

## Lamivudina

G. Clemente Ricote y O. Núñez Martínez

Sección de Hepatología y Unidad de Trasplante Hepático. Servicio de Digestivo. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

### INTRODUCCIÓN

La lamivudina fue el primer análogo de nucleósido aprobado para el tratamiento de la hepatitis B crónica (HBC). La administración por vía oral con una única dosis diaria y la rápida y potente inhibición de la replicación del virus de la hepatitis B (VBH), junto con un perfil de tolerancia y seguridad excelente, hicieron que la lamivudina fuese de primera elección, junto al interferón estándar, en el tratamiento de la HBC. Pero la necesidad de tratamiento a largo plazo, la práctica nula respuesta sostenida completa (seroconversión HBsAg) y, sobre todo, la aparición y selección de mutantes resistentes contrarrestaron su buen perfil clínico. En el momento actual, la lamivudina es el análogo con mayor experiencia clínica y, por tanto, tiene su lugar en nuestro armamento terapéutico<sup>1-4</sup>, pero está siendo desplazada por nuevos análogos de nucleósidos/nucleótidos con igual o mayor actividad antiviral pero con menor desarrollo de resistencias<sup>5</sup>.

### FARMACOCINÉTICA Y MECANISMO DE ACCIÓN

La lamivudina es un análogo de la desoxicitidina con actividad antiviral contra el VBH y el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana). La lamivudina es fosforilada por la desoxicitidina quinasa, de la célula huésped, a lamivudina-trifosfato, que es la molécula con actividad antiviral. Dado que carece de un grupo 3' hidroxilo, al incorporarse al ADN viral en transcripción, provoca la terminación de la elongación de la cadena de ADN transcrito, y por tanto la inhibición de la polimerasa del VBH y la transcriptasa inversa del VIH. La lamivudina no interfiere con la transcripción del ADN viral integrado en la célula huésped y no se ha demostrado que produzca toxicidad mitocondrial, principal mecanismo implicado en los efectos adversos provocados por los análogos de nucleó-

sidos<sup>6-8</sup>. Además, se ha demostrado que, durante el tratamiento con lamivudina, los pacientes con HBC presentan una recuperación de la respuesta celular inmune dependiente de linfocitos T frente al VBH, que parece depender de la supresión de la replicación viral, y la consiguiente disminución de la elevada carga antigénica viral que inhibe la inmunidad celular específica<sup>6,8</sup>.

La lamivudina presenta una buena absorción por vía oral con una biodisponibilidad elevada, superior al 85%, aunque se ha demostrado una variabilidad interindividual entre el 53 y el 105%, y no es afectada por la ingesta de comida. Tras su absorción, difunde libremente a los tejidos desde la circulación sistémica con un volumen de distribución aproximado de 1,3 l/kg, que es independiente de la dosis y no se correlaciona con el peso del paciente. Este amplio volumen de distribución está en relación con su bajo peso molecular (229 daltons) y su baja fijación a proteínas plasmáticas (< 36%). La lamivudina penetra a través de la placenta y llega a la circulación fetal, al igual que también a la leche materna. La eliminación del fármaco es renal, la mayor parte sin cambios, y únicamente es metabolizado un 5 al 10% a un compuesto inactivo. Por tanto, el fármaco precisa de ajuste de dosis según la función renal del paciente, sin precisar de cambios en situaciones de enfermedad hepática terminal<sup>6,7</sup>.

### EFICACIA EN EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B CRÓNICA

#### Lamivudina en HBeAg positivos

La publicación de los ensayos fase III, en dos poblaciones diferentes, establecieron la eficacia de la lamivudina en los pacientes con HBC antígeno «e» positiva<sup>9,10</sup>. En el primero de ellos<sup>9</sup>, sobre población asiática, se comprobó una respuesta histológica, como disminución en dos puntos del índice de actividad histológica (IAH), tras 52 semanas de tratamiento, en el 56% de los pacientes del grupo de 100 mg/día de lamivudina (25% placebo). Desde el punto de vista virológico se obtuvo seroconversión del sistema antigénico «e» con negativización del ADN viral (por técnica de hibridación con límite de detección de 1,6

Correspondencia: Dr. G. Clemente Ricote.  
Sección de Hepatología y Unidad de Trasplante Hepático.  
Servicio de Aparato Digestivo. HGU Gregorio Marañón.  
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.  
Correo electrónico: gclemente.hgugm@salud.madrid.org

pg/ml) en el 16% frente al 4% con placebo. En el estudio con pacientes norteamericanos<sup>10</sup>, la respuesta histológica fue del 52% (23% placebo) y la seroconversión del antígeno «e» en el 17% (6% placebo). En ambos estudios la tolerancia y el perfil de efectos secundarios fueron similares en los grupos de tratamiento con lamivudina y placebo.

