

## Editorial

# Nuevos avances terapéuticos en la hepatitis crónica B: Posición del entecavir

V. Olaso

*Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Universitario La Fe, Avda. Campanar 21, 46009 Valencia*

En los últimos 15 años se han producido importantes avances terapéuticos en la hepatitis crónica causada por el virus B de esta infección (VHB): interferón alfa-2b, seguido por peginterferón alfa-2a, por análogos de nucleósidos/nucleótidos (lamivudina, adefovir dipivoxil y entecavir) y más recientemente telbivudina (aprobada a finales de 2006 en Estados Unidos). Los análogos de nucleósidos/nucleótidos son más convenientes que los tratamientos basados en el interferón, ya que presentan pocos efectos adversos, si bien la respuesta virológica sostenida es infrecuente después de suspender el tratamiento, y por ello los análogos requieren un tratamiento prolongado, en muchos casos indefinido, particularmente en los pacientes HBeAg negativo.

Por otra parte, el tratamiento durante largo tiempo con algunos de los análogos de nucleósidos/nucleótidos se asocia con un riesgo elevado de resistencias a estos fármacos, apareciendo mutaciones en la DNA-polimerasa del VHB que inducen pérdida de la respuesta inicial, caracterizada por una reelevación importante de la carga viral del VHB ( $>10$  veces los valores basales o  $>1 \log_{10}$ ), hipertransaminemia y en

algunos casos descompensación de la enfermedad hepática.

El problema de la resistencia ha llevado a un intenso análisis del empleo de estos nuevos agentes antivirales con el objetivo de prevenir la cirrosis, la descompensación de la cirrosis y el carcinoma hepatocelular. Además, diversos estudios internacionales, particularmente asiáticos, han demostrado que una profunda y persistente inhibición del DNA del VHB es uno de los objetivos más importantes para prevenir la cirrosis y el carcinoma hepatocelular. El fármaco con mayor potencia inhibitoria del DNA del VHB se relaciona también con una menor resistencia, al menos en los pacientes que reciben el primer tratamiento antiviral. En consecuencia, el fármaco ideal debería caracterizarse por una potente y persistente actividad antiviral asociada a una mínima resistencia. Y actualmente estos objetivos son muy difíciles de conseguir.

La incidencia de la resistencia genotípica depende de factores virales (elevada replicación viral, mutaciones preexistentes), de factores farmacológicos (potencia del fármaco, estructura y barrera genética a la resistencia) y de factores dependientes del huésped

(primer tratamiento, cumplimiento del tratamiento, inmunidad, farmacocinética, etc.), así como de la sensibilidad de los métodos de secuenciación empleados.

Diversas asociaciones científicas [*American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD), *Asian Pacific Association for the Study of Liver Diseases* (APASLD), *European Association for the Study of the Liver* (EASL) y un grupo de hepatólogos de Estados Unidos] han elaborado guías clínicas muy útiles en el tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica B, con diferencias insustanciales entre ellas:

- En pacientes con hepatitis crónica B sin cirrosis, el tratamiento debe iniciarse en aquéllos con HBeAg positivo y elevación persistente de la GPT (cualquier elevación en algunas guías y >2 veces los valores normales en otras), y con concentraciones elevadas de DNA del VHB (>20.000 UI/ml); en los pacientes con HBeAg negativo hay un menor consenso en las cifras de DNA del VHB (entre 2000 y 20.000 UI/ml). El algoritmo establecido por el grupo de hepatólogos de Estados Unidos es menos restrictivo, recomendando el inicio del tratamiento antiviral en cualquier paciente con valores elevados de GPT sin necesidad de realizar una biopsia hepática. La guía AASLD recomienda iniciarlo con adefovir, entecavir o peginterferón alfa-2a como primera línea de tratamiento. La lamivudina y la tenbivudina no son recomendadas por sus elevadas tasas de resistencia (lamivudina: primer año 23%, cuarto año 70% y quinto año 65%; tebivudina: segundo año HBeAg positivo 21% y HBeAg negativo 8,6%).
- En los pacientes con cirrosis hepática por VHB, el tratamiento debe iniciarse con DNA del VHB detectable, incluso con una carga viral <2000 UI/ml, e independientemente del estado serológico, HBeAg positivo o negativo, y de los valores de GPT. El tratamiento recomendado consiste en adefovir y entecavir, si bien el peginterferón podría utilizarse en aquellos pacientes con precirrosis, HBeAg positivo, GPT elevada y carga viral relativamente baja.
- En los pacientes con valores normales de GPT la controversia es patente. Este grupo, denominado “in-

munotolerantes”, se caracteriza por presentar una elevada carga viral (>200.000 UI/ml), valores normales de GPT y ausencia o mínima actividad necroinflamatoria. Algunos autores sugieren que no deberían ser tratados teniendo en cuenta que todavía no se conoce la eficacia de estos fármacos a largo plazo, si bien sugieren un seguimiento muy próximo con el fin de justificar el tratamiento. Otros, en cambio, sugieren realizar una biopsia hepática e indicar tratamiento antiviral en caso de detectar fibrosis hepática o una moderada actividad necroinflamatoria.

La selección más adecuada del primer tratamiento antiviral debe cumplir, al menos, dos criterios importantes: elevada potencia antiviral y baja resistencia. Otros factores a tener en cuenta son la carga viral, HBeAg positivo o HBeAg negativo.

De los antivirales antes mencionados, el entecavir es el más potente inhibidor del DNA del VHB (–6,23 a –6,9 log a las 12 y 48 semanas de tratamiento), muestra una baja tasa de resistencias (<1% al año y a los cuatro años de tratamiento) y una elevada tasa de respuesta (con el primer tratamiento, DNA del VHB indetectable en el 67% de los pacientes HBeAg positivo y en el 90% de los HBeAg negativo). En los pacientes con una gran carga viral y transaminasas elevadas, con o sin cirrosis hepática, el entecavir puede ser el fármaco más apropiado. En cambio, si la carga viral es baja, tanto el entecavir como el adefovir pueden utilizarse (la tasa de resistencias al adefovir es baja: 29% a los cuatro años de tratamiento).

El peginterferón alfa-2a sería una correcta indicación en los pacientes HBeAg con una carga viral baja y moderada elevación de las transaminasas (>5-10 veces los valores normales, si bien las cifras normales deben considerarse más bajas: <19 UI/l en mujeres y <29 UI/l en hombres).

En pacientes con resistencia a la lamivudina, la combinación de lamivudina más adefovir, entecavir solo, entecavir más adefovir y en un futuro próximo la utilización de tenofovir (aprobado en el VIH) más adefovir podrían ser otra buena opción terapéutica.

Finalmente hay que señalar que la utilización de tratamientos combinados sin resistencia cruzada puede ser, en un futuro, una buena alternativa.