

Nuevos fármacos para el tratamiento de la hepatitis crónica por virus B

J. García-Samaniego

Unidad de Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Carlos III. Madrid. España.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) continúa siendo un problema de salud pública de extraordinaria magnitud. A pesar de la disminución de la incidencia de hepatitis B en la mayoría de los países desarrollados, la Organización Mundial de la Salud cifra en más de 350 millones el número de sujetos con infección crónica B en el mundo y considera al VHB el responsable de más de la mitad de los casos de cirrosis, enfermedad hepática terminal y carcinoma hepatocelular. En la actualidad se dispone de 4 fármacos con el registro de las autoridades sanitarias europeas para el tratamiento de la infección crónica por el VHB: interferón alfa convencional, interferón pegilado alfa 2a, lamivudina y adefovir. Un quinto agente, el nucleósido entecavir, ya está disponible en EE.UU. y se espera su aprobación en Europa para finales de 2006. Además, otras moléculas, la mayoría análogos de nucleósido, se encuentran en fases avanzadas de su desarrollo clínico o se utilizan ya para el tratamiento de otras entidades como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El objetivo de este artículo es la revisión del papel de estos fármacos (en algunos casos la información disponible es todavía muy limitada) en el tratamiento de la hepatitis B (tabla 1).

EMTRICITABINA

La emtricitabina (FTC) es un nucleósido sintético análogo de la citosina, derivado de la lamivudina (fig. 1), con una potente actividad inhibitoria de la replicación del VHB y del virus de la inmunodeficiencia humana¹ (VIH). La Food and Drug Administration (FDA) aprobó en julio de 2003 su uso en combinación con otros fármacos anti-retrovirales en pacientes infectados por el VIH, pero to-

TABLA 1. Eficacia terapéutica de los antivirales en investigación para el tratamiento de la hepatitis B

Agente	Caída media de ADN-VHB	Fase
Telbivudina	6 log ₁₀	III
Valtorcitabina	3-4 log ₁₀	I/II
Clevudina	4,8 log ₁₀	II
Tenofovir	4,3 log ₁₀	III
Emtricitabina	3 log ₁₀	III

davía no ha obtenido el registro para el tratamiento de la hepatitis B crónica.

Eficacia clínica

En modelos animales de hepadnavirus como el de la infección crónica por el virus de la hepatitis de la marmota (WHV), la emtricitabina demostró eficacia en la reducción de la viremia y de la replicación viral intrahepática en los animales que recibieron dosis del fármaco entre 3 y 30 mg/kg durante 4 semanas. En otro estudio reciente², en el que se evaluó la eficacia de la combinación de emtricitabina administrada a la dosis de 30 mg/kg y clevudina en dosis de 10 mg/kg por vía intraperitoneal en el tratamiento de la infección por WHV, se observó una disminución de 4 logaritmos (log₁₀) en los niveles plasmáticos de WHV ADN. El efecto antiviral se asoció a un descenso significativo del cccADN.

En humanos, un estudio piloto evaluó la eficacia, seguridad y características farmacocinéticas de diferentes dosis de emtricitabina (25-300 mg/día por vía oral durante 8 semanas) en 49 pacientes con hepatitis crónica por VHB. Durante el tratamiento se observó una rápida disminución de los niveles de ADN-VHB (3,4 log₁₀). Al finalizar el período terapéutico la viremia había disminuido en un rango de 1,7-3,3 log₁₀ para las dosis de 25 y 300 mg, respectivamente. En otro estudio doble ciego, diseñado para evaluar la eficacia de tres dosis diferentes de emtricitabina (25, 100 o 200 mg) administrada durante 48 semanas, se incluyeron 98 pacientes asiáticos con hepatitis crónica

Correspondencia: Dr. J. García-Samaniego.
Unidad de Hepatología. Hospital Carlos III.
Sinesio Delgado, 10. 28029 Madrid. España.
Correo electrónico: javiersamaniego@telefonica.net

