

21 DE JUNIO DE 2007

Droga para la hepatitis B puede poner en peligro el tratamiento del VIH

El tratar a pacientes con hepatitis B usando la droga entecavir puede hacer que quienes también están infectados con el VIH se vuelvan resistentes a dos de las drogas más importantes del arsenal contra el VIH, según indica un nuevo informe publicado en *New England Journal of Medicine*.

Los descubrimientos, que fueron publicados por la revista en Internet el 21 de junio de 2007, muestran que un paciente infectado con el virus de la hepatitis B y el VIH que fue tratado con entecavir desarrolló una cepa mutante del VIH que es resistente a las drogas antivirales lamivudina y emtricitabina. El entecavir es fabricado por Bristol-Myers Squibb y puesto a la venta bajo el nombre comercial de Baraclude.

"Pienso que necesitamos analizar de forma muy cuidadosa los agentes antivirales nuevos que tengan actividad contra otros virus para cerciorarnos de que no estén haciendo lo mismo; es decir, seleccionar para la resistencia del VIH."

— Robert F. Siliciano

El equipo de investigación fue liderado por Chloe Thio y por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes Robert Siliciano, ambos en la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins. Los análisis publicados en el artículo fueron realizados por los autores principales Moira McMahon, Benjamin Jilek y Timothy Brennan en el laboratorio de Siliciano.

El informe inicial que el grupo realizó sobre los resultados, en febrero de 2007 durante la Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, hizo que el fabricante de la droga, Bristol-Myers Squibb, cambiara la etiqueta de su producto para advertir sobre la posibilidad de que el VIH adquiriera resistencia a drogas. El cambio se realizó con el objetivo de notificar a los médicos que recetan los medicamentos y para informar a la Food and Drug Administration. El Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos ahora recomienda no utilizar el entecavir como primera

opción para tratar la hepatitis B en pacientes coinfectados que todavía no están utilizando drogas para suprimir el VIH. Se cree que más de 4 millones de personas en todo el mundo están infectadas con ambos virus.

Los científicos enfatizaron que el encontrar resistencia a drogas en este contexto subraya la necesidad de probar todas las drogas antivirales para estudiar la actividad contra el VIH antes de que sean aprobadas para su uso.

El entecavir es una versión químicamente alterada de un compuesto químico llamado nucleósido. La droga bloquea la replicación viral al unirse a una enzima polimerasa del virus de la hepatitis B, que ayuda a producir nuevo ADN viral. Sin embargo, la polimerasa de la hepatitis B se asemeja mucho a la enzima transcriptasa reversa que utiliza el VIH para copiar su genoma en una célula infectada. De esta manera, existía la posibilidad de que el tratamiento de la hepatitis B con entecavir en pacientes coinfectados también podría tener un efecto en el VIH. Pero estudios anteriores realizados por Bristol-Myers Squibb para los que se utilizaron las técnicas disponibles en ese momento no detectaron tal efecto en el VIH, dijo Siliciano. Sin embargo, Thio, el coautor del estudio Robert Hegarty y Braden Hale del Centro Médico Naval en San Diego identificaron recientemente a tres pacientes coinfectados en quienes el tratamiento con entecavir sí inhibió la replicación del VIH.

Siliciano y sus colegas analizaron los efectos del entecavir sobre el VIH utilizando un análisis más sensible que habían desarrollado para medir la inhibición de la replicación del VIH. Ese análisis utiliza una cepa del VIH diseñada para ser capaz de realizar sólo una ronda de replicación, lo que hace que el ensayo sea más preciso. El virus diseñado lleva el gen para una proteína fluorescente verde, para que su replicación pueda ser detectada y cuantificada fácilmente. Los investigadores analizan la replicación viral dentro del mismo tipo de célula T del sistema inmune que el virus infecta naturalmente.

Este sistema es una forma extremadamente sensible y confiable de medir la inhibición de la replicación del VIH, dijo Siliciano. Y cuando lo aplicamos para estudiar los efectos del entecavir, encontramos que la droga sí tenía un efecto en el VIH. Era muy sutil y pasaba desapercibido de forma relativamente fácil, pero con el ensayo adecuado resultó ser un efecto altamente reproducible.

Los estudios de los investigadores revelaron que el entecavir sí inhibe la transcriptasa reversa del VIH. También encontraron que uno de los pacientes tratados con entecavir desarrolló una forma mutante de VIH específica que hizo al virus resistente a la lamivudina y a la emtricitabina.

Esta mutación muy conocida, llamada M184V, reduce mucho la eficacia de dos de las mejores drogas contra el VIH, dijo Siliciano. Los pacientes con VIH que todavía no toman ninguna medicación para el VIH perderán la ventaja del tratamiento con drogas que son parte del régimen de drogas para el VIH que es más recomendado.

El descubrimiento brinda una lección más general para el desarrollo de drogas, dijo Siliciano. Pienso que necesitamos analizar de forma muy cuidadosa los agentes antivirales nuevos que tengan actividad contra otros virus para cerciorarnos de que no estén haciendo lo mismo; es decir, seleccionar para la resistencia del VIH. Esto es particularmente un problema para drogas como los análogos de nucleósidos, que podrían afectar fácilmente a las polimerasas de muchos virus dado que todos los virus utilizan nucleósidos trifosfatos como substratos para sintetizar sus genomas, dijo.

Un resultado especialmente intrigante del estudio, agregó Siliciano, fue que el entecavir mostró un efecto de dosificación peculiar sobre la replicación del VIH. Probablemente, la parte más interesante de este estudio fue que, a pesar de que el entecavir inhibe la infección del VIH en concentraciones muy bajas -lo que quiere decir que tiene una afinidad muy alta por la transcriptasa reversa, mucho mejor que las drogas que utilizamos actualmente- en realidad, no es una droga muy buena para tratar el VIH. La inhibición no aumenta con la dosificación; simplemente alcanza una meseta. El efecto total es que el entecavir es un inhibidor de la replicación del VIH realmente muy potente, pero no particularmente eficaz, dijo.

La alteración de la molécula de entecavir para eliminar esa meseta de eficacia podría producir una droga nueva y eficaz contra el VIH, dijo Siliciano. De este modo, él y sus colegas continúan explorando el mecanismo de la meseta y la forma en la que se puede superar.