

Interferón en la hepatitis B

Luisa García Buey^a, Fernando González Mateos^b y Ricardo Moreno Otero^a

^aServicio de Aparato Digestivo. Unidad de Hepatología. Hospital Universitario de la Princesa. Universidad Autónoma de Madrid. España.

^bSección Aparato Digestivo. Hospital Universitario de Guadalajara. Universidad de Alcalá de Henares. España.

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es un problema de salud pública mundial. Se estima que hay en el mundo 350 millones de personas infectadas crónicamente por el VHB que pueden evolucionar a cirrosis y hepatocarcinoma, con cerca de un millón de muertes anuales. En los últimos años, las opciones terapéuticas de la hepatitis B crónica (HBC) han aumentado y en la actualidad se dispone de 6 tratamientos autorizados: interferón alfa (IFN α) estándar, interferón pegilado alfa (PEG-IFN α), lamivudina, adefovir, entecavir y telbivudina. Desde hace 25 años se ha utilizado el IFN α convencional como tratamiento de la HBC y actualmente se indica el PEG-IFN α por ser más eficaz. Ambos constituyen opciones terapéuticas de primera línea para la HBC AgHBe positivo y AgHBe negativo. Las ventajas del IFN α y PEG-IFN α son su administración con duración definida en el tiempo, consiguen mayor tasa de respuesta sostenida y no inducen mutantes del VHB con resistencia antiviral. Consiguen mayor aclaramiento de AgHBe y AgHBs debido a su acción antiviral e inmunomoduladora. El PEG-IFN α induce una respuesta sostenida bioquímica y virológica en alrededor de un tercio de los pacientes con HBC AgHBe positivo. Responden mejor al IFN α y PEG-IFN α los pacientes que tienen transaminasas elevadas, carga viral moderada y los genotipos A y B del VHB. El IFN α y el PEG-IFN α tienen el inconveniente de ser fármacos con efectos secundarios y contraindicaciones. No se pueden administrar a pacientes con cirrosis descompensada. La combinación de análogos de nucleótidos/nucleósidos con PEG-IFN α podría conseguir tasas de respuesta sostenida más elevadas, pero debe investigarse qué estrategia terapéutica es la más adecuada.

Palabras clave: Virus de la hepatitis B. Hepatitis crónica por virus de la hepatitis B. Interferón alfa. Interferón pegilado alfa. Respuesta sostenida. Genotipos del virus de la hepatitis B.

Interferon in hepatitis B

Hepatitis B virus (HBV) infection is a worldwide public health problem. There are an estimated 350 million persons with chronic HBV infection that could progress to cirrhosis and hepatocarcinoma with nearly one million deaths per year. In the last few years the therapeutic options in chronic hepatitis B have increased and currently six treatments are authorized: standard interferon (IFN)- α , pegylated interferon- α (PEG-IFN α), lamivudine, adefovir, entecavir, and telbivudine. For the last 25 years, conventional IFN α has been used as the treatment of chronic hepatitis B (CHB) and currently PEG-IFN α is indicated due to its greater effectiveness. Both drugs are first line options for HBeAg(+) and HBeAg(-) CHB. The advantages of IFN α and PEG-IFN α are that these drugs are administered for a limited time period, they achieve a higher sustained response rate and do not induce HBV mutants with antiviral resistance. These drugs achieve greater HBeAG and HBsAG clearance due to their antiviral and immunomodulatory activity. PEG-IFN α induces sustained biochemical and virological response in approximately one third of patients with HBeAg(+) CHB. The best response to IFN α and PEG-IFN α is obtained in patients with elevated transaminase levels, moderate viral load and HBV genotypes A and B. The disadvantages of IFN α and PEG-IFN α are their adverse effects and contraindications. These drugs cannot be administered in patients with decompensated cirrhosis. The combination of nucleos(t)ide analogs with PEG-IFN α could achieve much higher sustained response rates; however, which treatment constitutes the most suitable therapeutic strategy requires investigation.