La puntuación del IAH y la concentración de transaminasas elevadas han demostrado ser factores predictivos de pérdida del antígeno «e»<sup>11</sup>. La prolongación del tratamiento a 104 semanas, en pacientes del estudio de Lai et al<sup>9</sup>, consiguió la seroconversión del HBeAg en el 27%, y del 40% a 3 años, pero la aparición de resistencias, como más adelante comentamos, limitaba la posibilidad de respuestas más favorables<sup>12</sup>. La respuesta sostenida, según el período de seguimiento postratamiento tras la seroconversión, se cifra en torno al 38-77%<sup>2,4,11</sup>. La prolongación del tratamiento tras la seroconversión del HBeAg ha demostrado que favorece que sea sostenida en el tiempo, sobre todo en pacientes asiáticos con mayor índice de reversión del HBeAg<sup>2,4,13</sup>.

Si analizamos los resultados de los ensayos clínicos con interferón pegilado, con un brazo de tratamiento en monoterapia con lamivudina, podemos evaluar la respuesta con técnicas más sensibles de PCR (*polymerase chain reaction*) para la determinación del ADN del VBH y la respuesta sostenida a las 24 semanas del fin del tratamiento<sup>14,15</sup>. Se obtuvo al final del tratamiento y del período de seguimiento de 24 semanas, una seroconversión del HBeAg del 20 y 19%, un ADN del VBH inferior a 100.000 copias/ml del 62 y 22% e inferior a 400 copias/ml en el 40 y 5%, normalización de las transaminasas en el 62 y 28%, y una respuesta combinada de todos ellos en el 18 y 10%, respectivamente. La respuesta histológica se obtuvo en el 34%<sup>14</sup>. En el trabajo de Chan et al<sup>15</sup> la seroconversión del HBeAg sostenida fue del 14%.

### Lamivudina en antiHBe positivos

En los estudios con pacientes antiHBe positivos no existe un objetivo de eficacia primario tan claro como en los antígenos «e» positivos. La supresión del ADN del VBH, la normalización de las transaminasas y la mejoría en la histología son los factores que se analizan en la respuesta al tratamiento antiviral. Por desgracia, tras la suspensión del tratamiento la respuesta obtenida, habitualmente, se pierde. De este hecho se desprende que el tratamiento prolongado es el más apropiado en estos pacientes<sup>3,11,12,16</sup>. Pero la supresión del ADN del VBH inicialmente obtenida con lamivudina, en el 71 al 96% de los pacientes tras 6 a 12 meses de tratamiento, disminuye posteriormente ante la aparición de resistencias con la prolongación del tratamiento<sup>4,11,12,17</sup>.

En el estudio publicado por Marcellin et al<sup>18</sup>, para evaluar el interferón pegilado en pacientes antiHBe positivos, se incluía un brazo de lamivudina en monoterapia. Los resultados tras un tratamiento de 48 semanas y 24 semanas de seguimiento fueron: normalización de las transamina-

sas del 73 y 44%, ADN-VBH inferior a 20.000 copias/ml del 85 y 29% e inferior a 400 copias/ml en el 73 y 7%, y la combinación en el 69 y 23% (6% si ADN-VBH inferior a 400 copias/ml), respectivamente, datos que confirman lo previamente observado, pero con técnicas de detección del ADN del VBH por PCR.

### Lamivudina en situaciones especiales

La lamivudina ha sido el tratamiento de elección en las poblaciones donde el interferón estándar presentaba contraindicaciones o mala tolerancia. Así la lamivudina, de forma similar a lo observado en adultos, es segura y eficaz en población infantil y en pacientes con cirrosis descompensada ha demostrado una importante eficacia con mejoría del pronóstico<sup>2,8,19</sup>. En este sentido la lamivudina ha sido el tratamiento de elección en pacientes con cirrosis hepática descompensada, con buena tolerancia, y demostrando una mejoría clínica evidente en muchos casos<sup>3,4</sup>.

La administración de lamivudina en pacientes en lista de espera de trasplante hepático hasta negativizar el ADN del VBH, y tras su realización, en combinación con gammaglobulina hiperinmune antiHB, como profilaxis de recidiva viral, ha conseguido tasas cercanas al 100% de eficacia y mejorado de manera notable el pronóstico de estos pacientes<sup>3,8,19</sup>.