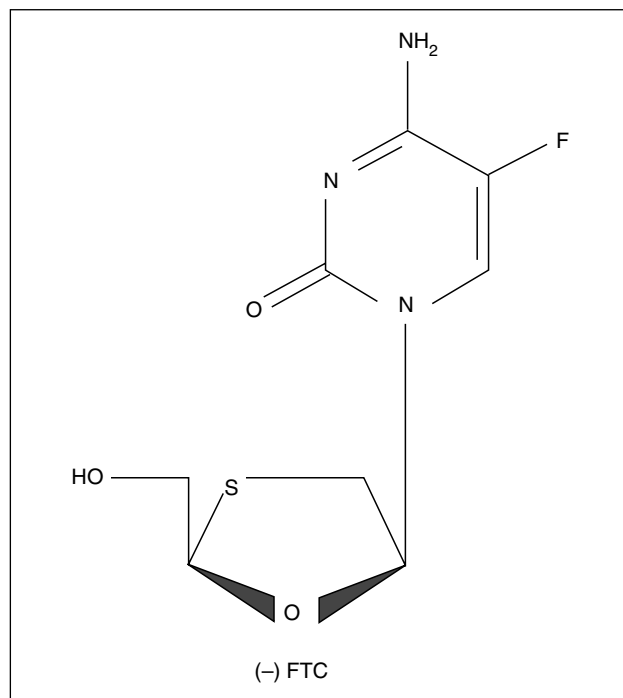


Fig. 1. Estructura molecular de la emtricitabina.

B (77 HBeAg positivo y 21 HBeAg negativo) sin episodios previos de descompensación hepática³. Los pacientes fueron estratificados de acuerdo con los niveles de ADN-VHB al inicio del tratamiento. Al final del estudio el porcentaje de pacientes con viremia inferior a 4.700 copias/ml fue de 61%, 42% y 38%, respectivamente, en las dosis de 200, 100 y 25 mg. En el 23% de los pacientes HBeAg positivo al inicio del tratamiento se produjo la seroconversión del HBeAg.

En un estudio publicado este mismo año⁴, 248 pacientes con hepatitis crónica B (155 de ellos con HBeAg positivo) recibieron emtricitabina 200 mg/día o placebo durante 48 semanas. Al finalizar el período de tratamiento los pacientes que habían recibido emtricitabina mostraron una mejoría histológica en los índices necroinflamatorios significativamente superior a la observada en el grupo placebo (62% vs. 25%) y un mayor porcentaje de negatividad del ADN viral (54% vs. 2%). Sin embargo, no existieron diferencias significativas en el porcentaje de seroconversión HBe. En algunos pacientes se produjeron exacerbaciones de la hepatitis después de finalizar el tratamiento con emtricitabina y en los que presentaban fibrosis avanzada o cirrosis se observaron episodios de descompensación hepática, de manera similar a lo ya comunicado en pacientes tratados con lamivudina.

Resistencias

La emtricitabina presenta un perfil de resistencias similar al de la lamivudina. En los estudios clínicos mencionados anteriormente^{3,4}, el porcentaje de resistencias tras un año

de tratamiento con 200 mg/día de emtricitabina fue del 9 y 13%, respectivamente. La incidencia de resistencia parece disminuir al aumentar la dosis de emtricitabina (16%, 12% y 9% para las dosis de 25, 100 y 200 mg, respectivamente). Cuando los pacientes recibieron tratamiento durante dos años el porcentaje de resistencias se incrementó linealmente³ (18%).

Efectos secundarios

El perfil de seguridad de la emtricitabina es también similar al de la lamivudina. En los estudios clínicos el único efecto secundario exclusivo de la emtricitabina fue la alteración en la coloración de la piel que puede llegar a afectar al 3% de los pacientes. Esta alteración se manifiesta como una hiperpigmentación en las palmas de las manos y en las plantas de los pies y, generalmente, es leve y asintomática. En el estudio que incluyó un mayor número de pacientes, el perfil de seguridad de la emtricitabina fue similar al del placebo⁴.

TENOFOVIR

El tenofovir disoproxil fumarato (TDF) es el primer inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de los nucleótidos comercializado para el tratamiento de la infección por el VIH. El fármaco, administrado por vía oral en una única dosis diaria de 300 mg, es activo frente a las distintas variantes del VIH-1 y VIH-2, y frente al VHB, incluidas las variantes con mutaciones de resistencia a lamivudina.