Key words: Hepatitis B virus (HBV). Chronic hepatitis HBV (CHB). Interferon α (IFN α). Pegylated interferon α (PEG-IFN α). Sustained response. Hepatitis B virus genotypes.

Introducción

A pesar del desarrollo y la utilización de una vacuna eficaz desde hace 25 años, la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) sigue constituyendo un problema de salud pública mundial de gran magnitud¹⁻³. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que hay en el mundo 350 millones de personas infectadas crónicamente por el VHB que pueden evolucionar a cirrosis y hepatocarcinoma, con cerca de un millón de muertes anuales como con-

Correspondencia: Dra. L. García Buey.
Servicio de Aparato Digestivo. Unidad de Hepatología.
Hospital Universitario de la Princesa.
Diego de León, 52. 28006 Madrid. España.
Correo electrónico: lgarciabuey@medynet.com

secuencia de la infección¹⁻³. Los movimientos de la población y la inmigración están cambiando la prevalencia de la enfermedad en países no endémicos de Europa y en otros países del mundo. La hepatitis B tiene una compleja historia natural y causa un amplio espectro clínico de enfermedad. La progresión de la enfermedad y sus complicaciones se asocian con la presencia de replicación viral activa. Dos principales grupos de tratamientos antivirales se utilizan en el tratamiento de la hepatitis B crónica (HBC): interferón alfa (IFN α) convencional o interferón pegilado alfa (PEG-IFN α) y análogos de nucleósidos/nucleótidos. En España se dispone actualmente de 5 fármacos antivirales autorizados para el tratamiento de la HBC: IFN α estándar, PEG-IFN α 2a, lamivudina, adefovir y entecavir. Pronto se comercializará otro fármaco, la telbivudina, aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) y se están investigando otras opciones terapéuticas que se aprobarán en un futuro cercano^{3,4}. A pesar de todo este arsenal terapéutico, las estrategias terapéuticas óptimas para el tratamiento de la hepatitis B aún no están claras³. Las conferencias de consenso internacionales y los más recientes artículos de revisión sobre el tratamiento de la HBC establecen que el IFN α , o mejor PEG-IFN α por tener mayor eficacia, deben ser fármacos de primera línea para el tratamiento de la HBC³⁻¹². Las ventajas del IFN α y el PEG-IFN α son un tratamiento de duración limitada, una mayor tasa de respuesta sostenida a largo plazo y la ausencia de mutantes del VHB con resistencia antiviral (tabla 1), pero tienen los inconvenientes de ser fármacos mal tolerados, con efectos secundarios y contraindicaciones, y durante el tratamiento pueden producirse elevaciones de las transaminasas que, en el caso de pacientes con cirrosis hepática, pueden acompañarse de manifestaciones de insuficiencia hepatocelular^{4,7-12}. Los análogos de nucleótidos/nucleósidos se toleran bien, pero la tasa de respuesta sostenida es muy baja, por lo que en la mayoría de los casos el tratamiento es indefinido en el tiempo, con el inconveniente de que el tratamiento a largo plazo se asocia con el desarrollo de mutantes resistentes del VHB que limitan

su beneficio. El IFN α podría ser una opción terapéutica en el tratamiento de mutantes resistentes a los análogos de los nucleótidos/nucleósidos siempre que no haya contraindicaciones, aunque la experiencia en este tema es escasa¹⁰. En este capítulo se revisa el papel del IFN α y el PEG-IFN α en el tratamiento de la hepatitis crónica por VHB.