Igualmente en pacientes inmunocomprometidos, como los sometidos a tratamientos con quimioterapia por enfermedades hematológicas u oncológicas, la profilaxis con lamivudina previene eficazmente las reactivaciones del VBH, pudiendo ser posteriormente suspendida de forma segura tras el fin del tratamiento oncológico<sup>2,19,20</sup>.

### RESISTENCIA Y MUTACIONES YMDD

El principal talón de Aquiles de la terapia con lamivudina ha sido la aparición de mutantes resistentes. Las cepas del VBH resistentes al tratamiento con lamivudina se caracterizan por presentar una sustitución de un aminoácido en el motivo YMDD de la polimerasa viral. Aunque la cepa mutante replica en presencia de lamivudina, existen evidencias que lo hace con menor eficacia que la cepa salvaje. A pesar de este hecho, la importancia de la aparición de los mutantes YMDD es la pérdida de eficacia del tratamiento y la desaparición progresiva de la respuesta bioquímica, virológica e histológica, e incluso en pacientes con hepatopatía avanzada, su descompensación<sup>4,6,11,12</sup>. Como se analizará en otros artículos, nuevos análogos de nucleósidos y nucleótidos son activos en esta situación y deberán ser usados en beneficio del paciente<sup>1-5</sup>.

El porcentaje de mutantes YMDD crece con la duración del tratamiento tanto en pacientes HBeAg positivo como en antiHBe positivos, siendo cercano al 70% a partir del cuarto año<sup>4,6,11,12</sup> (fig. 1). En los ensayos con interferón pegilado, el grupo de pacientes sometidos a tratamiento

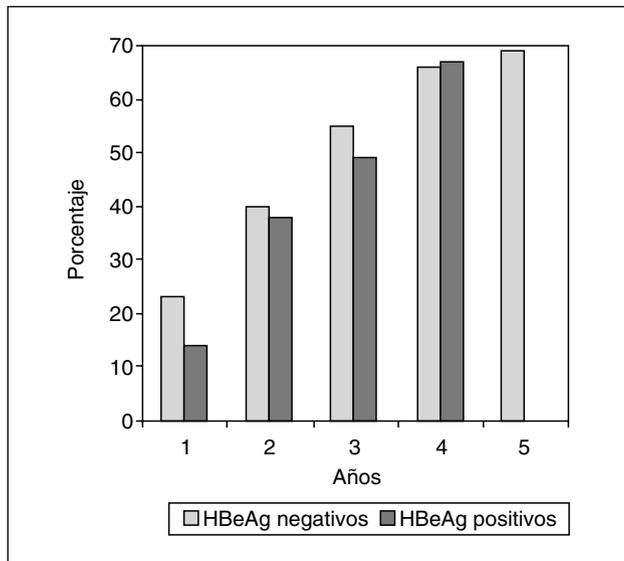


Fig. 1. Incidencia de resistencias YMDD en el tratamiento prolongado con lamivudina en pacientes con HBeAg positiva y negativa (antiHBe positivos).

combinado con lamivudina presentó una tasa de resistencias, al final del tratamiento, del 1 y 4%, que, si bien representa una gran ventaja del tratamiento combinado de cara a tratamientos prolongados, la no obtención de una mayor respuesta sostenida que el grupo de interferón en monoterapia y la menor tolerancia clínica del interferón pegilado a largo plazo limitan su aplicabilidad en la práctica clínica<sup>14,18</sup>.

### BENEFICIO CLÍNICO EN EL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO

Un aspecto relevante del tratamiento a largo plazo con lamivudina, especialmente en pacientes con hepatopatía avanzada o cirrosis hepática establecida, no es solamente la inhibición de la replicación viral, sino también la mejoría histológica, la no progresión clínica de la enfermedad hepática y la disminución de la incidencia de carcinoma hepatocelular (CHC) derivada del control de la replicación viral mantenida.

