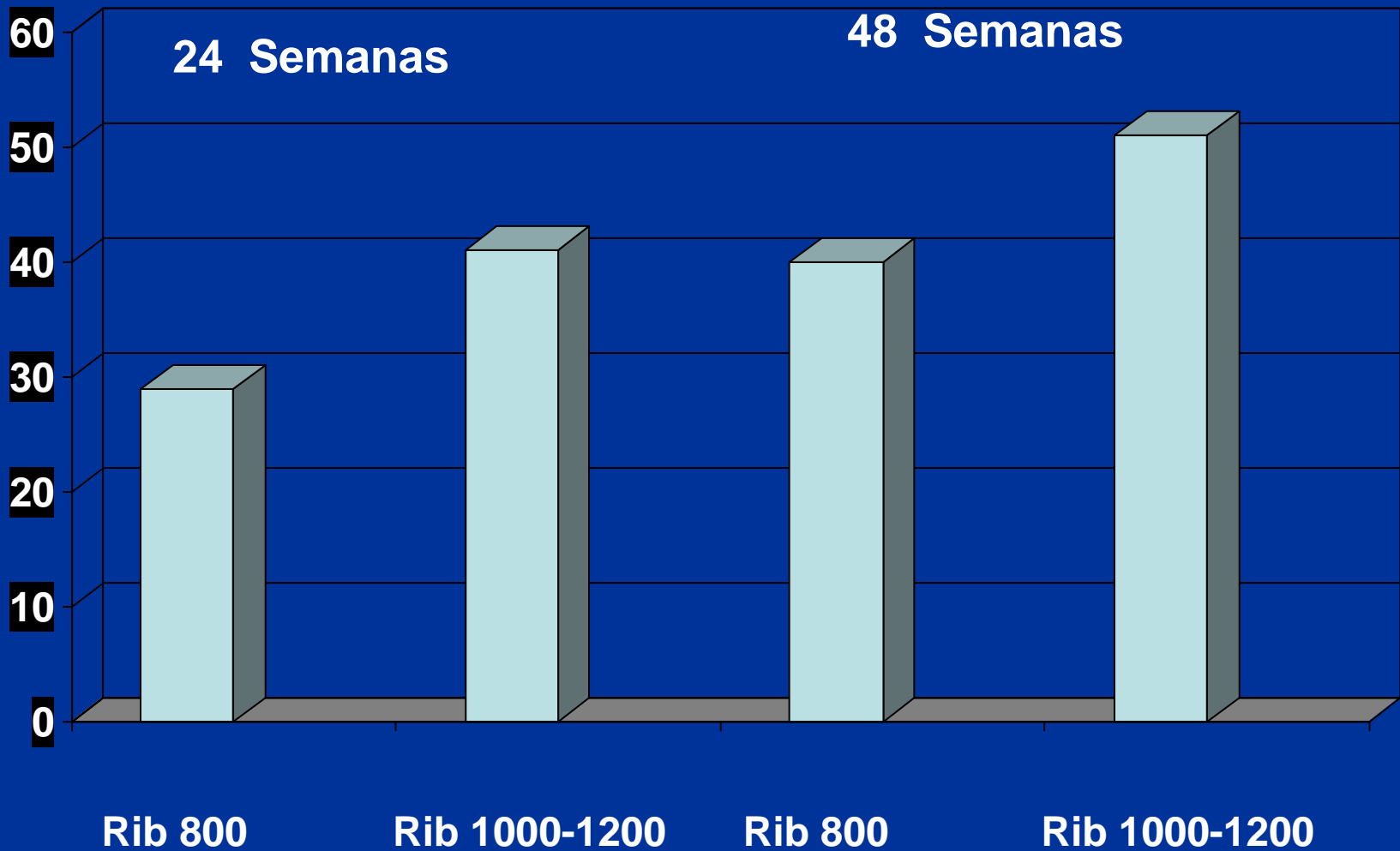
# RESPUESTA VIROLÓGICA SOSTENIDA

## Peg- INF alfa 2a



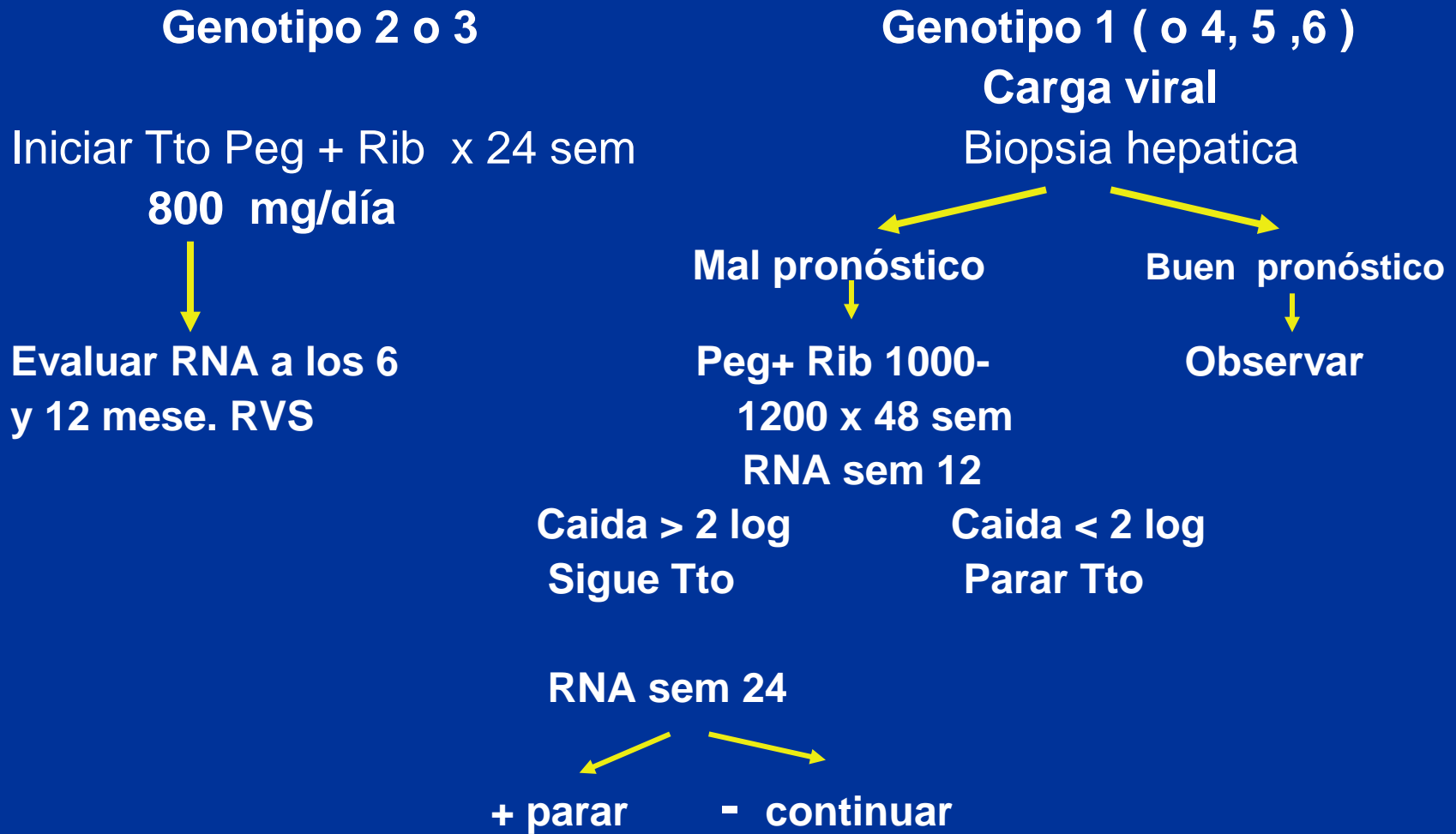