Mecanismo de acción del interferón alfa

El IFN fue descubierto como agente antiviral en 1957, año en el que Isaacs y Lindemann, en estudios de interferencia viral, descubrieron que células de pollo infectadas por el virus Influenza producían un factor que era secretado y que mediaba la transferencia de un estado de resistencia viral frente a virus homólogos y heterólogos¹³. El IFN α es producido por monocitos y otras estirpes celulares en respuesta a virus y otros estímulos antigénicos. El IFN α ha sido la primera citocina descrita y caracterizada, la primera citocina purificada y clonada, la primera citocina producida por tecnología de ADN recombinante y la primera citocina utilizada clínicamente con efectos beneficiosos. El IFN α ha sido el primer fármaco utilizado en el tratamiento de la infección crónica por el VHB hace 3 décadas¹⁴ y en la actualidad sigue siendo la terapia de primera elección en pacientes con hepatitis por VHB y VHC¹⁵. El IFN α no sólo tiene acciones antivirales; entre sus propiedades también se encuentran las de ser un fármaco antiproliferativo, inmunomodulador, antiangiogénico, antiinflamatorio y antifibrótico. Este extenso perfil de propiedades le ha permitido ser una opción terapéutica para el tratamiento de un amplio abanico de enfermedades¹⁶.

De manera similar a las acciones de muchas citocinas, las acciones del IFN α están mediadas por la interacción con un receptor específico de la superficie celular presente en muchas células. La interacción del IFN α con su receptor activa en la célula una cascada de señales de transducción y activadores de transcripción (sistema JAK, STAT, IRF) que conlleva la transcripción de diferentes genes inducidos por el IFN α ^{17,18}. El IFN α tiene acciones antivirales directas que inhiben la replicación viral y degradan los componentes del virus; se desarrollan a través de la inducción de determinadas enzimas, como la proteínasa (PK), la oligoadenilato sintetasa (OAS) y la adenosina deaminasa (ADP1)¹⁵ (fig. 1). Estas enzimas son inducidas por el IFN α de una forma inactiva y sólo se activarían en presencia del virus. La PK produce inhibición de la síntesis de proteínas del virus a través de la inhibición de la traducción del ARN mensajero (ARNm), la 2'-5' OAS participa en la activación de ARNasa y provoca la degradación del ARN viral. También participan en la acción antiviral directa la adenosina deaminasa, la proteína Mx GTP-asa y la óxido nítrico sintetasa (NOS2), que produce óxido nítrico con efecto antiviral¹⁵.

El IFN α tiene actividad antiviral a través de sus efectos inmunomoduladores, que participan en la respuesta inmunológica innata y adaptativa¹⁷⁻¹⁹ (tabla 2). Induce la activación de las células *natural killer* (NK) y aumenta su actividad citotóxica y la producción de IFN γ , colabora en la maduración y la diferenciación de las células dendríticas (células presentadoras de antígenos), aumenta la actividad de los macrófagos, coordina la transición de una adecuada

TABLA 1. Ventajas y desventajas de los tratamientos de la hepatitis crónica por virus de la hepatitis B

Ventajas	Desventajas
IFN α / PEG-IFN α	
Pérdida de AgHBs	Administración subcutánea
Duración limitada del tratamiento (\leq 1 año)	Contraindicaciones
Respuesta virológica sostenida más duradera	Efectos secundarios
No mutantes resistentes	Más baja respuesta con valores elevados de viremia
Experiencia de > 20 años con IFN α	La respuesta virológica depende del genotipo
<i>Análogos de nucleótidos / nucleósidos</i>	
Administración oral	Tratamiento de duración indefinida
Buena tolerancia	Baja respuesta virológica sostenida
Potente inhibición de la replicación viral	Aparición de mutantes resistentes al tratamiento
Buen perfil para cirrosis descompensada o trasplante hepático	Seroconversión AgHBs rara

IFN: interferón; PEG-IFN: interferón pegilado.

