

El tratamiento de hepatitis virales crónicas está viviendo una revolución gracias a la llegada de un gran número de nuevas moléculas más potentes y con una mejor tasa de resistencia pertenecientes a diversas familias, según se afirmó la semana pasada en París (Francia) en el XII Simposio Internacional de Hepatitis Virales y Enfermedades del Hígado.

**M<sup>a</sup> José R. Chamizo. París [mjrodriguez@recoletos.es](mailto:mjrodriguez@recoletos.es)**

En el caso de la hepatitis B crónica, que afecta a 350 millones de personas en el mundo (de los dos mil millones infectados por hepatitis B), según afirmó Patrick Marcellin, jefe de la Unidad de Investigación de Hepatitis Viral en el Hospital Beaujon, en París, el tratamiento se fundamenta en la utilización de dos tipos de moléculas, el interferón alfa y los inhibidores específicos del virus de la hepatitis B (VHB). Mientras los interferones pegilados cada vez se utilizan más con una mejor eficacia terapéutica, los nuevos inhibidores, que se encuentran en fase de desarrollo clínico avanzado, son más potentes y presentan un mejor perfil, según estudios, ante el riesgo de desarrollar una resistencia viral. Dentro de este grupo se encuentra el entecavir (Baraclude, de Bristol-Myers Squibb), que se aprobó hace dos semanas en la Unión Europea para la hepatitis B crónica.

### **Entecavir**

Baraclude, explicó Alfredo Alberti, profesor asociado de Medicina Interna de la Universidad de Padua, en Italia, es un nuevo agente antiviral desarrollado contra el virus de la hepatitis B y el más potente inhibidor de la replicación in vitro del HBV comparado con adefovir y lamivudina. Según Alberti, diferentes ensayos clínicos han revelado que este fármaco ofrece una gran potencia contra el HBV. Asimismo, Baraclude ha demostrado una eficacia virológica superior que la lamivudina en hepatitis crónica B con antígeno HBeAg, tanto positivo como negativo. "Gracias a su combinación de potencia, perfil de resistencia y tolerabilidad, entecavir es una opción terapéutica de primera línea", concluyó.

La misma opinión mostró Rafael Esteban Mur, jefe del Servicio de Hepatología del Hospital Valle de Hebrón (Barcelona), quien afirmó: "Entecavir debería ser el tratamiento de elección en hepatitis B crónica, porque ofrece más potencia antiviral y menor tasa de resistencia".

Según el experto, el tratamiento habitual hasta ahora se basaba en la lamivudina, con la que, al cabo de cuatro años, el 70 por ciento de los pacientes desarrolla resistencia, "lo que significa que solamente el 30 por ciento de los pacientes se beneficia de alguna forma del tratamiento". Con entecavir, señaló, "existen resultados a dos años de tratamiento, tiempo durante el cual, entre enfermos que no han recibido tratamiento anterior, no hay ningún caso de resistencia". Esto significa, recalcó el hepatólogo, que hay un medicamento por vía oral, fácil de tomar (una sola dosis al día) y sin efectos secundarios que permite que la gran mayoría de pacientes, a los dos años, esté perfectamente, con DNA negativo y con transaminasas normales. "Esto es algo que si nos lo hubieran explicado hace unos años no nos lo hubiéramos creído. Es un avance espectacular desde el punto de vista de eficacia, que marca la diferencia".

### **Ya tratados**

En el caso de pacientes tratados con lamivudina que se han hecho resistentes, se ha suministrado también la medicación y aproximadamente el 60 por ciento de estos enfermos normaliza las transaminasas.

Asimismo, alrededor de esta cifra tiene un descenso del DNA respecto a los niveles basales, "aunque en este caso hay que dar el medicamento a dosis doble respecto a aquéllos que no han tomado previamente lamivudina". Éste, añadió Esteban Mur, es uno de los problemas actuales, ya que tratar a los pacientes con lamivudina puede ser a la larga perjudicial, porque al crear resistencias hace que el virus sea más difícil de tratar posteriormente con otros fármacos. "Es preferible tratar directamente con el mejor medicamento disponible, por lo que la estrategia que se va a proponer desde un punto de vista científico es que se trate de forma inicial con entecavir a los pacientes con infección crónica

por virus B. Porque es la manera de confirmar la respuesta, de asegurarse de que los pacientes no van a crear resistencia y de que van a responder en una inmensa mayoría".

La única duda existente, para Esteban Mur, se refiere a aquellos pacientes infectados en el nacimiento y que tienen inmunotolerancia, mucha carga viral sin lesión en el hígado, mucha replicación del virus y transaminasas normales, ya que "aún no se sabe si en estos pacientes el tratamiento antiviral va a ser útil o no".

### **Tenofovir**

Otro fármaco utilizado para el tratamiento de infecciones de VIH que también se ha demostrado muy eficaz en VHB, según declaró Jean Michel Pawlotsky, del Centro Nacional de Referencia en Hepatitis Virales B, C y Delta, en París, es el tenofovir y la combinación de éste con FTC. "Éstos medicamentos -afirmó- pueden ser utilizados en casos severos sin otra opción terapéutica mientras se espera que se acaben los estudios en fase III que deben permitir su puesta en marcha en el tratamiento de la hepatitis B". Asimismo, la telbivudina ha finalizado la fase de investigación clínica y podría ser comercializada dentro de unos meses o el año que viene. También existen otros inhibidores del VHB en desarrollo preclínico, pero todos sus enfoques se fundamentan sobre la inhibición de la enzima ADN polimerasa, que asegura la multiplicación del virus.

Por último, el experto se refirió a la hepatitis C, para la que existen numerosas nuevas clases terapéuticas en experimentación clínica o preclínica, como los interferones más potentes, tales como el interferón alfa ligado a la albumina, o alternativas a la ribavirina, como la viramidina. "También están en estudio aproximaciones fundadas sobre las terapias inmunológicas, pero actualmente la atención se focaliza sobre los inhibidores específicos de enzimas de virus de la hepatitis C".

### **Rafael Esteban Mur: "Sería absurdo olvidar que hay una vacuna"**

"Hay que recalcar que existe una vacuna para evitar la infección por virus B y que ésta es fácil de utilizar, barata y sin efectos adversos. Por esta razón, debe administrarse a todos los recién nacidos y adolescentes. Sería absurdo promocionar tratamientos para la hepatitis B crónica y olvidar que hay una vacuna eficaz y que se puede administrar". Así de contundente se mostró la semana pasada en París (Francia) Rafael Esteban Mur, jefe del Servicio de Hepatología del Hospital Valle de Hebrón, en Barcelona.

Y es que desde los años 80 existe una vacuna para la hepatitis B. Sin embargo, para la C hay muchas vacunas en desarrollo y ya se han iniciado los primeros ensayos clínicos. Una primera aproximación de esta vacuna se fundamenta en la inducción de anticuerpos potencialmente neutralizantes. La segunda está desarrollada sobre la inducción de respuestas inmunitarias a la mediación celular y no hace intervenir los anticuerpos neutralizantes.

En hepatitis B crónica, los investigadores pretenden estimular la respuesta inmunitaria de los pacientes para obtener la eliminación o el control de la infección por las células del sistema inmunitario y eximir así a los pacientes de los tratamientos antivirales.