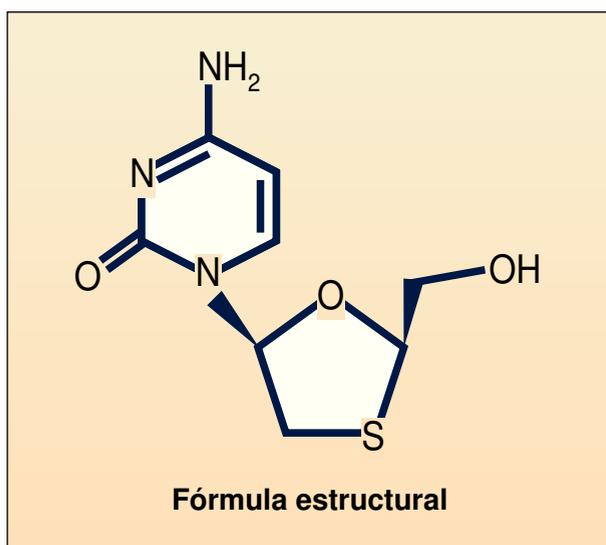


MEDICAMENTOS DE VANGUARDIA

Lamivudina

MARIÁN CARRETERO

Vocal de Distribución del COF de Barcelona.



Lamivudina es un fármaco que pertenece a un nuevo grupo de antivirales utilizados para tratar la hepatitis B crónica, actuando frente al virus causante, inhibiendo su replicación y mejorando la enfermedad hepática. Los datos clínicos demuestran la buena tolerancia y eficacia de lamivudina en todas las formas de hepatitis B crónica.

La hepatitis B crónica es una de las enfermedades infecciosas más frecuentes del mundo que afecta alrededor de 350 millones de personas. Los programas de vacunación masiva han logrado reducir la propagación del virus causante de la hepatitis B, pero para controlar la enfermedad hepática en personas portadoras del virus de la hepatitis B (VHB) es preciso una actuación terapéutica.

La hepatitis B es una enfermedad infecciosa causada por el virus de la hepatitis B. A causa de ella, cada año mueren en el mundo alrededor de un millón de personas. La infección por VHB se asocia con un espectro de hepatopatías agudas y crónicas, que varían desde afecciones asintomáticas leves hasta una enfermedad hepática progresiva grave. La hepatitis B crónica es una secuela muy grave de la infección por VHB, ya que entre un 15 y un 25% de personas

afectadas fallece prematuramente por una cirrosis hepática o un carcinoma hepatocelular.

Se estima que alrededor de 2 millones de personas están infectadas por VHB en todo el mundo y que, de éstas, 350 millones son portadores crónicos del virus. Tres cuartas partes de estos pacientes son de origen asiático. La hepatitis B es una enfermedad hiperendémica en China, sudeste de Asia y África.

Cada año se infectan por VHB entre 900.000 y un millón de personas en Europa y entre 140.000 y 320.000 en Estados Unidos. A partir de estas nuevas infecciones, se establecen unos 90.000 portadores crónicos del VHB en Europa y hasta 32.000 en Estados Unidos.

El VHB está presente en la sangre, saliva y semen de las personas infectadas, su concentración máxima se encuentra en la sangre y fluidos séricos. Para que el virus llegue hasta el hígado debe tener

acceso a la circulación atravesando la piel o las mucosas.

Las principales vías de contagio son: de madre a hijo en el embarazo, contacto sexual, contacto físico e inoculación parenteral/percutánea (a través de jeringas, agujas de acupuntura o instrumentos de tatuaje).

El VHB es un virus pequeño, encapsulado, perteneciente a la familia de los hepadnavirus. Es totalmente distinto de cualquier otro virus humano, incluso del resto de virus causantes de la hepatitis.

El VHB utiliza una estrategia original de replicación, parecida a la de los retrovirus como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), en la que la transcripción inversa del ARN en ADN supone el paso decisivo del ciclo. Pero, a diferencia de los retrovirus, el ADN del VHB no se incorpora al ADN de la célula huésped durante la replicación.

