

# Lamivudina

## (Lamivudine)

Olger Rodríguez -Jenkins

**Resumen:** La lamivudina produce una inhibición intensa de la replicación del VHB y bloquea de forma competitiva la actividad ADN-polimerasa; está indicada en pacientes con Hepatitis B crónica y evidencia de replicación viral; se administra por vía oral en una única dosis de 100 mg por día, con una duración mínima recomendada por un año; se tolera bien y el tratamiento a largo plazo se asocia a la aparición de mutaciones resistentes que limitan su beneficio.

**Descriptor:** tratamiento, hepatitis B, lamivudina.

**Abstract:** lamivudine produces an intense inhibition of HBV replication and competitively blocks DNA-Polymerase activity. It is indicated in patients with chronic hepatitis B and with evidence of viral replication. It is administered orally with a single dose of 100 mg per day and a minimum recommended term of a year. It is well tolerated and long-term treatment is related to the appearance of resistant mutations that limit its benefit.

**Key words:** treatment, hepatitis B, lamivudine.

En la actualidad, se dispone de tres fármacos antivirales en el tratamiento de hepatitis B crónica: interferón alfa IFN-, lamivudina y adefovir.

### Lamivudina

La lamivudina, conocida 3TC es un análogo del nucleósido que fue aprobado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en los Estados Unidos en diciembre 1998. Produce una inhibición intensa de la replicación del HBV y bloquea de forma competitiva la actividad ADN-polimerasa.

La lamivudina está indicada en el tratamiento de pacientes con hepatitis B crónica y evidencia de replicación viral y también se utiliza para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) como parte de los regímenes de tratamiento antirretroviral de gran actividad. Es una medicación oral, se administra en una única dosis de 100mg por día. En niños la dosis recomendada es 3mg x kg por día.

En pacientes HBeAg positivo, la lamivudina debe administrarse hasta que tenga lugar la seroconversión del antígeno “e” y mantenerse al menos durante seis meses. Por el contrario, debe considerarse su interrupción si se produce la seroconversión del HBsAg o en el caso de pérdida de eficacia.

El valor de ALT pre-tratamiento es el factor de predicción de respuesta más importante y los pacientes con valores normales de transaminasas se benefician, escasamente, del tratamiento con la lamivudina.

Es un fármaco con un perfil de seguridad excelente y en general, es muy bien tolerado.

### Resistencia a la lamivudina

En general, la lamivudina es tolerada de manera eficiente y segura, incluso en una terapia a largo plazo tanto en el HBeAg positivo como en el HBeAg negativo. La efectividad a largo plazo de la lamivudina y la durabilidad de su respuesta han sido opacadas por la aparición de mutaciones de resistencia del HBV que acaban convirtiéndose en la población viral dominante. Esto representa el principal problema del tratamiento, porque puede limitar su eficacia a largo plazo. La aparición de variantes resistentes determina el desarrollo de fracaso virológico que se traduce en una reaparición del ADN-VHB circulante o el incremento del ADN por PCR, seguido en algunos casos de elevaciones de los valores de transaminasas que, en último término, condicionan un empeoramiento de la lesión histológica hepática.

Aunque la mayoría de los pacientes con mutaciones de resistencia están asintomáticos, en ocasiones se han descrito descompensaciones graves en pacientes con hepatopatía avanzada. Las mutaciones se producen en el gen P, que codifica la polimerasa del HBV por cuya región YMDD la lamivudina presenta una gran afinidad. Se han descrito tres mutaciones en la región YMDD que confieren resistencia al tratamiento: sustitución de metionina por valina o isoleucina; secuencia de aminoácidos tirosina-metionina-aspartato-aspartato en el dominio C y sustitución de leucina por metionina (L180M) en el dominio B.

Las mutaciones resistentes comienzan a aparecer a partir de los seis meses de tratamiento y su incidencia aumenta a medida que este se prolonga de tal forma que la variantes mutantes están presentes en aproximadamente 20, 40, 55 y 65% de los pacientes tratados durante 1,2,3 y 4 años. La aparición de resistencias es más frecuente en pacientes con valores muy elevados de ADN-HBV antes de comenzar el tratamiento. En la actualidad, se dispone del adefovir eficaz en el tratamiento de los pacientes con mutaciones de resistencia a la lamivudina.

