

# Lamivudina en el tratamiento de la hepatitis B en niños

PALOMA JARA Y LORETO HIERRO

Servicio de Hepatología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. España.



Áxel Oliveres

## Puntos clave

- En niños de edad comprendida entre los 2 y los 17 años, no se observaron efectos adversos ni trastorno del crecimiento mientras recibieron lamivudina durante un año.
- El tratamiento con lamivudina en niños, evaluado al cabo de 52 semanas, consiguió una tasa mayor de negativización de HBeAg que la obtenida en el curso natural de la enfermedad (el 23 frente al 13%).
- Los niños con muy escasa alteración funcional basal no mejoraron la tasa de pérdida de HBeAg al recibir tratamiento con lamivudina.
- Los datos previos al tratamiento que se relacionaron con mejor respuesta a lamivudina fueron: ALT > 2 veces el valor superior normal, índice de actividad histológica (Knodell) > 4 y ADN-VHB < 800 meq/ml.
- El antecedente de un tratamiento ineficaz con interferón no influyó en la respuesta a la lamivudina.

Jonas MM, Kelley DA, Mizerski J, Badía IB, Areias JA, Schwarz KB, et al, for the International Pediatric Lamivudine Investigator Group. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002;346:1706-13.

## Resumen

**Objetivo.** Estudio realizado en niños, dirigido a evaluar la eficacia y seguridad de la lamivudina como tratamiento de la hepatitis B crónica en fase replicativa, HBeAg positiva. Se comparan el estado virológico y serológico a la semana 52 de tratamiento y los acontecimientos adversos sucedidos durante el tratamiento.

**Justificación.** La lamivudina y el interferón alfa son fármacos aprobados en adultos. Siguiendo la reglamentación para la aprobación en niños, y por las especiales características de la hepatitis B infantil, era necesario realizar un ensayo específico de lamivudina en niños.

**Metodología y resultados.** El estudio fue aleatorizado, controlado y doble ciego. Tuvo lugar entre septiembre de 1998 y julio de

2000 en 40 centros de Norteamérica, Sudamérica y Europa. Para la inclusión en el estudio los pacientes debían tener entre 2 y 17 años, disfunción hepática e inflamación histológica, así como presencia en suero de HBeAg y ADN-VHB, éste último detectable mediante hibridación. Los niños fueron asignados en una proporción 2:1 para recibir lamivudina (3 mg/kg/día hasta un máximo de 100 mg/día) o placebo, durante 52 semanas. Hubo 191 niños que recibieron lamivudina y 97 a los que se administró placebo.

A la semana 52 la tasa de respuesta, definida por la ausencia en suero de ADN-VHB y HBeAg, fue mayor en los que recibieron lamivudina (el 23 frente al 13%;  $p = 0,04$ ). La obtención de respuesta virológica fue significativamente mayor en niños con valores de ALT y puntuación de inflamación histológica más altos. Ajustando para esos factores, el tratamiento con lamivudina tuvo también resultados significativamente mejores que el placebo (*odds ratio* [OR] = 3,89; intervalo de confianza [IC], 1,66-9,08;  $p = 0,002$ ). El tratamiento con lamivudina fue bien tolerado. No hubo diferente naturaleza, incidencia o gravedad de acontecimientos clínicos adversos comparados con los del grupo placebo. El crecimiento no fue afectado. En la semana 52, un 19% de los tratados con lamivudina tenía mutación en el motivo YMDD.

**Conclusión.** En niños con hepatitis B crónica, 52 semanas de tratamiento con lamivudina se asoció a un aumento significativo de la tasa de respuesta virológica comparado con placebo.

## Comentario

### Cambios en el diagnóstico, cuidado y tratamiento de la enfermedad

La hepatitis B crónica se asocia a un riesgo, no desdeñable pero mal cuantificado, de cirrosis y hepatocarcinoma. Sin embargo, las complicaciones graves se observan en pocos niños o adolescentes. En muchos casos de transmisión perinatal, los niños mantienen prolongados estados de tolerancia inmunológica, con elevada viremia pero sin afectación hepática. En occidente, la enfermedad se detecta en fase HBeAg en el 80% de los casos, generalmente asociada a algún grado de disfunción e inflamación histológica, con una evolución espontánea a la terminación de la fase de alta replicación viral antes de llegar a la edad adulta. Las lesiones histológicas graves se desarrollan preferentemente al comienzo de la infección, lo que sugiere una respuesta inmune peculiar. Los niños con cirrosis representan un 3% del total. El pronóstico de un niño occidental con infección crónica por el virus de la hepatitis B es, tras una o dos décadas, globalmente bueno. Más del 80% muestra seroconversión seguida de función hepática normal. La hepatitis crónica HBeAg negativa afecta a menos de un 5%. El hepatocarcinoma ocurre en un 1%, y se desarrolla preferentemente sobre hígados con cirrosis<sup>1</sup>.

