

Entecavir

A. Mas

Servicio de Hepatología. Institut Clínic de Malalties Digestives i Metabòliques. Hospital Clínic. IDIBAPS. Barcelona. España.

Entecavir (ETV) es un análogo de los nucleósidos que ha mostrado una muy potente actividad contra el virus de la hepatitis B (VHB). Actúa tras ser fosforilado a su forma activa (trifosfato) por las kinasas celulares. Inhibe el ADN polimerasa viral en varios puntos del proceso de la síntesis del ADN (*priming*, síntesis de la primera y segunda hebra del ADN). A diferencia de otros análogos de nucleós(t)idos, no es activo frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). ETV es activo, aunque con una menor eficacia, frente a las mutantes del virus B inducidas por lamivudina^{1,2} (LAM).

ETV fue sintetizado en 1997. En la primera descripción se mostró superior a LAM y al penciclovir *in vitro* en inhibir la replicación de este virus (línea celular HepG2.2.15 que expresa el VHB de forma permanente). Otros estudios *in vitro* acerca de los mecanismos de inhibición de la replicación viral, y de la farmacocinética de ETV mostraron un perfil muy favorable, por lo que más tarde se realizaron estudios *in vivo* en animales de experimentación infectados por hepadnavirus similares al VHB humano (marmotas, patos). Tanto en estudios cortos (1 mes) como largos (14-36 meses), ETV mostró una potente capacidad inhibitoria de la replicación viral en estos modelos animales, con disminución de los niveles de cccADN y de antígenos virales en el hígado. También se observó un retraso en la aparición de hepatocarcinoma. La suspensión del tratamiento con ETV se siguió de la reaparición de la replicación viral. Una revisión de todos estos aspectos ha sido muy recientemente publicada por Zoulim³.

No se ha descrito toxicidad mitocondrial con el uso de ETV. Tampoco alteraciones de la función renal. En estudios con diversos animales de experimentación, especialmente roedores, tratados con dosis 3-40 veces superiores a las usadas en el hombre, ETV se asoció al desarrollo de ciertos tumores¹⁻³ (adenomas y carcinomas de pulmón y de hígado, gliomas cerebrales, fibromas cutáneos). En hu-

manos ETV no se ha asociado a efectos secundarios significativos (ver más adelante). No se conoce la posible teratogenicidad de ETV, por lo que no es aconsejable su uso en pacientes embarazadas.

Tras varios ensayos clínicos en pacientes afectos de infecciones crónicas por VHB, que confirmaron la eficacia y seguridad de ETV, este fármaco fue aprobado en 2005 por la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos como tratamiento de la hepatitis crónica por VHB. En Europa se está pendiente de su aprobación. A continuación se describen los estudios clínicos más importantes.

ETV EN PACIENTES SIN TRATAMIENTO PREVIO CON ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS

En 2002, un estudio doble ciego analizó la eficacia y seguridad de ETV utilizando tres diferentes dosis del fármaco (0,01 mg, 0,1 mg y 0,5 mg/día, vía oral) durante 24 semanas comparándolas con la dosis más habitual de LAM (100 mg/día). Se incluyeron un total de 169 pacientes, HBeAg positivo o negativo. El estudio mostró que ETV inhibió de forma más eficiente el ADN viral que LAM; a la semana 22 de tratamiento el 83,7% de pacientes tratados con ETV fueron ADN viral negativo con el método utilizado, hecho que solamente ocurrió en el 57,5% de los tratados con LAM. La seroconversión HBeAg fue muy infrecuente tanto en pacientes tratados con ETV como con LAM. La eficacia del tratamiento con ETV fue dosis-dependiente. Los efectos adversos fueron similares y leves en ambos grupos. Estos resultados sugerían que ETV era superior a LAM en conseguir reducciones de la replicación del VHB a los seis meses de tratamiento, con un perfil de seguridad excelente, similar al de LAM, y que la dosis adecuada de ETV era de 0,5 mg diarios⁴.

Muy recientemente se han publicado dos estudios que incluyen un número de pacientes muy amplio, procedentes de cuatro continentes (América del Norte y del Sur, Europa, Oriente Medio, Asia y Australia), y por tanto de origen étnico distinto, y probablemente con mecanismos de adquisición del VHB también diferentes^{5,6}. En ellos se

Correspondencia: Dr. A. Mas.
Servicio de Hepatología. Hospital Clínic. Villarroel, 170.
08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: amas@clinic.ub.es

comparó ETV a dosis de 0,5 mg diarios con LAM (100 mg/día) en la hepatitis crónica por VHB con HBeAg positivo⁵ y HBeAg negativo⁶. El tratamiento se mantuvo al menos durante 1 año. El objetivo principal en ambos estudios, doble ciego y aleatorizados, era la mejoría de las lesiones anatomopatológicas, definida por la reducción al menos en dos puntos en las lesiones necroinflamatorias del índice de Knodell, sin empeoramiento de la fibrosis.