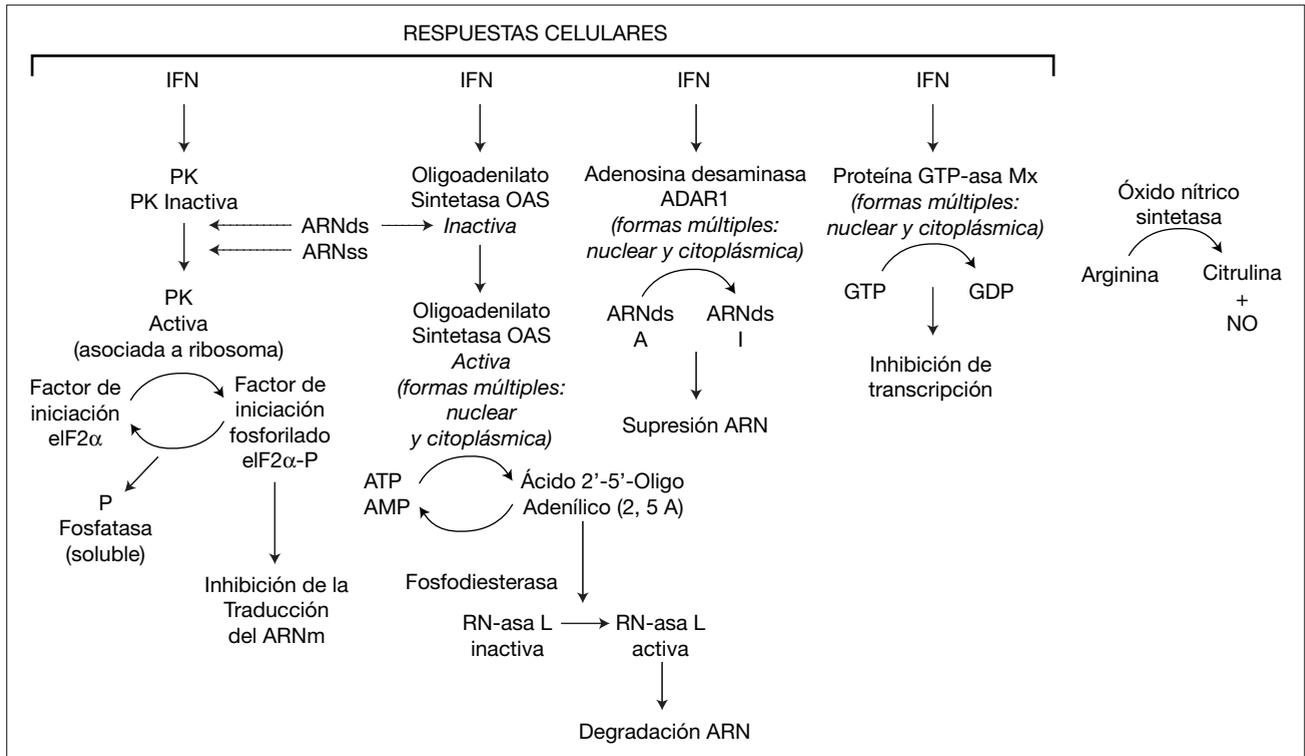


Figura 1. Mecanismo de acción antiviral del interferón alfa. PK: proteincinasa.

TABLA 2. Actividad antiviral. Efectos inmunomoduladores del interferón alfa

Estimula funciones efectoras de las células NK, linfocitos T citotóxicos y macrófagos
Incrementa la citotoxicidad mediada por células NK
Contribuye a la diferenciación de células dendríticas desde precursores sanguíneos
Facilita el tráfico leucocitario
Aumenta la expresión de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase I
Facilita el desarrollo de células Th naïve hacia el fenotipo Th1
Promueve las respuestas de citotoxicidad
Induce la síntesis de Inmunoglobulinas en células B
Estimula la proliferación de células T con el fenotipo de memoria
Puede controlar las infecciones virales por modulación de las respuestas inmunes innatas y adaptativas

NK: natural killer.

respuesta inmunológica innata a una respuesta adecuada adaptativa, modula la expresión de un amplio espectro de citocinas y quimiocinas y de los receptores de éstas, induce la diferenciación de células T helper tipo 1 (Th1) que producen $IFN\gamma$ y factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$) que poseen actividad antiviral, participa en la activación de los linfocitos T CD8 citotóxicos, induce la síntesis de inmunoglobulinas por los linfocitos B y, además, aumenta la expresión de moléculas HLA de clase I en la superficie de las células (hepatocitos), lo que mejora el reconocimiento de los antígenos virales por los linfocitos CD8+ citotóxicos¹⁷⁻¹⁹.

