

¿Es el tipo de interferón pegilado importante en la respuesta al tratamiento de la hepatitis crónica C?

Maria Buti

Servicio de Medicina Interna-Hepatología. Hospital General Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Desde hace unos años, el tratamiento de la hepatitis crónica C está perfectamente establecido y se basa en la combinación de interferón pegilado y ribavirina. Los resultados de los dos grandes estudios de registro para la aprobación de ambos interferones pegilados combinados con ribavirina demostraron que las tasas de respuesta virológica persistente eran superiores a los observados con interferón administrado tres veces por semana^{1,2}. Desde la publicación de estos artículos, los esfuerzos en el tratamiento de la hepatitis crónica C han ido dirigidos a intentar mejorar los resultados ajustando las dosis de ambos fármacos y/o la duración del tratamiento, dependiendo de los factores predictivos de respuesta. Existen tres tipos de factores predictivos de respuesta, los relacionados con el virus de la hepatitis C (VHC), los relacionados con el huésped y los relacionados con el tratamiento. De todos ellos, sólo los dos últimos pueden modificarse.

El factor predictivo de respuesta más importante es el genotipo del VHC. La respuesta al tratamiento es menor en los pacientes infectados por genotipo 1 que en los infectados por genotipo 2 y 3. Con relación a los factores relacionados con el huésped, se ha observado que la edad, el origen étnico, el peso corporal y el grado de lesión histológica se relacionan con las posibilidades de obtener una respuesta virológica. Los pacientes de mayor edad, los de origen afroamericano, los pacientes con cirrosis hepática y aquéllos con obesidad o síndrome metabólico presentan menores posibilidades de conseguir una respuesta virológica persistente^{3,4}. En cuanto al tratamiento, el factor más importante relacionado con la respuesta es la rápida eliminación del VHC durante el tratamiento. Se ha observado que su eliminación rápida durante las primeras cuatro semanas del tratamiento se asocia a una tasa más elevada de respuesta persistente, mientras que aquellos pacientes que no presentan una caída de más de dos logaritmos en los valores de ARN del VHC durante las 12 primeras semanas de tratamiento, tienen nulas o muy escasas posibilidades de conseguir una respuesta.

La existencia de dos tipos de interferón pegilado, el interferón pegilado alfa-2a y el alfa-2b, ha creado una am-

plia discusión sobre si la eficacia cada uno de ellos podría ser diferente. Ambos interferones pegilados son interferones alfa, pero están unidos a moléculas de polietilenglicol de distintos tamaño y configuración. El interferón pegilado alfa-2a está unido a una molécula de PEG ramificada de 40 kDa de peso molecular, mientras que el interferón pegilado alfa-2b, lo está a una molécula lineal de 12 kDa. Esta diferente estructura justifica las diferencias farmacocinéticas que existen entre ellos. El interferón pegilado alfa-2a, debido al mayor tamaño de su molécula, tiene una semivida más larga y menor acción antiviral, mientras que el alfa-2b tiene una semivida más corta y mayor acción antiviral en humanos. Sin embargo, hoy se sabe que la acción del interferón no depende de su tamaño, sino de su unión a un receptor específico de la membrana, el receptor tipo I del interferón. Al unirse el interferón a la porción extracelular del receptor, se desencadena en el citoplasma una activación de cinasas específicas (TYK-2 y JAK-1) y de las vías de transducción (STAT 1 y 2), que terminan con la transcripción de varios genes que participan en la síntesis de proteínas responsables de la respuesta celular antiviral. También el interferón induce la producción de distintas citocinas que participan en la respuesta antiviral y potencia la respuesta inmune celular específica contra las células infectadas por el virus.