Gastroenterólogo, Hospital México

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/38-39  
Acta Médica Costarricense, ©2008  
Colegio de Médicos y Cirujanos

## Lecturas recomendadas

- Lau DT, Membreno FF. Antiviral therapy for treatment hepatitis B virus patients. *Gastroenterol Clin N Am* 33 (2004) 581-599.
- Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of Hepatitis B: 2000-Summary of a Workshop. *Gastroenterology* 2001; 120: 1828-53.
- García, L, González F. Hepatitis B Crónica. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 4, 11-17.

# Adefovir Dipivoxil

## (Adefovir Dipivoxil)

Francisco Javier Hevia-Urrutia

**Resumen:** El adefovir es un nucleótido que se utiliza por vía oral, sin resistencia conocida hasta los dos años de tratamiento. Actúa en los pacientes con hepatitis B crónica Age+ y Age-, es efectivo en resistentes a lamivudina. Es un medicamento bien tolerado en cirróticos descompensados y trasplantados. Se requiere ajuste de dosis con alteración de la función renal.

**Descriptores:** tratamiento, adefovir.

**Abstract:** Adefovir is a nucleotide orally administrated with unknown resistance until two years of treatment. It is recommended for patients with chronic hepatitis B + and e -, it is resistant to Lamivudine. It is a well tolerated drug by decompensated, transplanted cirrhotic. Dose adjustment is required in renal impairment.

**Key words:** treatment, ADF, adefovir.

Se trata de la prodroga del adefovir (ADF), la cual en esa forma, es mejor absorbida por la célula intestinal, para luego fosforilarse dentro del hepatocito y convertirse en adefovir. Este adefovir es el primer nucleótido aprobado por el FDA El deoxyADP que participa en la cadena DNAP del virus B es reemplazado por el adefovir, rompiendo la cadena principal del virus impidiendo su replicación. Por dicha, la afinidad del ADF por el DNA humano es débil. (Tendría que usarse una dosis de 10 a 700 veces para inhibir el DNA humano). Esta droga tiene acción contra el virus Herpes tipo varicela zoster y Epstein Bar.

Gastroenterólogo, Hospital San Juan de Dios.

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/39-40  
Acta Médica Costarricense, ©2008  
Colegio de Médicos y Cirujanos

## Farmacología

Dosis 10 mg por día si la función renal es normal. No hay diferencia en tomarla con o sin alimentos en cuanto a su biodisponibilidad. No inhibe el citocromo P-450. Diez mg diarios no da problemas renales, 30 mg diarios en un 8% tuvo aumento de la creatinina que disminuyó al bajar la dosis. La droga es excretada por el riñón, por lo que necesita ajustar su dosis (Cuadro 1).

En caso de daño hepático no requiere ajustar la dosis. Exacerbaciones de hepatitis (elevación de las ALT 10 veces su valor normal) ocurre en el 25% de los pacientes al discontinuar la dosis, sin ocurrir descompensación hepática. Resistencia total después de 144 semanas es de 3.9%

Su eficacia es contra hepatitis B crónica e positivos; hepatitis B crónica e negativos; resistentes a la lamivudina; enfermedad por virus B crónica avanzada; post trasplantados.

El objetivo de la eficacia del ADF es mejoría histológica; carga viral indetectable.

**En los pacientes crónicos virus B, antígeno e positivo (Marcellin *et al*):**

a) histología mejoró en un 53% de los pacientes; b) virus no detectable en un 21%; c) seroconversión de e + en un 12 % al año, a las 72 semanas sube al 23%;d) al año no hay mutantes resistentes; e) al año, 21% no detectable , al año y medio (72 semanas) sube al 46%; f) al año el 34% mejoró la fibrosis en un estadio ( score ishak) pero un 21% empeoró; el 90% mantuvo las mejoras al año después; g) 7% no continuó el tratamiento, comparado a un 8% de los pacientes que recibieron placebo; h) eventos clínicos adversos severos ocurrieron en el 10% siendo los más importantes: faringitis (26%), cefalea (25%), astenia (25%), dolor abdominal (18%), síndrome gripal (16%) diarrea (13%). Comparando la resistencia con lamivudina ver cuadro 2.

**Cuadro 1. Aclaramiento de creatinina (ml/min)**

≥ 50	20-49	10-19	Hemodiálisis
10mg c/24 hrs.	10 mg c/48hrs	10 mg c/72 hrs.	10 mg c /7 días post hemodiálisis

**Cuadro 2. Comparación de la resitencia LAM y ADV**

	ADV %	LAM %
Al año	0	24
2 años	2	42
3 años	3.9	53
4 años	-	70