Eficacia clínica

El tenofovir todavía no está aprobado para el tratamiento de la hepatitis crónica por VHB. La mayoría de los datos disponibles se refieren a pacientes VIH-positivos coinfectados por VHB y en la actualidad son pocos los resultados de eficacia en la población mono infectada por VHB, para la que están en curso varios ensayos clínicos de fase III. En una revisión de 49 pacientes sometidos a un trasplante hepático por hepatitis B, 8 fueron tratados con tenofovir por resistencia a lamivudina e intolerancia o contraindicaciones a adefovir. No hubo reacciones adversas y la respuesta virológica fue excelente, alcanzando todos los pacientes, excepto uno con problemas de cumplimiento terapéutico⁵, la máxima supresión viral.

En otro estudio reciente se ha comparado la eficacia de adefovir y tenofovir en el tratamiento de la hepatitis crónica B resistente a la lamivudina⁶. Se incluyeron 53 pacientes (con y sin infección por VIH) con niveles detectables de ADN-VHB y evidencia de resistencia genotípica a lamivudina. Treinta y cinco de ellos recibieron tenofovir 300 mg al día durante un período de entre 72 y 130 semanas, y 18 se trataron con adefovir 10 mg al día durante 60-80 semanas. En la semana 48 de tratamiento el 100% de los pacientes tratados con tenofovir tenía cifras de vi-

remia inferiores a 10^5 copias/ml, frente a sólo el 44% en el grupo tratado con adefovir⁶. No se registraron efectos adversos graves en ninguno de los dos grupos de tratamiento. A pesar de las limitaciones del estudio (heterogeneidad de los pacientes, diseño no aleatorio, etc.) los resultados avalan el papel del tenofovir en el tratamiento de la hepatitis crónica por VHB.

El tenofovir es un fármaco de elección en el tratamiento de la coinfección VHB/VIH. El descenso medio en las cifras de carga viral B en los pacientes tratados es de aproximadamente 4 \log_{10} . En un análisis retrospectivo de reciente publicación que incluyó 65 pacientes con coinfección VIH-VHB, el tenofovir ha demostrado ser una excelente opción, como parte de la terapia antirretroviral, en el tratamiento de los pacientes HBeAg-positivo y negativo, y con o sin mutaciones de resistencia a lamivudina⁷. En otro estudio controlado, doble-ciego, presentado recientemente, que incluyó 60 pacientes con coinfección VHB-VIH, el tenofovir fue más eficaz que el adefovir en conseguir la supresión de la replicación del VHB. La mediana de disminución de la carga viral B fue superior en más de un \log_{10} en el grupo de pacientes tratados con tenofovir⁸. Por su buena tolerancia, su eficacia antiviral y su elevada barrera genética, es previsible que en un corto período de tiempo el tenofovir se incorpore al arsenal terapéutico de la hepatitis B.

Resistencias

Hasta ahora no se han detectado reactivaciones de la infección por el VHB como consecuencia de resistencias al tenofovir. Sin embargo, recientemente se ha comunicado la selección de una mutación, rtA194T, en pacientes con viremia B detectable a pesar del tratamiento con TDF⁹. Estudios *in vitro* han demostrado que ocasiona resistencia fenotípica al fármaco, pero no se han comunicado rebrotes de viremia hasta el momento.

Efectos secundarios

En los últimos años se han descrito algunos casos de nefrotoxicidad en forma de tubulopatía proximal, alguno como síndrome de Fanconi con hipofosfatemia, hiperfosfaturia y aminoaciduria en pacientes VIH-positivos en tratamiento con tenofovir. La disfunción tubular puede dar lugar a una alteración del metabolismo óseo. Ello hace necesario monitorizar los parámetros de función renal y los niveles de calcio-fósforo antes y durante el tratamiento con tenofovir.

