Tratamiento de infección por virus de hepatitis B con entecavir

A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. Chang T, Gish R G, de Man R, Gadano A. *N Engl J Med* 2006; Vol 354: 1001-10.

Uno de los progresos que ha traído en forma secundaria la investigación en SIDA es el descubrimiento de un mayor número de antivirales. En este contexto no es inesperado un trabajo como el que se discute a continuación. A pesar de los esfuerzos y buenas intenciones de la OMS, la hepatitis B sigue siendo una enfermedad que produce más 1 millón de muertes anuales en el mundo y su terapia ha sido lenta de desarrollar, sin haber fármacos que logren su remisión definitiva. Lamivudina ha demostrado efectos interesantes de supresión virológica y mejoría histológica. En este artículo se evalúa el beneficio otorgado por entecavir (Braclude®, Bristol Myers Squibb), un análogo de guanidina, inhibidor de la ADN polimerasa del VHB, en un estudio fase III. Se midió la eficacia y seguridad de entecavir en pacientes con hepatitis B que no hubieran recibido antes análogos de nucleósidos, durante un período de 48 semanas. Ensayo aleatorio, multicéntrico, doble ciego, comparativo entre entecavir y lamivudina. Los pacientes tenían 16 años de edad o más, función hepática compensada y eran HBeAg(+), y además HBsAg(+) al menos 24 semanas previo al estudio, tenían biopsia con demostración de hepatitis en el último año, concentración plasmática de ADN de VHB de al menos 3 mEq/ml y aumento de transaminasas. Se excluyeron pacientes co-infectados con VHC, VHD y VIH. El resultado primario fue la mejoría histológica, en al menos 2 puntos, en la escala necroinflamatoria de Knodell en la biopsia efectuada a las 48 semanas. Resultados secundarios fueron la negativización en sangre del ADN de VHB y la seroconversión HBeAg (negativización de HBeAg, más aparición del anticuerpo correspondiente). Se distribuyeron en forma aleatoria 715 pacientes (357 a entecavir, 358 a lamivudina), lográndose muestras adecuadas de biopsia en 314 pacientes en cada grupo. Noventa y cinco por ciento de los pacientes en entecavir y 90% en lamivudina completaron el tratamiento (esto fue explicado por mayor discontinuación por efectos adversos y pérdida de seguimiento por lamivudina). La tasa de respuesta histológica a entecavir fue de 72 *versus* 62% para lamivudina (p 0,009). Metodológicamente opaca

un poco este resultado, que en menos pacientes en el grupo de lamivudina se logró obtener una muestra de biopsia adecuada. Las transaminasas se normalizaron en 68% en los enfermos con entecavir y en 60% en los con lamivudina (p 0,02). El ADN de VHB en sangre fue negativo en 67% de los enfermos con entecavir y 32% con lamivudina (p < 0,001). La seroconversión HBeAg fue 21% para entecavir y 18% para lamivudina (p 0,33). Después de la semana 48 los pacientes respondedores según protocolo (concentración plasmática de ADN de VHB bajo 0,7 mEq/ml y HBeAg(-)), lo que se logró en 21 y 19% para entecavir y lamivudina respectivamente, fueron seguidos a la semana 24 de discontinuación del tratamiento manteniéndose la respuesta en 82% de los enfermos con entecavir y 73% de los enfermos con lamivudina. No se demostró resistencia fenotípica a entecavir en 2% de los enfermos de ese grupo con rebote de carga viral; en cambio, del 18% de los pacientes con rebote de la concentración plasmática de ADN en el grupo de lamivudina se encontró mutaciones (genotipo) de resistencia en 71%. Las reacciones adversas fueron similares, pero 1 paciente discontinuó por esta causa la terapia con entecavir; en cambio, lo hicieron 9 en el grupo de lamivudina.

Discusión: Los resultados son tremendamente importantes dada la alta efectividad del nuevo fármaco y su alta tasa de seroconversión. No obstante, al igual que sucede con adefovir y lamivudina, debe evaluarse la resistencia a largo plazo y rebote de la enfermedad. En este contexto nos falta aún avanzar en evaluar la eficacia de las asociaciones de estos fármacos y el rol (si aún existe dado su mayor perfil de reacciones adversas) del interferón alfa y el interferón pegilado alfa 2-a. Siendo así, cada vez parece que el tratamiento de la hepatitis B se va acercando más a lo que es el tratamiento de la infección por VIH. A pesar de los buenos resultados, debe considerarse que aún la mayoría de los efectos obtenidos con estos fármacos corresponden a resultados de laboratorio; el impacto clínico a largo plazo es un asunto por dilucidar.

Mario Calvo A.