La unión de una molécula de polietilenglicol (PEG) al $IFN\alpha$ prolonga de forma significativa su semivida, lo que resulta en una actividad más sostenida del $IFN\alpha$ y una más

conveniente dosificación de una vez por semana. Hay 2 derivados pegilados del $IFN\alpha$ que han sido estudiados para el tratamiento de la hepatitis B: a) el PEG- $IFN\alpha$ 2a, con una molécula de polietilenglicol de 40 kDa y una estructura ramificada que se fija al $IFN\alpha$ mediante enlace covalente, y b) el PEG- $IFN\alpha$ 2b con un polietilenglicol de 12 kDa de estructura lineal^{20,21}. La pegilación del IFN ha producido un avance en su perfil farmacocinético y farmacodinámico, lo que se ha traducido en una mayor eficacia comparada con la del $IFN\alpha$ convencional, lo que asegura el mantenimiento de concentraciones inhibitorias de la replicación viral durante periodos más largos (aproximadamente una semana). El perfil farmacocinético de ambos $IFN\alpha$ pegilados presenta algunas diferencias como consecuencia de los distintos tamaños y estructuras en sus respectivos PEG (tabla 3). A pesar de las diferencias farmacocinéticas entre el PEG- $IFN\alpha$ 2a y PEG- $IFN\alpha$ 2b, la eficacia de los 2 fármacos es bastante similar en los ensayos realizados^{12,20,21}.

Indicaciones y contraindicaciones de $IFN\alpha$ y PEG- $IFN\alpha$ en la hepatitis crónica por VHB

La decisión de tratar a un paciente con HBC con $IFN\alpha$ o PEG $IFN\alpha$ dependerá de la edad del paciente y su estado general de salud, la gravedad de la enfermedad hepática y otras comorbilidades, la probabilidad de respuesta y el riesgo de los efectos adversos que pueda desarrollar con el tratamiento^{4,7,8}. La población de pacientes con HBC no es homogénea y pueden identificarse 2 grupos diferentes de pacientes: a) con antígeno «e» (AgHBe) positivo, y b) con AgHBe negativo y anti-HBe positivo infectados por virus

TABLA 3. Características farmacocinéticas de IFN α y PEG-IFN α

	IFN α	PEG-IFN α 2b (12 kDa)	PEG-IFN α 2a (40 kDa)
Tmáx (h)	10	21-44	78-80
Cmáx	13,4 pg/ml	785 pg/ml	14-15 ng/ml
Vd (l)	31-98	31-98	6-14
	1,4 l/kg	1,1 l/kg	0,18 l/kg
Semivida (h)	3-8	35-40	80
Aclaramiento	231 ml/h/kg	22 ml/h/kg	82 ml/h

Cmáx: concentración máxima; IFN: interferón; PEG-IFN: interferón pegilado; Tmáx: tiempo en que se alcanza la concentración máxima; Vd: volumen de distribución.