La principal evidencia en este sentido la ha aportado un estudio prospectivo y aleatorizado con 651 pacientes, de origen asiático, que comparó lamivudina con placebo. El objetivo principal fue la aparición de progresión clínica definida como descompensación hepática, CHC, peritonitis bacteriana espontánea, sangrado variceal o muerte de causa hepática. El 7,8% de los pacientes tratados con lamivudina alcanzó el objetivo primario frente al 17,7% en el grupo placebo (*hazard ratio*, 0,45;  $p = 0,001$ ) con una mediana de seguimiento de 32,4 meses. Cuando se analiza cada componente del objetivo primario por separado, fue significativamente inferior el porcentaje de pacientes con aumento de al menos 2 puntos en el índice Child-Pugh, del 8,8% y 3,4%, y con diagnóstico de CHC, del

7,4% y 3,4%, en el grupo tratado con placebo respecto al grupo con lamivudina, respectivamente. El 49% de los pacientes desarrolló mutaciones YMDD, siendo el beneficio clínico menor respecto a los que se mantuvieron con lamivudina sin aparición de resistencias, pero todavía superior al grupo placebo<sup>21</sup>. De igual modo Papatheodoridis et al observaron, en un estudio retrospectivo con pacientes antiHBe positivos, el mismo beneficio clínico, y comprobaron cómo el rápido tratamiento de los pacientes con aparición de resistencia a lamivudina con adefovir reducía el riesgo de complicaciones mayores (muerte, trasplante hepático, descompensación hepatopatía y CHC) respecto a pacientes nunca tratados o no respondedores a interferón. Además, se demostraba una mayor supervivencia, similar al grupo de pacientes que obtuvieron respuesta sostenida al interferón<sup>22</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

- Lok ASF, McMahon BJ. AASLD practice guideline: chronic Hepatitis B. *Hepatology*. 2001;34:1225-41.
- Lok ASF, McMahon BJ. AASLD practice guideline: chronic Hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology*. 2004;39:857-61.
- EASL Jury. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. *J Hepatol*. 2003;39:S3-25.
- Keeffe EB, Dieterich DT, Han S-HB, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, et al. A treatment algorithm for the management of chronic Hepatitis B virus infection in the United States. *Clinical Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:87-106.
- Gish RG. Clinical trial results of new therapies for HBV: implications for treatment guidelines. *Sem Liver Dis*. 2005;25(Suppl 1):29-39.
- Jarvis B, Faulds D. Lamivudine. A review of its therapeutic potential in chronic hepatitis B. *Drugs*. 1999;58:101-41.
- Johnson MA, Moore KHP, Yuen GJ, Bye A, Pakes GE. Clinical pharmacokinetics of lamivudine. *Clin Pharmacokinet*. 1999; 36:41-66.
- Sokal E. Lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B. *Expert Opin Pharmacother*. 2002;3:329-39.
- Lai CL, Chien RN, Leung NWY, Chang TT, Guan R, Tai DI, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 1998;339:61-8.
- Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HWL, Goodman Z, et al. Lamivudine as initial therapy for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med*. 1999;341:1256-63.
- Wright TL. Clinical trial results and treatment resistance with lamivudine in hepatitis B. *Sem Liver Dis*. 2004;24(Suppl 1):31-6.
- Leung N. Clinical experience with lamivudine. *Sem Liver Dis*. 2002;22(Suppl 1):15-21.
- Ryu SH, Chung YH, Choi MH, Kim JA, Chin JW, Jaung MK, et al. Long-term additional lamivudine therapy enhances durability of lamivudine-induced HBeAg loss: a prospective study. *J Hepatol*. 2003;39:614-9.
- Lau GKK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2005;352:2682-95.
- Chan HLY, Leung NWY, Hui AY, Wong VWS, Liew CT, Chim AM-L, et al. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon- $\alpha$ 2b and lamivudine with lamivudine alone. *Ann Intern Med*. 2005;142:240-50.
- Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, Heathcote J, Buti M, Goldin RD, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (pre-

- core mutant) chronic hepatitis B. Lamivudine Precore Mutant Study Group. *Hepatology*. 1999;29:889-96.
17. Rizzetto M, Marzano A, Lagget M. Treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B with lamivudine. *J Hepatol*. 2003;39:S168-71.
  18. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon alfa 2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2004;351:1206-17.
  19. Lampertico P. Lamivudine for chronic hepatitis B. En: Esteban R, Buti M, editores. *Hepatitis B*. Barcelona: Permanyer Publications; 2005. p. 69-76.
  20. Lau GKK, Yiu HHY, Fong DYT, Cheng H-C, Au WY, Lai LSF, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology*. 2003;125:1742-9.
  21. Liaw YF, Sung JJY, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 2004;351:1521-31.
  22. Papatheodoridis GV, Dimou E, Dimakopoulos K, Manolakopoulos S, Rapti I, Kitis G, et al. Outcome of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analog therapy starting with lamivudine. *Hepatology*. 2005;42:121-9.