β -L NUCLEÓSIDOS

Los nucleósidos naturales en la configuración β -L (β -L timidina [L-dT], β -L-2-deoxicidina [L-dC] y β -L-2-deoxiadenosina [L-dA]) constituyen una nueva generación de fármacos con una actividad selectiva, potente y específica

frente a la replicación de los hepadnavirus. La telbivudina (L-dT) es, hasta el momento presente, el β -L nucleósido con un desarrollo clínico más avanzado, pero existe otro compuesto, val-L-dC (valtorcitabina) en estudios de fase I/II, que presenta resultados prometedores. La aprobación de estos fármacos en un futuro próximo refuerza la idea de que el tratamiento de la hepatitis B se encamina a la combinación de diferentes antivirales caracterizados, como parecen apuntar los nuevos L-nucleósidos, por una potente actividad antiviral y un excelente perfil de seguridad.

TELBIVUDINA (LDT)

La telbivudina es el L-nucleósido del que se dispone de más información clínica en la actualidad. Su mecanismo de acción presenta algunas particularidades, porque la telbivudina interfiere en la síntesis de la cadena de ADN viral inhibiendo la síntesis de la segunda hebra de ADN a diferencia de la lamivudina, cuya inhibición de la replicación viral tiene lugar en la etapa de síntesis de la primera hebra de ADN desde el ARN pregenómico viral. La telbivudina se administra en única dosis diaria por vía oral.

Eficacia clínica

Un estudio de fase II que incluyó 104 pacientes asiáticos con hepatitis crónica HBeAg positivo comparó diferentes pautas de tratamiento con telbivudina administrada durante 52 semanas: telbivudina 400 mg/día, telbivudina 600 mg/día, telbivudina 400 mg/día + lamivudina 100 mg/día, telbivudina 600 mg/día + lamivudina 100 mg/día y lamivudina 100 mg/día en monoterapia¹⁰. La mediana de reducción de la carga viral B fue de 6,01, 5,99 y 4,57, respectivamente, en los pacientes que recibieron telbivudina, la combinación de telbivudina y lamivudina, y lamivudina en monoterapia. La tasa de pérdida del HBeAg fue del 33%, 17% y 28% y el porcentaje de pacientes con viremia B indetectable por PCR del 61, 49 y 32%, respectivamente. La normalización de las cifras de ALT en cada grupo se alcanzó en el 63%, 78% y 86% de los pacientes, respectivamente. La principal conclusión del estudio fue que la telbivudina presenta una actividad antiviral más potente que la lamivudina, que no se incrementa con la combinación de ambos fármacos¹⁰.

Los resultados preliminares de un estudio de fase III en curso denominado GLOBE han puesto de manifiesto la superioridad de telbivudina frente a lamivudina en términos de supresión viral después de un año de tratamiento¹¹. El GLOBE es el mayor estudio de registro realizado en pacientes con hepatitis crónica B que ha incluido 1.367 pacientes estratificados por la presencia de HBeAg procedentes de 20 países. En un análisis preliminar realizado al final del período terapéutico, los pacientes tratados con telbivudina alcanzaron una reducción de la viremia significativamente mayor que los que recibieron lamivudina tanto en el grupo HBeAg-positivo ($-6,5 \log_{10}$ vs. $-5,5$

\log_{10} ; $p < 0,01$) como en el HBeAg-negativo ($-5,2 \log_{10}$ vs. $-4,4 \log_{10}$; $p < 0,01$). Asimismo, en los pacientes HBeAg-positivo tratados con telbivudina el porcentaje con viremia indetectable por PCR fue del 60% frente al 40% en el grupo de lamivudina y en los pacientes con hepatitis crónica HBeAg-negativo estos porcentajes fueron del 88% y 71%, respectivamente ($p < 0,01$). Por el contrario, no se observaron diferencias en el porcentaje de seroconversión HBe entre los dos grupos de pacientes (22% en el grupo que recibió telbivudina y 21% en los tratados con lamivudina). El estudio GLOBE ha puesto de manifiesto, además, la importancia de la supresión viral precoz en el tratamiento de la hepatitis B: los pacientes con viremia B inferior a $3 \log_{10}$ en la semana 24 de tratamiento presentaron mejores tasas de respuesta en términos de normalización de transaminasas, negatividad en la prueba de ADN-VHB por PCR y seroconversión HBe al final del tratamiento¹¹, además de una incidencia reducida de mutaciones de resistencia.