con mutaciones en la zona *pre-core* o *core promoter*. Los pacientes con AgHBe positivo son generalmente jóvenes, poseen valores elevados de viremia (ADN-VHB > 10⁶ copias/ml) y lesiones de hepatitis crónica moderada, mientras que los pacientes con AgHBe negativo (anti-HBe+) suelen ser de mayor edad, presentan valores fluctuantes de transaminasas y del ADN-VHB, y lesiones hepáticas más avanzadas^{4,7}. Había «consenso» en que debía tratarse a los pacientes con cargas virales > 10⁵ copias/ml y transaminasas elevadas, ya que son los que tienen más posibilidades de que la enfermedad progrese; sin embargo, estos criterios suscitan controversia^{3,4,7,8} y en la actualidad, en pacientes con AgHBe negativo y anti-HBe+ se indica tratamiento con cargas virales más bajas (10⁴ copias/ml) y se atiende también al grado de lesión histológica^{3,4}. En principio, el tratamiento con IFN α y PEG-IFN α se indica fundamentalmente en pacientes en fase inmunoactiva (transaminasas elevadas, ADN-VHB > 10⁵ copias/ml en HBC AgHBe positivo y ADN-VHB > 10⁴ copias/ml en HCB AgHBe negativo anti-HBe+ y lesión necroinflamatoria en la biopsia hepática). En pacientes inmunotolerantes o en estado de portador crónico de AgHBs (inactivo) con transaminasas normales sin lesión histológica no se indica tratamiento, y en estos casos sólo se establecerá con análogos de nucleótidos/nucleósidos si reciben tratamiento inmunodepresor o quimioterápico^{3,4,7}. En pacientes con cirrosis, sobre todo cirrosis descompensada en estadio O o C de Child, puede desarrollarse una descompensación grave o fallo hepático con IFN α o PEG-IFN α , por lo que este tratamiento no se debe indicar^{3,4,22,23}. Sin embargo, recientemente, en un estudio se demostraba que el PEG-IFN α es eficaz y seguro en el tratamiento de pacientes AgHBe positivo con fibrosis avanzada o cirrosis con enfermedad hepática compensada²⁴. Los pacientes con HBC AgHBe positivo con concentraciones elevadas de transaminasas y enfermedad hepática compensada deben estar en observación durante 3-6 meses antes de iniciar el tratamiento por si se produce la seroconversión espontánea de AgHBe a anti-HBe+^{3,4}.

El tratamiento con IFN α o PEG IFN α tiene una serie de contraindicaciones absolutas:

1. Hipersensibilidad al principio activo o algún interferón.
2. Embarazo y lactancia.
3. Presencia o historia de trastorno psiquiátrico grave.
4. Problemas médicos debilitantes graves.
5. Historia de enfermedad cardíaca preexistente grave.
6. Hepatitis autoinmune o historia de enfermedades autoinmunes graves.

7. Disfunción hepática grave o cirrosis hepática descompensada.

8. Neutropenia y/o plaquetopenia importantes.

9. Epilepsia y/o afectación de la función del sistema nervioso central.

10. Enfermedad tiroidea preexistente, como enfermedad de Graves-Basedow, a menos que se pueda controlar con tratamiento médico convencional.

11. Trasplante de órganos.

12. Alcoholismo y uso activo de drogas por vía parenteral, aunque se pueden administrar cuando los pacientes están incluidos en un programa de deshabituación con metadona.

Las contraindicaciones relativas son: diabetes mellitus no controlada, hipertensión arterial mal controlada, retinopatía y edad avanzada.

Objetivos y criterios de respuesta terapéutica

El principal objetivo del tratamiento de la HBC es la erradicación del VHB que, sin embargo, resulta muy difícil de alcanzar debido a la persistencia del ADN circular cerrado de forma covalente (ADNccc) del VHB en los hepatocitos, que es resistente a la acción de la mayoría de los fármacos antivirales y causante de la reactivación del virus^{3,4}. Por ello, el objetivo más realista en el abordaje terapéutico de la hepatitis B es la supresión de la replicación viral, que se acompaña de normalización o disminución de los valores de transaminasas, mejoría de la lesión histológica hepática y evita la progresión de la enfermedad^{4,7-10}.