Existen diversos estudios clínicos que comparan ambos interferones en pacientes con hepatitis crónica C similares al publicado por Márquez-Peiró et al⁵, incluso algunos metaanálisis⁶⁻¹². La mayoría de estos estudios son análisis retrospectivos, no aleatorizados e incluyen un número relativamente bajo de pacientes con hepatitis crónica C infectados por distintos genotipos y no tratados previamente. Además de ser heterogéneos en cuanto a las características demográficas, la mayoría de ellos están publicados en forma de resúmenes y muy pocos ofrecen datos de respuesta virológica persistente. En el momento actual sólo existen dos estudios aleatorizados: uno en pacientes infectados por genotipo 1 publicado en *Journal of Hepatology* por Silva et al⁸ que incluye 36 enfermos aleatorizados que recibieron interferón pegilado alfa-2a o alfa-2b durante 8 semanas y cuyos resultados a final de este período ofrecen una mejor respuesta para el interferón pegilado alfa-2b con una respuesta virológica del 72% frente al 44%; y el estudio publicado por Di Bisceglie et al⁹, también aleatorizado, que incluye 380 pacientes infectados por genotipo 1 y alta carga viral y sólo ofrece resultados a 12 semanas. Este estudio muestra tasas similares de respuesta a las 12 semanas (66% frente a 63%) con ambos interferones pegilados. También existen estudios, algunos de ellos realizados en España, con datos de respuesta virológica sostenida (RVS) que muestran una cierta superioridad del interferón pegilado alfa-2b frente al alfa-2a. Sin embargo,

Correspondencia: Dra. M. Buti.
Servicio de Medicina Interna-Hepatología.
Hospital General Universitario Vall d'Hebron.
Pº Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: mbuti@vhebron.net

debido a las limitaciones del diseño, los resultados no son concluyentes^{11,12}.

Además del tipo de interferón pegilado, otro factor importante es la forma de dosificarlo. El interferón alfa-2b se administra según el peso corporal y la dosis recomendada es de 1,5 µg/kg de peso/semana, mientras que la dosis del interferón pegilado alfa-2a es, independientemente del peso corporal, de 180 µg por semana. La necesidad de ajustar la dosis por peso del paciente ha sido motivo de discusión, sobre todo en el caso del interferón pegilado alfa-2a, que utiliza una dosis fija para todos los pacientes. Los que son obesos presentan una peor respuesta clínica en comparación con los pacientes sin sobrepeso y, probablemente, esta peor respuesta al interferón está influida por otros factores, más allá de simples factores farmacocinéticos como la esteatosis y la resistencia a la insulina. Un estudio reciente todavía no finalizado demuestra que la administración de una dosis doble, 360 µg/semana, de interferón pegilado alfa-2a en pacientes *naïve* infectados por genotipo 1 proporciona una mejor respuesta virológica precoz a las 12 semanas (71%) que una dosis fija de 180 µg a la semana (55%)¹³. Actualmente, existe un estudio importante con más de 3.000 pacientes infectados por genotipo 1 que compara la eficacia de una dosis individualizada de interferón pegilado alfa-2b dependiendo del peso corporal frente a una dosis fija de interferón pegilado alfa-2a. Los resultados de este estudio, que se prevén para el año 2008, permitirán conocer si un interferón pegilado es más eficaz que el otro y si debe dosificarse de acuerdo al peso corporal del paciente.

Finalmente, otro factor importante es la dosis de ribavirina. Este fármaco se administra por vía oral, dependiendo del peso corporal (1.000 mg para sujetos de menos de 75 kg y 1.200 mg para sujetos de 75 kg o más si están infectados por genotipo 1, y 800 mg para los pacientes infectados por genotipo 2 y 3). La dosis de ribavirina es importante, ya que se ha observado que dosis bajas se asocian a una mayor posibilidad de recaídas y, por lo tanto, a una respuesta virológica persistente más baja. Un estudio reciente realizado en EE.UU., denominado WIN-R¹⁴, muestra que ajustar la dosis de ribavirina al peso corporal proporciona una tasa más elevada de respuesta virológica persistente y esto es especialmente importante en pacientes infectados por genotipo 2 y 3 que negativizan el virus rápidamente con el tratamiento que son ARN-VHC negativo a las 4 semanas y que pueden beneficiarse de tratamientos más cortos de 12-16 semanas de duración con una RVS similar a la observada cuando reciben tratamiento durante 24 semanas.