Resistencias

El mecanismo de acción de la telbivudina dificulta el desarrollo de mutantes resistentes porque actúa inhibiendo la síntesis de la segunda hebra del ADN viral. Ello hace que la aparición de resistencias ocurra más tardíamente y en menor proporción que en el caso de la lamivudina. En uno de los estudios multicéntricos aludidos anteriormente se identificaron mutaciones en la región YMDD¹⁰ en el 4,5% de los pacientes. Los genotipos que confieren una disminución de la susceptibilidad a la lamivudina (rtM204I y rtM204V/rtL180M) se han detectado también en pacientes tratados con telbivudina.

Efectos secundarios

El perfil de seguridad de la telbivudina es también similar al de la lamivudina. En el estudio GLOBE los efectos adversos más comunes fueron: infección respiratoria (14% con telbivudina vs. 13% lamivudina), cefalea (11% vs. 13%), astenia (12% vs. 10%) y rinofaringitis (11% vs. 10%). En uno de los estudios clínicos se observó un incremento de los niveles de creatinfosfocinasa (CPK).

VALTORCITABINA (VAL-LDC)

La valtorcitabina es un profármaco de la torcitabina (LdC) con una valina adherida a la molécula de β -L-2-deoxicidina (LdC). Tras su fosforilación intracelular, el metabolito trifosfato de la torcitabina inhibe el ADN polimerasa del VHB y bloquea selectivamente la síntesis del ADN viral. Tanto *in vitro* como en modelos animales de hepadnavirus la valtorcitabina presenta actividad sinérgica con telbivudina en la inhibición de la replicación viral B. El desarrollo clínico de valtorcitabina se ha diseñado para su administración en combinación con telbivudina.

Eficacia clínica

Un estudio de fase I/II de dosis escalonadas ha evaluado la eficacia de 7 paneles de dosis de valtorcitabina (50, 100, 200, 300, 600, 900 y 1.200 mg/día) administrada por vía oral en dosis única diaria durante 4 semanas en pacientes con hepatitis crónica HBeAg positivo y elevación de transaminasas entre 1 y 5 veces por encima de los valores normales¹². Cada grupo de tratamiento incluyó 7 pacientes que se asignaron aleatoriamente 6:1 para recibir valtorcitabina o placebo. La media de viremia B basal era de $7 \log_{10}$ copias/ml. Al final del período de tratamiento la reducción de los niveles de ADN-VHB osciló entre $1,63 \log_{10}$ con la dosis de 50 mg/día y $3,04 \log_{10}$ en los tratados con 900 mg/día. Los pacientes que recibieron la dosis más alta de valtorcitabina (1.200 mg/día) experimentaron un descenso de la viremia B inferior al observado con 900 mg/día.

Resistencias

No se han descrito hasta el momento resistencias a valtorcitabina, pero es posible, como ocurre con telbivudina, que comparta mutaciones de resistencia con lamivudina.

Efectos secundarios

El perfil de seguridad en el estudio mencionado de fase I/II fue similar al del placebo y no se registraron efectos adversos graves o alteraciones en las pruebas de laboratorio¹². Tampoco existen evidencias de toxicidad mitocondrial en ensayos *in vitro* y en modelos animales.

CLEVUDINA

La clevudina (L-FMAU: 1-(2-deoxi-2-fluoro- β -L-arabinosiluracilo) es un análogo de la pirimidina con una potente actividad *in vitro* frente al VHB. En modelos animales de infección por hepadnavirus y en estudios clínicos de fase I/II la clevudina produjo una marcada supresión de la replicación viral después de un período de cuatro semanas de tratamiento.

La clevudina se absorbe bien por vía oral y su vida media en plasma oscila entre 44 y 60 horas, circunstancia que permite una única dosificación diaria. De los estudios de búsqueda de dosis se deduce que pautas superiores a 10 mg/día son eficaces para alcanzar la supresión viral^{13,14}.