Dada la extrema variabilidad entre pacientes en la forma y el tiempo en que alcanzan la finalización de la fase replicativa, resulta casi imposible pronosticar su terminación cuando un paciente consulta en fase HBeAg positiva. Puede ocurrir inmediatamente o posponerse más de 10 años. La biopsia solamente

informará del momento puntual en que se realiza y, aunque sean infrecuentes, las lesiones graves pueden evolucionar a corto o largo plazo en un proceso subsiguiente de inmunoeeliminación. Si en el pasado no existía otra opción que asistir al proceso natural, en la actualidad hay fármacos disponibles que pueden ser de ayuda.

El tratamiento con lamivudina durante un año, según los resultados de este ensayo, proporciona una aceleración en la seroconversión, obtenida en un 23 frente a un 13% en controles. Ajustando para una similar situación de la enfermedad pretratamiento, los resultados son muy semejantes a los obtenidos en otros estudios con interferón<sup>2,3</sup>. La tasa de respuesta fue del 31% (frente al 12% en controles) en niños con ALT 2-5 × valor superior de normalidad (VSN) y del 50% (frente al 24% en controles) en los que tuvieron ALT > 5 × VSN. La respuesta se mantuvo en el 82% de los niños tras la finalización del tratamiento y la eliminación del HBeAg se observó en un 2% de los tratados. Con estos datos, y con una también baja tasa de respuesta, las ventajas de su administración oral y ausencia de efectos adversos considerarían preferible la lamivudina como tratamiento de la hepatitis B en niños.

Los resultados apoyan excluir la consideración de tratamiento a los niños con valores normales de transaminasas o poco alterados, ya que es ineficaz. Los casos con ALT 1-2 × VSN tuvieron una tasa de respuesta virológica muy baja (del 12 frente al 7%) en el grupo placebo, por lo que la aplicabilidad de este tratamiento estaría restringida a niños con ALT > 2 × VSN.

## Limitaciones clínicas del ensayo

La naturaleza de la infección crónica por el virus de la hepatitis B no permite, en un corto plazo de tiempo, valorar si un tratamiento incide mejorando el pronóstico final del individuo. Una seroconversión más precoz, preferiblemente obtenida a través de procesos menos lesivos para el hígado que la natural, debería beneficiar a los pacientes. En el estudio de niños, al igual que en los previamente realizados en adultos, no se han detallado las características de la seroconversión ocurrida bajo la lamivudina.

## Limitaciones metodológicas

Existen todavía muchas incógnitas que impiden una buena valoración de los pros y contras del empleo de la lamivudina en niños. El diseño del estudio incluía proseguir el tratamiento en los no respondedores a la semana 52, ya en uso abierto, por lo que no hay datos del efecto de la retirada de la lamivudina en los que no han logrado eliminar HBeAg. La repercusión de la aparición de mutantes YMDD sobre el curso de la enfermedad es poco conocida; los niños con mutación tenían aún, en la semana 52, efectos favorables del fármaco comparados con su estado previo al tratamiento en cuanto al grado de viremia y valor de ALT.

## Significado e implicación de los métodos utilizados

Con los datos aportados en este ensayo, puede concluirse que el empleo de lamivudina durante un año no produce efectos ad-

versos a los niños y proporciona significativamente más probabilidad de seroconversión. Se ha comprobado la mayor probabilidad de respuesta en niños con ALT > 2 × N (OR = 3,41; IC, 1,75-6,66) respecto a aquéllos con ALT < 2 × N y en niños con puntuación Knodell 5-9 (OR = 1,77; IC, 0,95-3,29) respecto a los que tienen un índice de actividad histológica < 4. Los niños que tienen viremia > 800 meq/ml (bDNA Chiron) tienen una menor opción a responder (OR = 0,25; IC, 0,12-0,49). Probablemente, el desconocimiento de los riesgos de retirada, si se eligiera administrar este fármaco durante un tiempo limitado, y de los riesgos de recaída virológica por mutación resistente si la opción es el tratamiento prolongado, frenan aún el empleo de la lamivudina en pacientes pediátricos. El conocimiento derivado de los estudios previos en adultos es útil pero cada aspecto debería ser específicamente evaluado en la infancia.

## Bibliografía



1. Bortolotti F, Jara P, Crivellaro C, Hierro L, Cadrobbi P, Frauca E, et al. Outcome of chronic hepatitis B in Caucasian children during a 20-year observation period. *J Hepatol* 1998;29:184-90.
2. Gregorio GV, Jara P, Hierro L, Díaz MC, de la Vega A, Vegnente A, et al. Lymphoblastoid interferon alpha with or without steroid pretreatment in children with chronic hepatitis B: a multicenter controlled trial. *Hepatology* 1996;23:700-7.
3. Sokal EM, Conjeevaram HS, Roberts EA, Álvarez F, Bern EM, Goyens P, et al. Interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in children: a multinational randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1998;114:988-95.