En resumen, existen datos evidentes que demuestran que los dos interferones pegilados alfa-2a y alfa-2b son diferentes. Sin embargo, es incierto si estas diferencias afec-

tan a la eficacia clínica. Solamente la comparación de ambos fármacos en un estudio aleatorizado con una población de pacientes con hepatitis crónica C homogénea y bien caracterizada podrá contestar científicamente si existen diferencias en eficacia (RVS), seguridad y tolerancia.

Bibliografía

1. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet*. 2001;358:958-65.
2. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347:975-82.
3. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alfa2 and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004;140:346-55.
4. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon a-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:645-52.
5. Márquez-Peiró JF, Valero-Alcocer VE, Morales-Suárez-Varela MM, Llopis-González A, Pérez-Peiró C. Efectividad del tratamiento de la hepatitis C con peginterferón alfa (2a o 2b) más ribavirina en pacientes *naïve*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;26:135-40.
6. Almasio PL, Cavalletto L, Chemello L, Craxi A, Farhrbach K, Frame D, et al; for the HCV Meta-Analysis Working Group. Efficacy of PEG-IFN alfa-2b vs PEG-IFN alfa-2a + ribavirin regimens in treatment-naïve chronic HCV patients: A cumulative meta-analysis of retrospective data from 6 clinical sites. *Hepatology*. 2005;42 Suppl A:1205.
7. Poordad F, Tran TT, Ayoub W, Patel Y, Chan L. A comparison of sustained viral response in patients with chronic hepatitis C virus (HCV) treated with peginterferon alfa-2a (peg2a) versus peginterferon alfa-2b (peg2b) and ribavirin. [Abstract 325]. *Am J Gastroenterol*. 2005;100 Suppl 9:S130.
8. Silva M, Poo J, Wagner F, Jackson M, Cutler D, Grace M, et al. A randomized trial to compare the pharmacodynamic, and antiviral effects peginterferon alfa-2b and peginterferon alfa2a in patients with chronic hepatitis C (Compare). *J Hepatol*. 2006;45:204-13.
9. Di Bisceglie AM, Ghalib RH, Hamzeh FM, Rustgi VK. Early virologic response after peginterferon alfa-2a plus ribavirin or peginterferon alfa2b plus ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2007;14:720-9.
10. Luise S, Bernardinello E, Cavalletto L, Chemello L, De Karlo K, Mantiello A, et al. Kinetic of virologic response during PegIFN therapy in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2004;40:S144.
11. Escudero A, Rodríguez F, Serra MA, Olmo JA, Rodrigo JM. Estudio observacional de tratamiento con interferón pegilado 2a y 2b asociado a ribavirina en la hepatopatía crónica por VHC. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30 Supl 176:104.
12. Fuentes J, Sánchez E, Amezcua U, Martínez Supiña A, Uribe-Echevarría R, Navarro H, et al. Comparación entre los dos interferones pegilados en el tratamiento de la hepatitis crónica C. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30 Supl 170:176.
13. Roberts A, Weltman MD, Crawford D, Cheng W, Sievert W, McCaughan GW, et al. Rapid and Early Virologic response rates are increased with 12 week 360 µg/wk peginterferon alfa 2a (40 Kd) and standard ribavirin in HCV genotype 1 treatment naïve patients: Efficacy and safety analysis of the induction phase of the CHARIOT Study. *Hepatology*. 2007;40 Suppl 1:207A.
14. Jacobson IM, Brown RS Jr, Freilich B, Afdhal N, Kwo PY, Santoro J, et al; WIN-R Study Group. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: A randomized trial. *Hepatology*. 2007;46:971-81.