Durante la infección por el VHB, en ocasiones surgen variantes del

virus debido a mutaciones genéticas espontáneas y a las presiones internas o externas para la selección de estas variantes. Con frecuencia estas variantes carecen de impacto clínico, pero algunas de ellas pueden alterar la respuesta terapéutica y la progresión de la enfermedad.

En la patogenia de la enfermedad se distingue la hepatitis B aguda y la hepatitis B crónica. La hepatitis B aguda tiene lugar después de que un paciente es infectado por primera vez por el VHB. Se refleja en pruebas serológicas que dan positivo para la presencia de HbsAg y de los anticuerpos contra el antígeno core de la hepatitis B. La hepatitis B aguda con frecuencia es asintomática o viene acompañada de síntomas leves como fiebre, malestar general, artralgias, mialgias y cefalea. Es más común en los adultos que en los niños. En la mayoría de los adultos remite de forma espontánea con supresión permanente del VHB y escaso riesgo de posterior enfermedad.

La hepatitis B crónica se diagnostica por la persistencia durante más de 6 meses del HbsAg en suero. La infección por VHB que se contrae al nacer, aunque habitualmente es subclínica, se asocia con una probabilidad de cronificación muy alta que puede llegar al 90%. En cambio, la infección por VHB en adultos jóvenes produce con mayor frecuencia una hepatitis aguda con repercusión clínica, siendo el riesgo de progresión hacia una infección crónica sólo del 1-2%.

La primera fase de la hepatitis B crónica suele ser asintomática o ir acompañada de síntomas leves seudogripales. A medida que progresa la enfermedad, se agudizan los síntomas. En las últimas etapas aparece ictericia, anorexia, cansancio, náuseas, vómitos y dolor abdominal. La ascitis, las varices esofágicas y la insuficiencia hepática preceden a la muerte.

En algunas personas la enfermedad no progresa, pero algunos portadores crónicos acaban falleciendo a causa de las secuelas de la infección.

Tratamiento de la hepatitis B

La vacunación representa el cauce óptimo para reducir la morbilidad

Virus de la hepatitis B

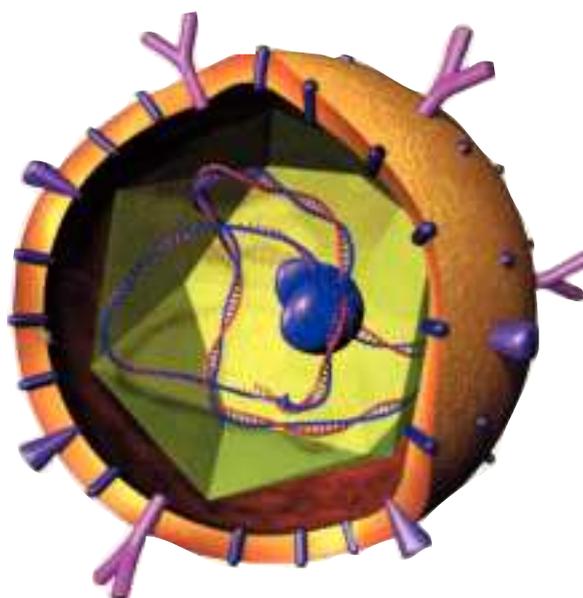


Ilustración de la estructura de la partícula del VHB (Dane). La envoltura externa, que contiene las tres formas de HBsAg, rodea una rígida nucleocápside. Ésta contiene el ADN genómico del VHB y la ADN polimerasa del virus.

de la hepatitis B pero, pese a los recientes programas de vacunación, siguen apareciendo nuevas infecciones por VHB. La vacuna contra la hepatitis B evita la enfermedad en un 95% de los receptores que completan el ciclo de 3 dosis.