En el primer estudio se incluyeron 715 pacientes HBeAg positivo. Ninguno estaba recibiendo análogos de nucleósidos, aunque una minoría (13%) había recibido interferón y un 3% LAM previamente. En el momento de la inclusión, no existieron diferencias significativas entre el grupo tratado con ETV (354 pacientes) y el que recibió LAM (355 pacientes), con respecto a la etnia y continente de origen, al genotipo del VHB causante de la infección, a los niveles de transaminasas ni de ADN viral, así como tampoco en las lesiones detectadas en la biopsia inicial, valoradas tanto por el índice de Knodell global (media de 7,8 puntos en grupo ETV y de 7,7 en grupo LAM) como por el índice de fibrosis de Ishak (2,3 de media en ambos grupos). La gran mayoría de pacientes tenían lesiones de fibrosis inferiores a 3, y solamente el 8% tenía cirrosis, cifra idéntica en ambos grupos.

En la semana 48 de tratamiento se realizó una nueva biopsia hepática. Existió una mejoría de las lesiones anatomopatológicas en el 72% del grupo que recibió ETV y en el 62% del grupo LAM. Esta diferencia fue estadísticamente significativa. Lo mismo ocurrió con el porcentaje de pacientes que negativizaron el ADN viral, con la reducción media de la concentración de ADN viral, y con la normalización de las transaminasas al finalizar el año de tratamiento. No existieron diferencias por lo que respecta al índice de seroconversión HBe, ni en la seroconversión HBs (ver tabla 1).

No se evidenciaron variantes resistentes del VHB en 339 pacientes que recibieron ETV en la semana 48 de tratamiento. Solamente se detectaron varios cambios genotípicos en la región de la transcriptasa inversa viral, pero ninguno apareció en más de tres casos y tampoco se asoció a una reducción de la eficacia al tratamiento. Seis pacientes del grupo tratado con ETV (2%) y 63 del grupo LAM (18%) presentaron un «rebrote virológico» (aumento de la concentración del ADN viral en suero) durante el primer año de tratamiento. En los seis aislados virales de los

pacientes que recibían ETV no se detectaron cambios genotípicos respecto a los hallazgos pretratamiento, y en la semana 48 seguían siendo susceptibles fenotípicamente a este fármaco. Por el contrario, 45 de los 63 de los pacientes que recibían LAM y presentaron este fenómeno tenían mutaciones YMDD en sus aislados virales.

No existieron diferencias significativas entre ambos grupos ni en el tipo ni en la gravedad de los efectos adversos sistémicos. Un paciente del grupo ETV discontinuó el tratamiento; ello ocurrió en 9 casos en el grupo LAM. En cuatro de éstos, y en el paciente del grupo ETV, el motivo para suspender el tratamiento fue un aumento en los niveles de transaminasas. Globalmente, este hecho se observó con más frecuencia en el grupo LAM (6%) que en el grupo ETV (3%). En este último, los aumentos de transaminasas se asociaron con una reducción del ADN viral sérico, todos menos uno fueron transitorios y los pacientes continuaron con el tratamiento. Por el contrario, en más de la mitad de los pacientes que recibían LAM los rebotes de las transaminasas (*flares*) se asociaron a aumentos del ADN viral, y persistieron durante el tratamiento. Ambos grupos pudieron ser analizados hasta la semana 75 del grupo que recibió ETV y en la semana 65 del grupo LAM, momento en que finalizó el seguimiento. Los aumentos de transaminasas en forma de *flares* ocurrieron en 2 de 134 pacientes del grupo ETV y en 9 de 129 pacientes del grupo LAM. Finalmente, fallecieron dos pacientes del total, ambos pertenecientes al grupo LAM⁵.

En el estudio de pacientes con hepatitis crónica por VHB con HBeAg negativo se analizaron un total de 648 pacientes⁶. Al igual que en el trabajo comentado anteriormente, los grupos estaban bien balanceados por lo que respecta a características demográficas, étnicas, genotipo del virus B, niveles de transaminasas y de ADN viral al inicio, así como por los hallazgos de las biopsias hepáticas usando los índices histológicos antes comentados (índice de Knodell grupo ETV 8 puntos, grupo LAM 7,7 puntos, índice de Ishak 2,4 y 2,5 puntos, respectivamente). En un 10% de pacientes del grupo LAM y en un 5% del grupo ETV existían evidencias de cirrosis; las diferencias en este aspecto no fueron significativas. Tampoco lo fueron en el porcentaje de pacientes que habían recibido tratamientos previos de la hepatitis crónica (interferón 13% y 12%, LAM 3% y 4% en los grupos ETV y LAM, respectivamente).

