

Nuevos tratamientos para el manejo de la Hepatitis B

(New treatments for the management of Hepatitis B)

Federico Salom-Macaya

Resumen: El tratamiento de hepatitis B está en fase de experimentación en espera de obtener medicamentos con mayor eficiencia y menor resistencia. La mayoría de los medicamentos, en experimentación, son análogos de nucleósidos y nucleóticos que inhiben competitivamente la polimerasa HBV. La emtricitabina es un medicamento que potencialmente se podría utilizar en pacientes coinfectados con HIV con el inconveniente de la resistencia cruzada a lamivudina. El tenofovir es un medicamento prometedor en los pacientes coinfectados con HIV tanto los Hbe Ag negativo como los resistentes a lamivudina. Prodrogas como el pradefovir se visualizan como medicamentos más efectivos y con menos efectos adversos que la droga original. La mayoría de estos medicamentos requieren de más estudios para definir su rol en el tratamiento de la hepatitis B crónica.

Descriptores: tenofovir, emtricitabina, pradefovir

Abstract: Hepatitis B treatment is in the experimentation stage expecting to obtain more effective and less resistant treatments. Most treatments under experimentation are nucleoside and nucleotide analogues that competitively inhibit HBV polymerase. Emtricitabine is a drug that could be used in con-infected HIV patients with the inconvenience of cross-resistance to lamivudine. Tenofovir is a promising drug for co-infected HIV patients, not only for the HbeAg negative but also for those resistant to lamivudine. Pro-drugs such as pradefovir are considered more effective and with less adverse effects than the original drug. Most of these drugs require more studies to define its role in the treatment of chronic hepatitis B.

Key words: tenofovir, emtricitabine, pradefovir.

La infección por hepatitis B es un problema de salud pública a nivel mundial, con aproximadamente 350 a 400 millones de personas infectadas crónicamente con este virus. Con el mejor entendimiento de la patogénesis de la infección

por virus B, han surgido una serie de medicamentos para el manejo de esta enfermedad. En este momento, existen únicamente, cuatro medicamentos aprobados por la FDA para el tratamiento de la hepatitis B crónica (interferón, lamivudina, entecavir y adefovir). Sin embargo, todos tienen sus limitaciones y no contamos con un medicamento ideal.

El manejo con interferón, lejos de ser un tratamiento ideal, tiene una respuesta al tratamiento no mayor al 35%. Por otra parte, la lamivudina tiene un alto porcentaje de resistencia alcanzando más de un 20% en el primer año y hasta 70-90% a los 3 y 5 años de tratamiento. Es por esta razón que en los últimos años se ha invertido en el desarrollo de medicamentos con mayor efectividad y menor resistencia. Tanto el adefovir como el entecavir existen como opciones de tratamiento para pacientes resistentes a lamivudina. Sin embargo, existe una gran gama de medicamentos que están en fase experimental con el objetivo de encontrar un medicamento óptimo para el manejo de la hepatitis B crónica.

A continuación, se presentan dichos medicamentos que en un futuro cercano serán utilizados en la terapéutica de esta enfermedad. La mayoría de estos medicamentos son análogos de nucleósidos o de nucleótidos que desarrollan una inhibición competitiva por la polimerasa de HBV DNA, lo que genera una terminación temprana de la elongación del DNA generando una inhibición de la replicación viral.

Emtricitabina (B-2-3-dideoxi-5-fluoro-3-tiacitidina)

Análogo de citidina con actividad contra HBV y HIV-1. Este aprobado para el manejo de HIV y se encuentra en fase III de estudio clínico para el manejo de infección por HBV. Es eliminado por vía renal y tiene una vida media de 6-9 horas. Su actividad es dosis dependiente y con 200 mg por día, durante dos años tiene una respuesta serológica favorable de 51% con seroconversión de 29% y desarrollo de resistencia de 19%, con resistencia cruzada con lamivudina por ser drogas con estructura similar y sitios de mutación compartidos. Tiene pocos efectos adversos y de poca importancia (cefalea, dolor abdominal, infección, malestar general).

Clevudina (2-fluoro-5-metil-b,1-arabinofuranozil (L-FMAU)

Análogo de pirimidina efectivo contra EBV y HBV. Se encuentra en fase I/II de estudio para el tratamiento de hepatitis B. Estudio en humanos con diferentes dosis por 4 semanas y demostrando respuesta sostenida a las 24 semanas sobre todo, con dosis de 100 mg. Se demostró pérdida de HbeAg en 19% con pocos efectos secundarios.