El tratamiento de la hepatitis B ha mejorado recientemente, pues antes se obtenía una tasa baja de respuesta tras el tratamiento con interferones, especialmente en zonas endémicas.

Las opciones terapéuticas incluyen interferones, inmunomoduladores, medicinas tradicionales orientales y otras terapias paliativas. Actualmente estas opciones han mejorado y se han ampliado con la introducción de un nuevo fármaco: lamivudina. Se trata de un antiviral oral y específico que actúa directamente sobre el virus e impide su replicación.

Los inmunomoduladores actúan mediante diversos mecanismos para reducir la capacidad de los hepatocitos de mantener la replicación del virus y estimular la respuesta inmunitaria específica contra VHB. El inmunomodulador más utilizado para combatir la hepatitis B crónica es el interferón alfa. Los interferones son proteínas

liberadas por el sistema inmunitario en respuesta a infecciones.

Pero los inmunomoduladores del tipo interferón alfa son efectivos en pocos casos debido a una serie de factores favorables: haber contraído la infección en la vida adulta, alto nivel de ALT en suero, concentraciones reducidas de ADN del VHB en suero, sexo femenino y ausencia de cirrosis. Además, el elevado número de efectos secundarios dificulta el cumplimiento terapéutico.

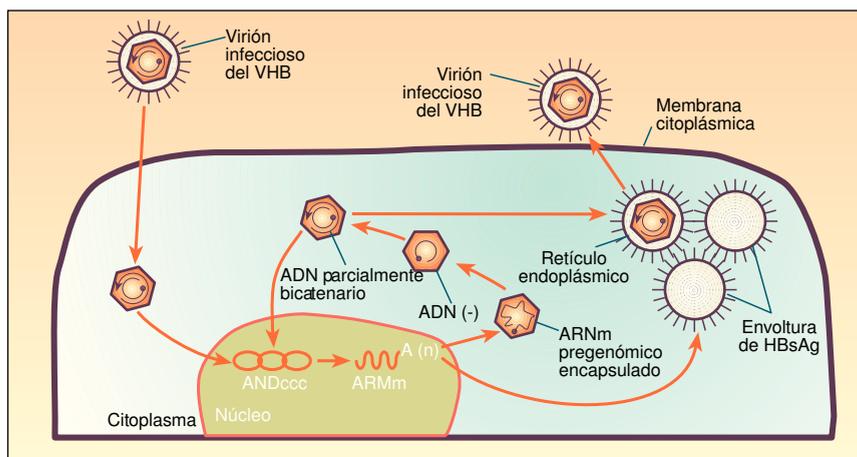
Lamivudina es el primer antiviral por vía oral que se emplea en el tratamiento de la hepatitis B crónica. Su seguridad y eficacia proporcionan grandes ventajas sobre los demás tratamientos, mejorando tanto los marcadores virales como la enfermedad hepática.

Este fármaco es un análogo de nucleósido que posee una actividad antiviral potente contra el VHB y el VIH. No tiene actividad frente a otros patógenos humanos como otros virus de la hepatitis, virus respiratorios, virus herpéticos, bacterias y hongos.

Mecanismo de acción

El principal mecanismo de acción de lamivudina consiste en la inhi-

Visión esquemática del ciclo de replicación del virus de la hepatitis B



bición de la síntesis de ADN viral, que tiene lugar sobre todo por la incorporación de lamivudina monofosfato al ADN de VHB recién sintetizado, con lo que se produce una terminación forzosa de la cadena. Se ha demostrado también una inhibición competitiva de la ADN polimerasa codificada por el VHB. Al suprimir la síntesis de ADN viral, lamivudina reduce la liberación de viriones desde las células infectadas, así como los depósitos nucleares de ADN circular covalentemente cerrado (ADNccc), que representa la plantilla para la transcripción de los genes virales.

