

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 Hepat* 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

Farmacocinética

Su absorción es buena a nivel oral, alcanza valores estables de medicamento en sangre entre los 6 a 10 días luego del inicio de la administración (4,2ng/ml con dosis de 0,5mg). Sin embargo, la administración con alimentos disminuye y retarda su absorción por lo que se debe recomendar su toma con el estómago vacío 2 horas antes o 2 horas después de los alimentos.

Se distribuye en todo el organismo y se une poco a proteínas 13% aproximadamente, no tiene acción sobre el citocromo p-450 por lo que no interactúa con medicamentos metabolizados por esta vía, su eliminación es por vía renal tanto por filtración como por secreción tubular.

Por esta eliminación renal se debe ajustar la dosis de acuerdo a la misma, siendo por ejemplo mayor la vida media en adultos mayores comparados con jóvenes. En el caso de pacientes con hemodiálisis debe administrarse el medicamento luego de la misma.

Por su eliminación meramente renal no se debe realizar ajuste alguno en pacientes con daño hepático, lo anterior comprobado incluso en pacientes con hepatopatía crónica evolucionada Child C. En estudios piloto en pacientes post trasplante no se demostró interacciones con tacrolimus o cyclosporina sin embargo, su acción y otras interacciones no han sido estudiadas adecuadamente. Lo más relevante en postransplantados es la adecuada función renal.

Indicaciones

Está indicado en pacientes con HBV y que presenten replicación activa y aumento de las aminotransferasas o cambios a nivel histológico con actividad demostrada de la enfermedad, dicha indicación sobre todo válida para pacientes con resistencia a lamivudina o a otro análogo de nucleosidos, y con limitación de datos al respecto para pacientes coinfectados con HIV

Estudios Clínicos

En estudios fase III en comparación con lamivudina, se estudió una muestra de 1633 pacientes de estos 709 presentaban HBeAg (+) y 638 presentaban HBeAg (-), sin tratamiento previo con análogos de nucleósido, con carga viral elevada y con elevación al menos veces de las aminotransferasas. Entre los grupos de estudio que se realizó a doble ciego, randomizado y multicéntrico, no existían diferencias significativas en la edad, sexo o raza, así como tratamientos previos (13% de tratamiento previo con interferón). Luego de 48 semanas de tratamiento con 0,5mg de entecavir y de 100mg de lamivudina, se obtuvo mejoría histológica (mejoría en el score de Isaac de 2 puntos), virológica (disminución de la carga viral) y bioquímica

(mejoría de transaminasas) en todos los grupos tratados con entecavir con respecto a lamivudina.

Como se describió, pareciera ser útil en pacientes con resistencia a la lamivudina, esto se ha comprobado por muestras in vitro, en los estudios clínicos como se mencionó se requieren dosis más altas a las usuales (de 1mg).

En otro estudio en pacientes con resistencia a lamivudina se analizaron 286 pacientes iniciándose con una dosis de 1mg/día demostrándose adecuada respuesta cercana al 70% sin mostrar la presencia de resistencia luego de 48 semanas de tratamiento.

En otro estudio de 169 pacientes comparado con lamivudina se logró la meta de virus indetectable en el 84% de los pacientes contra un 58% de los pacientes con lamivudina. Sin embargo, seroconversión HBeAg fue rara y por otra parte, la muestra realmente era insuficiente desde el punto de vista estadístico.

Efectos secundarios

Dentro de los efectos secundarios más frecuentes se encuentra la neurotoxicidad, cefalea, mareos, fotofobia.

En conclusión, el Entecavir parece ser un medicamento con adecuado perfil de seguridad y que muestra una respuesta virológica adecuada sobre todo, en pacientes con resistencia a lamivudina.

Lecturas recomendadas

- De Man RA, Wolters LM, Nevens F, Chua D, Sherman M, Lou CL, et al. Safety and efficacy of oral entecavir given for 28 days in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2003; 37: 748-755
- Lai C, Rosmawati M, Lao J. Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology* 2002, 123: 1831-1838.
- Colonna R, Rose R. Genotypic Analysis Following 48 Week entecavir treatment of chronic HBV subjects failing lamivudine suggest sustained susceptibility and lack of resistance development. *Hepatology* 2002, 36: 644A
- Tassopoulos N, Hadziyannis S, Cianciara J. Entecavir is effective in treating patients with chronic hepatitis B who have failed lamivudine therapy. *Hepatology* 2001, 34: 340A
- Colonna R, Rose R. Absence of entecavir resistance emergence in lamivudine-refractory patients treated for at least one year with entecavir in study A1463-014. *J Hepatol* 2004, 40(suppl.1): 15
- Levine S, Hernandez D, Yamanaka G, Zhang S, Rose R, Weinheimer S, et al. Efficacies of entecavir against lamivudine-resistant hepatitis B virus replication and recombinant polymerases in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2525-32-33.