

Entecavir

Tratamiento para la hepatitis B

Entecavir es un potente medicamento antiviral indicado en el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB). Se prescribe a adultos con enfermedad hepática compensada y evidencia de replicación vírica activa, niveles de alanina aminotransferasa (ALT) sérica persistentemente elevados y pruebas histológicas de inflamación activa y/o fibrosis.

La hepatitis B es una enfermedad causada por el virus de la hepatitis B (VHB), que afecta a 300 millones de personas en el mundo y se cronifica a los 6 meses, en función del estado inmunitario de la persona afectada.

Las manifestaciones clínicas son variadas y, en muchos casos, la enfermedad es asintomática. Se transmite a través de la sangre o de los fluidos corporales, especialmente mediante relaciones sexuales o transfusiones sanguíneas.

La hepatitis B crónica tiene varias opciones de tratamiento antiviral que incluyen interferón y antivirales, la elección de los cuales depende de los antecedentes clínicos del paciente.

Mecanismo de acción

Entecavir es un nucleósido análogo de la guanósina con actividad sobre la polimerasa del VHB, se fosforila con eficacia a la forma activa trifosfato (TP), que tiene una vida media intracelular de 15 h. Al competir con su sustrato natural desoxiguanosina-TP, entecavir-TP inhibe funcionalmente las 3 actividades de la polimerasa viral:

- Cebado (*priming*) de la polimerasa del VHB.

- Transcripción inversa de la cadena (-) del ADN a partir del ARN mensajero pregenómico.
- Síntesis de la cadena (+) del ADN del VHB.

Respecto a su actividad antiviral, entecavir inhibe la síntesis del ADN del VHB (reducción del 50%, EC50) a una concentración de 0,004 μM .

Farmacocinética

Absorción

Entecavir se absorbe con rapidez, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas a las 0,5-1,5 h. La biodisponibilidad absoluta no se ha determinado, pero se estima, basándose en la excreción, que es al menos de un 70%. La concentración plasmática máxima (C_{máx}) y el área bajo la curva (AUC) tras la administración son dependientes de la dosis.

Los valores de C_{máx} y de concentración plasmática mínima (C_{mín}) en el estado estacionario para la dosis de 0,5 mg son 4,2 y 0,3 ng/ml, respectivamente; y para la dosis de 1 mg se alcanzan 8,2 y 0,5 ng/ml, respectivamente. Los comprimidos y la solución oral demostraron su bioequivalencia en voluntarios sanos; por tanto, ambas formas farmacéuticas pueden usarse indistintamente.

La administración de 0,5 mg de entecavir con una comida estándar rica en grasas (945 kcal, 54,6 g de grasas) o una comida ligera (379 kcal, 8,2 g de grasas) dio lugar a un retraso mínimo en la absorción (1-1,5 h con alimentos frente a 0,75 h en ayunas), un descenso en la C_{máx} de 44-46% y un descenso en el AUC del 18-20%.

Distribución

El volumen de distribución estimado para entecavir excede del agua corporal total. La unión a proteínas

Entecavir puede causar daños hepáticos graves y ocasionar un trastorno llamado acidosis láctica (acumulación de ácido láctico en la sangre)

séricas humanas in vitro es aproximadamente del 13%.

Metabolismo

Entecavir no actúa como sustrato, inhibidor o inductor del sistema enzimático CYP450.

Tras la administración de entecavir marcado con C14, no se observaron metabolitos oxidativos o acetilados, pero sí cantidades menores de los metabolitos conjugados de fase II, glucuronidados y sulfatados.

Eliminación

Entecavir se elimina preferiblemente por el riñón, con una recuperación del fármaco inalterado en orina que en estado de equilibrio alcanza aproximadamente el 75% de la dosis. El aclaramiento renal es dependiente de la dosis y oscila entre 360-471 ml/min, lo que sugiere que el fármaco experimenta filtración glomerular y secreción tubular neta. Tras alcanzar los niveles máximos, las concentraciones plasmáticas de entecavir descendieron de manera biexponencial con una vida media de eliminación terminal de 128-149 h.

El índice de acumulación observado del fármaco es aproximadamente de 2 veces con administración única diaria, lo que sugiere una vida media de acumulación efectiva de alrededor de 24 h.

Efectos adversos

La evaluación de las reacciones adversas se basa en 4 ensayos clínicos en los que un total de 1.720 pacientes con hepatitis B crónica recibieron tratamiento con entecavir 0,5 mg/día (n = 679); entecavir 1 mg/día (n = 183); o lamivudina (n = 858) durante un período de hasta 107 semanas, a doble ciego. Las reacciones adversas más frecuentes fueron: cefalea (9%), fatiga(6%), mareos (4%) y náuseas (3%).

El perfil de seguridad se basa en la exposición al tratamiento con entecavir 0,5 mg una vez al día durante una media de 53 semanas.

Respecto a las desviaciones en los resultados de las pruebas de laboratorio:

- El 2% de los pacientes presentó aumentos de la alanito aminotransferasa (ALT) > 10 veces el límite superior del rango normal (LSN) y al mismo tiempo > 2 veces el valor al inicio del tratamiento.
- El 5% presentó elevaciones de ALT > 3 veces el valor inicial, y < 1% de los pacientes valores de ALT >2 veces superiores al inicial, junto con una bilirrubina total > 2 veces el LSN y > 2 veces el valor inicial.
- Se observaron concentraciones de albúmina < 2,5 g/dl en < 1% de los pacientes, concentraciones de amilasa > 3 veces el valor inicial en un 2% de los pacientes, concentraciones de lipasa > 3 veces el valor inicial en el 11% y un recuento de plaquetas < 50.000/mm³ en < 1% de los pacientes.

En ningún caso deben saltarse las dosis y no se debe abandonar la medicación de forma repentina, sin consultar al médico, ya que la enfermedad podría empeorar

- El tratamiento crónico con entecavir, con una duración media de 96 semanas, no reveló nuevos aspectos relacionados con la seguridad.

Experiencia clínica

La demostración del beneficio clínico se basa en la respuesta histológica,

ca, virológica, bioquímica y serológica tras 48 semanas de tratamiento en ensayos clínicos frente a comparador activo en 1.633 adultos con hepatitis B crónica y evidencia de replicación vírica.

En todos los ensayos, la mejoría histológica se definió como un descenso de 2 puntos o más en la escala necroinflamatoria de Knodell respecto al inicio del tratamiento, sin empeoramiento en la escala de la puntuación de fibrosis de Knodell.

Precauciones especiales

Entecavir puede causar daños hepáticos graves y ocasionar un trastorno llamado acidosis láctica (acumulación de ácido láctico en la sangre).

Debe acudir inmediatamente al médico si aparece alguno de los siguientes trastornos: coloración amarillenta en la piel o los ojos; orina de color oscuro; heces de color pálido; dificultad para respirar; dolor o hinchazón estomacal; náuseas; vómitos; dolor muscular anormal; pérdida de apetito duran-

te varios días; falta de energía; debilidad o cansancio extremos; sensación de frío, especialmente de los brazos o las piernas; mareos o vértigo; latido del corazón irregular o rápido.

En ningún caso deben saltarse las dosis y no se debe abandonar la medicación de forma repentina, sin consultar al médico, ya que la enfermedad podría empeorar. ■