Lamivudina no inhibe directamente la producción de las proteí-

nas del virus, sino que probablemente su supresión es consecuencia de la inhibición de la síntesis del ADN viral y de la reducción de los depósitos funcionales de ADNccc. De acuerdo con este mecanismo, la reducción del HbeAg y del HbsAg en suero de los pacientes sucede de forma más lenta que la reducción de la viremia.

Lamivudina trifosfato posee una vida media de 17 a 19 horas, que es casi tres veces mayor que la vida media sérica de lamivudina libre en el ser humano. Esta persistencia intracelular tan prolongada se debe a que la fosforilación evita la difusión libre de lamivudina fuera de la célula y podría explicar el he-

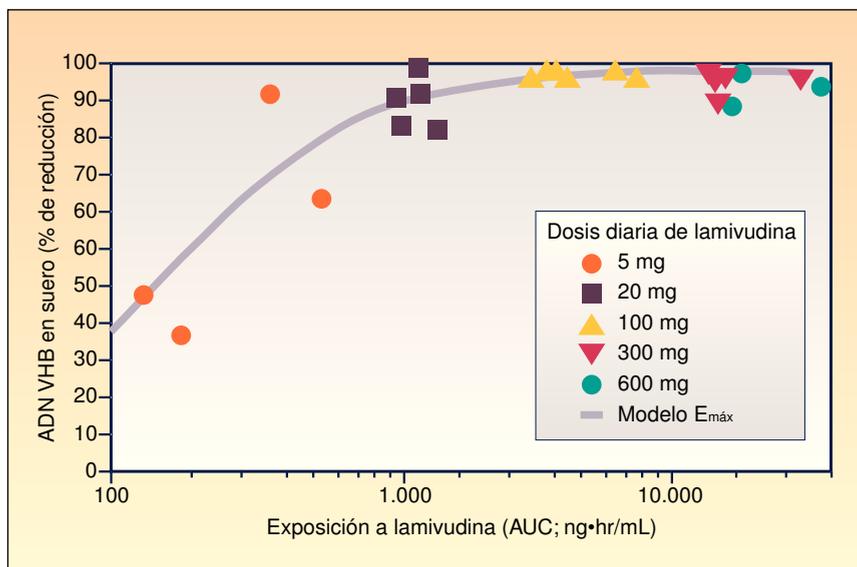
cho de que los efectos antivirales observados en el ser humano con una sola dosis diaria se asemejan a los obtenidos con dos dosis diarias.

Farmacocinética

Los estudios de farmacología clínica indican que la tolerancia de lamivudina es excelente y su perfil farmacocinético satisfactorio. Los principales datos obtenidos en los estudios farmacocinéticos son los siguientes:

- Se absorbe rápidamente después de su administración oral y las concentraciones séricas máximas se obtienen entre 0,5 y 1,5 horas.
- Su biodisponibilidad absoluta se aproxima al 82% y al 68% en adultos y niños, respectivamente.
- Se distribuye ampliamente en los líquidos corporales, siendo el volumen medio de distribución, tras su administración intravenosa, de 1,3 l/kg.
- Atraviesa libremente la placenta en las mujeres embarazadas.
- Aproximadamente un 70% de la dosis oral se excreta inalterada por vía renal. Entre un 5 y un 10% se elimina como metabolito transulfóxido.
- La dosis se debe ajustar en los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave y en los niños.
- No se han descrito interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos.

Relación entre la exposición a lamivudina y la inhibición del ADN del VHB



Seguridad clínica

La seguridad clínica de lamivudina se ha controlado en todos los ensayos clínicos. Se han observado sólo efectos adversos leves, como cefalea y náuseas, de incidencia similar a los del placebo. Los acontecimientos potencialmente graves que aparecieron después del tratamiento se produjeron con una frecuencia escasa y similar a los observados en el tratamiento con placebo.

Numerosos datos clínicos demuestran la buena tolerancia y eficacia de lamivudina en todas las formas de hepatitis B crónica, lo cual supone un importante avance terapéutico en el tratamiento de esta enfermedad. □