Eficacia clínica

En un estudio de fase I/II de escalonamiento de dosis (10-100 mg/día de clevudina durante 12 semanas) que incluyó 32 pacientes con y sin antígeno «e» se observó una reducción de la carga viral superior a $2 \log_{10}$ en el 70% de los pacientes¹⁴. La seroconversión del HBe se produjo en el 10% de los pacientes. No se registraron acontecimientos

tos adversos graves. Además se comprobó que la respuesta virológica se mantenía en muchos casos durante más de 6 meses después de la finalización del tratamiento.

En la actualidad están en marcha varios estudios clínicos de fase III. Uno de estos estudios ha incluido 200 pacientes de Corea que reciben tratamiento durante 48 semanas (las primeras 24 semanas con 30 mg/día de clevudina y el resto del tiempo con 10 mg/día). Los resultados preliminares de otros dos estudios de fase III de 24 semanas de tratamiento en pacientes HBe-positivo y HBe-negativo indican que la clevudina permite alcanzar niveles indetectables de ADN-VHB en el 59% y 92% de los pacientes, respectivamente.

Resistencias

Las resistencias a la clevudina no han sido aún bien caracterizadas, pero en los estudios clínicos se han observado algunas mutaciones en la región de la polimerasa¹⁴ y también en este caso se ha sugerido la posibilidad de resistencia cruzada con lamivudina.

Efectos secundarios

La clevudina presenta un buen perfil de seguridad y es muy bien tolerada. No se han descrito efectos secundarios en los estudios de fase I y II llevados a cabo hasta la fecha.

BIBLIOGRAFÍA

1. Saag M. Emtricitabine, a new antiretroviral agent with activity against HIV and hepatitis B virus. *Clin Infect Dis*. 2006;42:126-31.
2. Jacquard A, Nassal M, Pichoud C, et al. Effect of a combination of clevudine and emtricitabine with adenovirus-mediated delivery of gamma interferon in the woodchuck model of hepatitis B virus infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:2683-92.
3. Gish R, Trinh H, Leung N, et al. Safety and antiviral activity of emtricitabine (FTC) for the treatment of chronic hepatitis B infection: a two year study. *J Hepatol*. 2005;43:60-6.
4. Lim S, Ng T, Kung N, et al. A double-blind placebo controlled-study of emtricitabine in chronic hepatitis B. *Arch Intern Med*. 2006;166:49-56.
5. Neff G, Nery J, Lau D, et al. Tenofovir therapy for lamivudine resistance following liver transplantation. *Ann Pharmacother*. 2004;38:1999-2004.
6. Van Bömmel F, Wünsche T, Mauss S, et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2004;40:1421-5.
7. Benhamou Y, Fleury H, Trimoulet P, et al. Anti-hepatitis B virus efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Hepatology*. 2006;46:548-55.
8. Peters M, Anderson J, Lynch P, et al. Tenofovir disoproxil fumarate is not inferior to adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B virus in subjects who are coinfecting with HIV: Results of ACTG 5127. 12th Conference of Retrovirus and Opportunistic Infections. Boston 2005. Abstract 124.
9. Sheldon J, Camino N, Rodés B, et al. Selection of hepatitis B virus polymerase mutations in HIV-coinfected patients treated with tenofovir. *Antivir Ther*. 2005;10:727-34.
10. Lai C-L, Leung N, Teo E, et al. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination, in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2005;129:528-36.
11. Lai C-L, Leung N, Teo E. Maximal early HBV suppression is predictive of optimal virologic and clinical efficacy in nucleoside-treated hepatitis B patients: the Globe study. *Hepatology*. 2005;42(Suppl 1). Abstract 92.
12. Lai C-L, Brown N, Myers M, et al. Valtorcitabine provides potent suppression of hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis B: results of a phase I/II clinical trial. *J Hepatol*. 2004;40(Suppl 1). Abstract 173.
13. Marcellin P, Mommeja-Marin H, Sacks S, et al. A phase II dose-scalating trial of clevudine in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2004;40:140-8.
14. Marcellin P, Leung N, Han H-WL, et al. A phase II, randomised trial evaluating the safety, pharmacokinetics and antiviral activity of clevudine for 12 weeks in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2004;40(Suppl 1). Abstract 652.