

Lecturas recomendadas

- Lau DT, Membreno FF. Antiviral therapy for treatment hepatitis B virus patients. *Gastroenterol Clin N Am* 33 (2004) 581-599.
- Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of Hepatitis B: 2000-Summary of a Workshop. *Gastroenterology* 2001; 120: 1828-53.
- García, L, González F. Hepatitis B Crónica. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 4, 11-17.

Adefovir Dipivoxil

(Adefovir Dipivoxil)

Francisco Javier Hevia-Urrutia

Resumen: El adefovir es un nucleótido que se utiliza por vía oral, sin resistencia conocida hasta los dos años de tratamiento. Actúa en los pacientes con hepatitis B crónica Age+ y Age-, es efectivo en resistentes a lamivudina. Es un medicamento bien tolerado en cirróticos descompensados y trasplantados. Se requiere ajuste de dosis con alteración de la función renal.

Descriptores: tratamiento, adefovir.

Abstract: Adefovir is a nucleotide orally administrated with unknown resistance until two years of treatment. It is recommended for patients with chronic hepatitis B + and e -, it is resistant to Lamivudine. It is a well tolerated drug by decompensated, transplanted cirrhotic. Dose adjustment is required in renal impairment.

Key words: treatment, ADF, adefovir.

Se trata de la prodroga del adefovir (ADF), la cual en esa forma, es mejor absorbida por la célula intestinal, para luego fosforilarse dentro del hepatocito y convertirse en adefovir. Este adefovir es el primer nucleótido aprobado por el FDA El deoxyADP que participa en la cadena DNAP del virus B es reemplazado por el adefovir, rompiendo la cadena principal del virus impidiendo su replicación. Por dicha, la afinidad del ADF por el DNA humano es débil. (Tendría que usarse una dosis de 10 a 700 veces para inhibir el DNA humano). Esta droga tiene acción contra el virus Herpes tipo varicela zoster y Epstein Bar.

Gastroenterólogo, Hospital San Juan de Dios.

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/39-40
Acta Médica Costarricense, ©2008
Colegio de Médicos y Cirujanos

Farmacología

Dosis 10 mg por día si la función renal es normal. No hay diferencia en tomarla con o sin alimentos en cuanto a su biodisponibilidad. No inhibe el citocromo P-450. Diez mg diarios no da problemas renales, 30 mg diarios en un 8% tuvo aumento de la creatinina que disminuyó al bajar la dosis. La droga es excretada por el riñón, por lo que necesita ajustar su dosis (Cuadro 1).

En caso de daño hepático no requiere ajustar la dosis. Exacerbaciones de hepatitis (elevación de las ALT 10 veces su valor normal) ocurre en el 25% de los pacientes al discontinuar la dosis, sin ocurrir descompensación hepática. Resistencia total después de 144 semanas es de 3.9%

Su eficacia es contra hepatitis B crónica e positivos; hepatitis B crónica e negativos; resistentes a la lamivudina; enfermedad por virus B crónica avanzada; post trasplantados.

El objetivo de la eficacia del ADF es mejoría histológica; carga viral indetectable.

En los pacientes crónicos virus B, antígeno e positivo (Marcellin *et al*):

a) histología mejoró en un 53% de los pacientes; b) virus no detectable en un 21%; c) seroconversión de e + en un 12 % al año, a las 72 semanas sube al 23%;d) al año no hay mutantes resistentes; e) al año, 21% no detectable , al año y medio (72 semanas) sube al 46%; f) al año el 34% mejoró la fibrosis en un estadio (score ishak) pero un 21% empeoró; el 90% mantuvo las mejoras al año después; g) 7% no continuó el tratamiento, comparado a un 8% de los pacientes que recibieron placebo; h) eventos clínicos adversos severos ocurrieron en el 10% siendo los más importantes: faringitis (26%), cefalea (25%), astenia (25%), dolor abdominal (18%), síndrome gripal (16%) diarrea (13%). Comparando la resistencia con lamivudina ver cuadro 2.

Cuadro 1. Aclaramiento de creatinina (ml/min)

≥ 50	20-49	10-19	Hemodiálisis
10mg c/24 hrs.	10 mg c/48hrs	10 mg c/72 hrs.	10 mg c /7 días post hemodiálisis

Cuadro 2. Comparación de la resitencia LAM y ADV

	ADV %	LAM %
Al año	0	24
2 años	2	42
3 años	3.9	53
4 años	-	70

En pacientes crónicos virus B, antígeno e negativo

Se consideran las mutantes precoces o variantes de virus B, antígeno e negativo con carga viral mayor de 10^6 copias por ml. La prevalencia de los virus crónicos B, antígeno e negativos en el Mediterráneo es de un 33%, Asia un 15% y 14% en USA y Europa. De estos el mutante pre core ocurrió en el 92% en el Mediterráneo, 50% de los de Asia y 24% de USA y Europa. Este grupo de pacientes tienen: una histología más agresiva; más crisis de elevaciones de ALT y viremia; menor respuesta al interferón que los e positivos.