# Peg-INF alfa 2a (40kd). Genotipo 1

## Respuesta Viroológica Sostenida



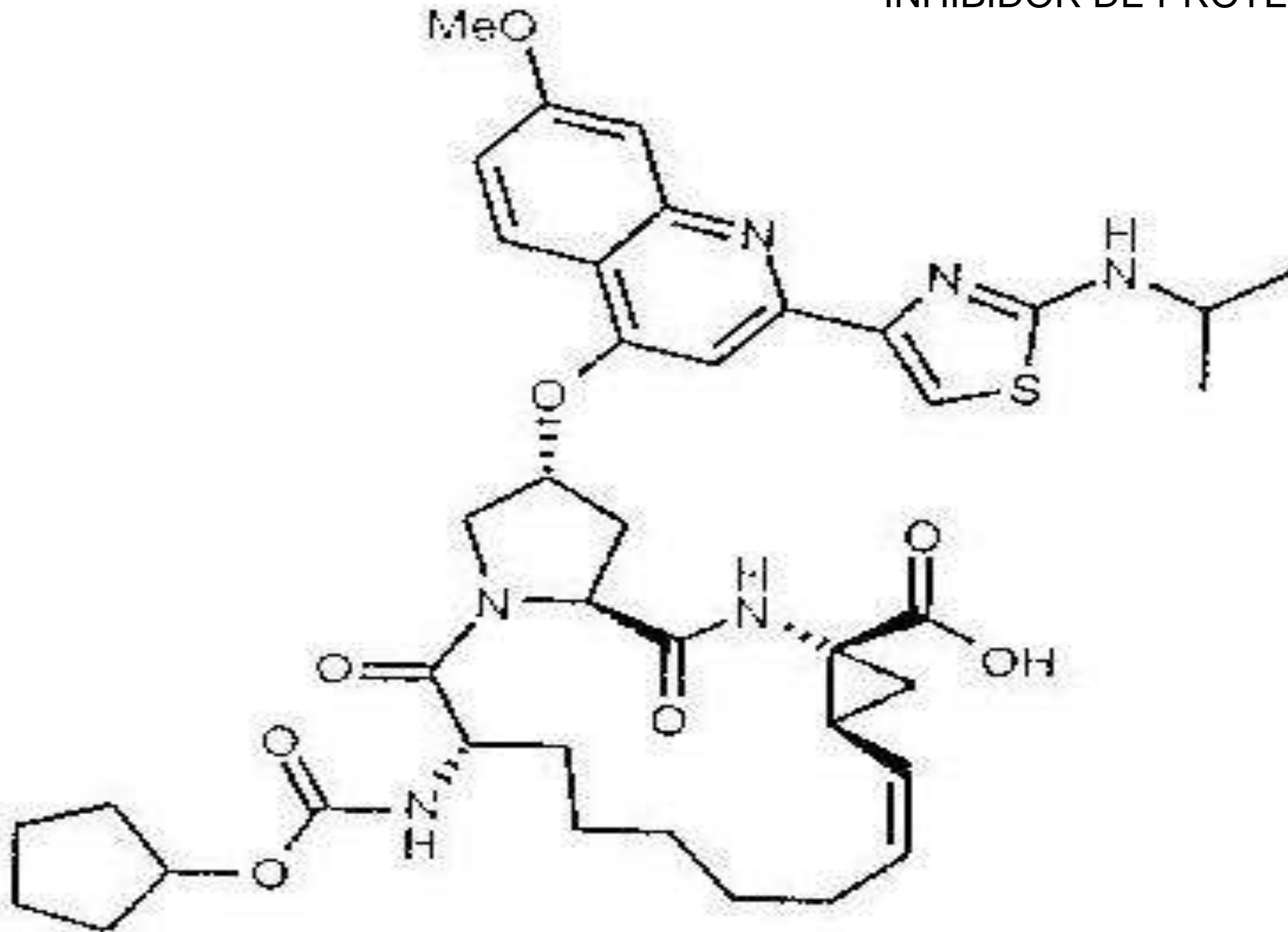


# HCV tratamiento



# Estructura Química de BILN 2061

INHIBIDOR DE PROTEASA





# Antiviral efficacy of BILN 2061 in HCV-infected patients.