Gastroenterólogo, Hospital México

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/43-44
Acta Médica Costarricense, ©2008
Colegio de Médicos y Cirujanos

Tenofovir (Tenofovir disoproxil fumarato)

Análogo de nucleósido de adenosina aprobado como tratamiento antiretroviral que tiene actividad contra HBV. En pacientes coinfectados con HIV y HBV se ha visto una disminución de 4 log luego de un año de tratamiento por lo tanto, es una buena opción terapéutica en este tipo de pacientes, en los cuales de prevalencia de HBV, es diez veces mayor. Inclusive, se ha documentado efectividad contra virus mutantes resistentes a lamivudina. Su efectividad está demostrada tanto en pacientes Hbe Ag positivo como negativo. La dosis es de 300mg por día. Se requieren estudios adicionales para evaluar su rol como monoterapia. En relación con efectos adversos, se ha reportado toxicidad renal, ruta por donde es eliminado. Otros más infrecuentes son hipofosfatemia, náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, astenia.

Valtorcitabine (B-L-2-deoxicidina (LdC))

Inhibidor selectivo de la replicación de HBV, sin evidencia de actividad contra otros virus. Al menos, in vitro, ha demostrado actividad sinérgica en combinación con la telbivudina. En estudios fase I/II ha demostrado disminución de 2.7 log del HBV DNA y por el momento, no ha evidenciado efectos adversos. Requiere de más estudios.

Amdoxovir (B-D-2,6-diaminopurinadioxilano)

Es una prodroga que tiene efectividad contra HIV-1 y que aún está en estudios fase I/II para el tratamiento de pacientes HIV positivos. Su sensibilidad contra cepas resistentes a lamivudina es inconsistente y requiere mayor evaluación.

Lobucavir

Es un análogo carboxílico de oxetanocin que ha demostrado efectividad contra HBV pero que sus estudios fueron suspendidos cuando se evidenció el desarrollo de tumores hepáticos y del tracto digestivo en roedores.

Pradefovir (Mesilato de pradefovir)

Es una prodroga de Adefovir que es transformada a nivel hepático, por el citocromo P450 3A4 a su compuesto activo. El objetivo de esta prodroga es obtener concentraciones mayores del medicamento a nivel hepático con menor toxicidad renal. Estudios en fase II han demostrado que la respuesta es equivalente a Adefovir. Por el número de pacientes analizados requiere más estudios.

Heteroarildihidropiridinas

Representa compuestos que efectivamente inhiben la replicación de HBV a nivel de la capsida viral. Requiere más estudios para definir su utilidad a futuro como tratamiento de la hepatitis B crónica.

La gama de medicamentos en estudio para el tratamiento de la hepatitis B crónica es bastante amplia y la mayoría requiere de más análisis para definir qué rol van a tomar en la terapéutica de esta enfermedad. Hay muchas incógnitas que están pendientes por definir como son las dosis, el tiempo de tratamiento, la resistencia y la posibilidad de combinar algunos de estos medicamentos para lograr un efecto sinérgico sin embargo, estas son preguntas que con el paso del tiempo y con la evolución de los estudios y la experiencia clínica se irán resolviendo.

Lecturas recomendadas

- Gish, Robert. Current Treatment and Future Directions in the Management of Chronic Hepatitis B Viral Infection. *Clinics in Liver Disease*. 2005; 9: 541-565.
- Lok, Anna, McMahon B. AASLD Practice Guidelines, Chronic Hepatitis B: up Update of recommendations 2004; 39: 857-861.
- Quan, David and Peters, Marion. Antiviral therapy: nucleotide and nucleoside analogs. *Clin Liver Dis* 2004; 371-385.
- Ghany, Marc and Doo, Edward. Management of Chronic Hepatitis B. *Gastroenterol Clin North Am*. 2004; 8: 563-579.
- Ghany, Marc and Doo, Edward. Assessment and management of chronic hepatitis B. *Infect Dis Clin North Am* 2006;20: 63-79.
- Hui, Chee-kin. Management of chronic hepatitis B in treatment experienced patients. *Gastroenterol Clin North Am*. 2004; 33: 601-616.
- Benhamou, Yves and Bonyhay, Luminita. Treatment of hepatitis B virus infection in patients coinfecting with HIV. *Gastroenterol Clin North Am* 2004; 33: 617-627.