Resultados del estudio de Hadziyannis son los siguientes: con respecto al puntaje de fibrosis, 35% está mejor, al año. A los 3 años mejoró al 63%; DNA por virus B no detectable (menos de 1000 copias/ml) en el 68% al año y 79% a los 3 años; ALT normal en 73% al año y 88% a los 3 años.

Lecturas recomendadas

- Bader T. Treatment of Hepatitis B. Istanbul Medical Publishing Co. 1st edition, 2006
- Marcellin P, Chang TT, Lim S G, et al. Adefovir Dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348:16-18.
- Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote J, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348:800-807.
- Hadziyannis SJ, Tassopoulos N, Chang T, et al. Three year study of adefovir dipivoxil demonstrates sustained efficacy in presumed precore mutant chronic hepatitis B patients in a long term safety and efficacy study. *J Hepatol* 2004; 40 (suppl 1): S17
- Schiffman M, Marcellin, Jeffers L, et al. HBsAg seroconversion in adefovir dipivoxil treated chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2004; 40:S17.

Entecavir

(Entecavir)

William Piedra-Carvajal

Resumen: Es un análogo nucleósido de guanosina con actividad selectiva contra hepatitis B, que ha surgido como una opción terapéutica en pacientes que desarrollan resistencia a la lamivudina con un perfil de seguridad similar a esta, encontrándose prácticamente ausencia de resistencia en casos de tratamiento por 1 año con una dosis de 1mg/día.

Descriptores: entecavir, tratamiento, hepatitis b, análogo nucleósido, resistencia

Abstract: It is a nucleoside analogue of guanosine with selective activity against hepatitis B. It has come out as a

therapeutic option for patients who develop resistance to Lamivudine with a security profile similar to this medicine. There is absence of resistance in case of 1 year treatments with a dosage of 1mg/day.

Key words: entecavir, treatment, hepatitis b, nucleoside analogue.

Es un análogo nucleósido de guanosina con actividad selectiva contra hepatitis B, que ha surgido como una opción terapéutica en pacientes que desarrollan resistencia a la lamivudina con un perfil de seguridad similar a esta, encontrándose prácticamente ausencia de resistencia en casos de tratamiento por 1 año con una dosis de 1mg/día.

El mecanismo de acción de este medicamento consiste en servir como sustrato una vez fosforilado a su forma activa de trifosfato, que compite con la deoxiguanosina trifosfato inhibiendo la acción de la HBV polimerasa (transcriptasa inversa), deteniéndose de esta forma, la síntesis de nuevo ADN de virus B, con la ventaja de ser un inhibidor relativamente selectivo, ya que no realiza la misma función en la polimerasa celular α, β, δ y de la polimerasa mitocondrial, por tanto, produciendo poco efecto en las células del hospedero.

Entecavir fue diseñado inicialmente como una terapéutica para el virus herpes. En general produce una reducción de 2 a 3 log en el ADN viral con un tratamiento corto en dosis que oscilan entre 0,05 y 1mg diario por 28 días con pocos efectos secundarios. Su acción es tan selectiva que prácticamente no tiene actividad sobre la polimerasa del HIV y tiene la ventaja de poderse administrar, al menos, en estudios in vitro junto con la terapia antiretroviral sin que se disminuya la acción de los medicamentos para el HIV, ni del entecavir para el virus B.

En estudios clínicos entecavir 0,5mg día, utilizado en pacientes no tratados previamente con lamivudina, se alcanzó un 81% de reducción de la carga viral a menos de 300 copias/ml en 48semanas, no se demostró luego de estas 48semanas resistencia en ninguno de los pacientes con respuesta adecuada, y en dos pacientes que demostraron una recaída tampoco se encontró alguna resistencia evidenciable al análisis de ADN viral.

En pacientes con tratamiento previo con Lamivudina se logró que 22% alcanzaran valores de carga viral menores a 300 copias/ml con una dosis de 1mg día por 48semanas, en los pacientes con ADN detectable se demostró 7% de resistencia para entecavir, compartiéndose algunas de las mutaciones con la resistencia de la lamivudina en lo que se conoce como resistencia cruzada y que se ha observado, previamente, en los análogos de nucleósidos. Sin embargo, cabe destacar que este fenómeno de resistencia cruzada se ha observado para lamivudina y no así para adefovir

Gastroenterólogo, Hospital México

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/40-41
Acta Médica Costarricense, ©2008
Colegio de Médicos y Cirujanos