TABLA 1. Resultados más relevantes del tratamiento durante 48 semanas con entecavir o lamivudina en pacientes con hepatitis crónica por virus B con HBeAg positivo⁵ y HBeAg negativo⁶

	Pacientes HBeAg positivo			Pacientes HBeAg negativo		
	Entecavir 0,5 mg/día	Lamivudina 100 mg/día	P	Entecavir 0,5 mg/día	Lamivudina 100mg/día	P
Mejoría histológica (%)	72	62	0,009	70	61	0,01
ADN-VHB negativo (%)	67	36	< 0,001	90	72	< 0,001
Reducción media ADN-VHB (log copias/ml)	-6,9	-5,4	< 0,001	-5	-4,5	< 0,001
Normalización transaminasas (%)	68	60	0,02	78	71	0,045
Seroconversión HBe (%)	21	18	n. s.	n. a.	n. a.	n. a.
Negativización HBsAg (casos)	6	4	n. s.	1	1	n. s.

n. a.: no aplicable; n. s.: no significativo.

La mejoría de las lesiones anatomopatológicas, objetivo principal de ambos estudios, fue observada en éste en la semana 48 de tratamiento en el 70% de los pacientes del grupo ETV y en el 61% de los pacientes del grupo LAM. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas, al igual que los parámetros virológicos (porcentaje de pacientes con ADN viral negativo, reducción media de los niveles de ADN viral respecto a los iniciales), y bioquímicos (porcentaje de casos con normalización de las transaminasas) (tabla 1).

No se registró ningún caso de resistencia genotípica a ETV al comparar las muestras de suero pre y postratamiento en 211 pacientes tratados con el fármaco. El 2% de pacientes que recibieron ETV y 8% del grupo LAM presentaron una reaparición del ADN viral; mientras que en el suero de estos últimos pacientes se detectaron mutantes YMDD en el 80% de casos, ninguna de las muestras del grupo tratado con ETV mostraron resistencias, y en la semana 48 todos los pacientes seguían siendo susceptibles a ETV. La pérdida de HBsAg se observó únicamente en un caso de cada grupo.

Al igual que en el estudio de los pacientes HBeAg positivo, la incidencia y gravedad de los efectos adversos fue muy similar en ambos grupos, mostrando ambos fármacos un excelente perfil de seguridad. Seis pacientes del grupo ETV y 9 del grupo LAM discontinuaron el tratamiento, ninguno por la aparición de brotes de aumento de transaminasas. Este hecho fue observado en 3 pacientes del grupo ETV y en 5 del grupo LAM. En los primeros, el ADN viral no se incrementó durante los brotes. De los 5 pacientes del grupo LAM que presentaron estos brotes, en 2 el ADN viral había descendido mientras que en los 3 restantes el ADN viral aumentó, y en uno ello se asoció con la aparición de ascitis. El seguimiento se prolongó hasta la semana 56 en ambos grupos. Al finalizar el mismo, el 8% del grupo ETV y el 11% del grupo LAM habían presentado brotes de aumentos de las transaminasas. Fallecieron dos pacientes, ambos pertenecientes al grupo tratado con ETV⁶.

ETV EN PACIENTES TRATADOS PREVIAMENTE CON LAM

En un estudio publicado en 2001⁷, 181 pacientes con hepatitis crónica por VHB, que habían sido tratados con LAM y desarrollaron resistencia a este fármaco, fueron aleatorizados a recibir tres dosis diferentes de ETV (0,1, 0,5 y 1 mg diarios), o 100 mg de LAM. El porcentaje de pacientes ADN viral negativo sérico tras 24 semanas de tratamiento fue del 19% en el grupo de 0,1 mg/día de ETV, del 53% en el de 0,5 mg/día de ETV, el 79% en el de 1 mg de ETV, y del 13% en el grupo que recibió LAM ($p < 0,0001$).

Más recientemente se ha publicado otro estudio de fase II dedicado a analizar la eficacia y seguridad de ETV en comparación con LAM en pacientes refractarios a LAM. Los 182 pacientes incluidos eran tanto HBeAg positivo como negativo, y pertenecían a 14 países distintos de

Asia, América y Europa. Las características demográficas, étnicas, distribución de casos HBeAg positivo y negativo, genotipo del VHB, y concentración sérica de ADN viral eran similares en todos los grupos⁸. En la semana 24 de tratamiento, el 79% de los pacientes tratados con 1 mg de ETV, el 51% de los que recibían 0,5 mg del mismo fármaco, y el 13% de los tratados con LAM fueron ADN viral negativo sérico con el método empleado en el estudio ($p < 0,0001$). Las diferencias entre ambas dosis de ETV fueron igualmente significativas. El estudio incluía también un brazo que recibió 0,1 mg de ETV. Las reducciones logarítmicas del ADN viral en la semana 48 de tratamiento fueron de 5,06, 4,46 y 2,85 copias/ml en los tres grupos que recibieron 1, 0,5 y 0,1 mg diarios de ETV respectivamente, todas ellas significativamente superiores a las conseguidas con LAM (1,37 logaritmos). La normalización de las cifras de transaminasas en los cuatro grupos fue respectivamente del 68, 59, 47 y 6%, igualmente más elevada en los tres primeros grupos (ETV). La tolerancia al tratamiento fue excelente⁸.

DESARROLLO DE MUTANTES DEL VHB RESISTENTES A ETV

Los estudios realizados en pacientes con resistencia previa a LAM mostraron que la dosis necesarias de ETV para lograr una inhibición correcta del VHB era superior a la de los pacientes que no habían recibido LAM previamente^{7,8}. Ello es debido a que existe una resistencia cruzada parcial entre LAM y ETV, demostrada *in vitro*¹⁻³. De hecho, no se han descrito mutantes resistentes a ETV en pacientes sin resistencia previa a LAM, pero sí en casos muy ocasionales en los que ETV se administró tras detectarse aquélla³. Un estudio reciente muestra que hasta el 10% de pacientes tratados tras fracaso de LAM mostraron resistencia a ETV tras 2 años de tratamiento⁹.

Por lo que respecta a mutantes del VHB resistentes a adefovir, existen estudios *in vitro* que demuestran que ETV también inhibe su replicación³. Casos clínicos anecdóticos (reducciones de más de 4 logaritmos en la concentración de ADN sérico en dos pacientes con infecciones por VHB resistentes a adefovir) parecen confirmar estos datos³.

ETV EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPATOCELULAR AVANZADA Y EN EL POSTRASPLANTE HEPÁTICO

Se han publicado pocos estudios acerca de este aspecto. Como se ha comentado previamente, los más recientemente publicados incluían un escaso número de cirróticos^{5,6}. En una pequeña serie de 9 pacientes que desarrollaron resistencia a LAM postrasplante hepático y fueron tratados con 1 mg de ETV, se observó una notable disminución del ADN viral sérico, con normalización o franco descenso de las transaminasas¹⁰. Aunque son necesarios más estudios en este grupo de pacientes, si ETV consigue una mayor y más rápida negativización de la re-

plicación viral que LAM (y presumiblemente que adefovir) en pacientes con hepatitis crónica por VHB, parece lógico que su eficacia será igual o superior.

En resumen, ETV es un inhibidor potente de la replicación del VHB, que consigue mejorías bioquímicas, virológicas y anatomopatológicas en las hepatitis crónicas por este agente superiores a LAM, sin efectos secundarios significativos. ETV es eficaz frente a mutantes del VHB resistentes a LAM, aunque en este caso debe utilizarse una dosis más elevada. El desarrollo de mutantes resistentes a ETV es hasta el momento muy rara, apareciendo únicamente en pacientes que habían desarrollado resistencia previa a LAM. Son necesarios más estudios para evaluar la eficacia y seguridad de ETV en pacientes con cirrosis descompensada y en el postrasplante hepático.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Treatment of chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*. 2005;12:333-45.
2. Gish R. Clinical trial results of new therapies for HBV: implications for treatment guidelines. *Semin Liver Dis*. 2005;25(Suppl 1):29-39.
3. Zoulim F. Entecavir: a new treatment option for chronic hepatitis B. *J Clin Virol*. 2006;36(1):8-12.
4. Lai CL, Rosmawati M, Lao J, Van Vlieberghe H, Anderson FH, Thomas N, et al. Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology*. 2002;123:1831-8.
5. Chang TT, Gish RG, De Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006;354:1001-10.
6. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006;354:1011-20.
7. 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.
8. Chang TT, Gish RG, Hadziyannis SJ, Cianciara J, Rizzetto M, Schiff ER, et al. A dose-ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients. *Gastroenterology*. 2005;129:1198-209.
9. Colonno RJ, Rose R, Levine S, Baldick J, Pokornowski K, Plym M, et al. Entecavir two year resistance update: no resistance observed in nucleoside naive patients and low frequency resistance emergence in lamivudine refractory patients. *Hepatology*. 2005;42(Suppl 1):573A.
10. Shakil AO, Lilly L, Angus P, Gerken G, Thomas N, Jean M, et al. Entecavir significantly reduces viral load in liver transplant recipients failing lamivudine therapy for chronic hepatitis B infection. *J Hepatol*. 2002;36(Suppl 1):122A.