La respuesta óptima al tratamiento antiviral requiere la combinación de las denominadas respuestas bioquímica, virológica e histológica y que estas respuestas se mantengan (respuesta sostenida)³. La respuesta bioquímica consiste en la normalización de las transaminasas; la respuesta virológica en la supresión de la replicación viral con valores de ADN-VHB < 400 copias/ml con técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). En pacientes con HBC AgHBe+, la respuesta virológica se acompaña de la negativización del AgHBe y el desarrollo posterior de anti-HBe+ (seroconversión). No obstante, después de la seroconversión, en determinadas circunstancias se puede producir la reaparición del AgHBe o el desarrollo de mutaciones en la región *pre-core*, que comporta la positividad del ADN-VHB (> 10⁴ copias/ml) en ausencia de AgHBe. La respuesta histológica requiere la disminución de 2 puntos en los índices de actividad necroinflamatoria sin empeoramiento del estadio de fibrosis. La respuesta sostenida se define como la que se mantiene más de 6-12 meses después de la finalización del tratamiento. En la hepatitis B pueden observarse recaídas después de un período de 12 meses, por lo que en cualquier caso es obligado efectuar un seguimiento clínico para confirmar el mantenimiento de la respuesta. La resolución de la infección o respuesta completa viene dada por la pérdida del AgHBs y el desarrollo de anti-HBs, que se puede conseguir en un porcentaje bajo con IFN α o PEG-IFN α y es muy raro con los fármacos antivirales análogos de nucleótidos/nucleósidos^{3,4}. No obstante, en los estudios terapéuticos realizados a largo plazo se observa un incremento en la pérdida de AgHBs con el tratamiento con IFN α ²⁵. La máxima res-

puesta sería la eliminación del ADNccc en el tejido hepático, que en la actualidad se puede cuantificar y es difícil de conseguir⁷⁻¹⁰.

Dosis, administración y duración del tratamiento con IFN α y PEG-IFN α

En adultos con HBC AgHBe+, el IFN α se administra por vía subcutánea en el abdomen o en los muslos en dosis de 5 millones de unidades (MU) diarios o 9-10 MU 3 veces por semana durante 4-6 meses⁴. En un estudio realizado en Europa se identificó algún beneficio añadido cuando se continuaba el tratamiento durante 32 semanas en pacientes que no habían negativizado el AgHBe pero en quienes el ADN-VHB estaba por debajo de los límites de detección por hibridación²⁶. El tratamiento con IFN α estándar está aprobado para niños mayores de 2 años³; en niños se recomienda administrar dosis de 6 MU/m² de superficie corporal con un máximo de 10 MU, 3 veces a la semana y durante 4-6 meses⁴.

En los pacientes con HBC AgHBe negativo, anti-HBe+, el IFN α se recomienda a la dosis de 5-6 MU 3 veces a la semana por lo menos durante 12 meses, aunque no está claro si prolongar más el tratamiento puede aumentar la respuesta sostenida^{4,5}. En un estudio se ha sugerido que prolongar el tratamiento 24 meses puede aumentar la tasa de respuesta sostenida²⁷.

El PEG-IFN α 2a (PegasysTM, Roche Pharmaceuticals) es el único interferón pegilado aprobado en la actualidad para el tratamiento de la HBC. La dosis recomendada de PEG-IFN α 2a, tanto en pacientes con HBC AgHBe positivo como HBC AgHBe negativo es de 180 μ g una vez a la semana, administrado por vía subcutánea en el abdomen o los muslos durante 48 semanas^{4,11}. El PEG-IFN α 2b todavía no ha sido autorizado como tratamiento en la HBC, ya que está en fase de investigación (fase III), pero la dosis que se recomienda, tanto en la HBC AgHBe positivo como HBC AgHBe negativo es de 1,5 μ g/kg de peso/semana administrado de forma subcutánea durante 48 semanas⁹. En algunos ensayos se ha utilizado una dosis fija de PEG-IFN α 2b de 100 μ g/semana^{24,28}. Los pacientes que reciben IFN α o PEG-IFN α deben ser controlados mediante la determinación de parámetros del hemograma y la bioquímica hepática cada 4 semanas, hormonas tiroideas (TSH), autoanticuerpos y valores de ADN-VHB cada 12 semanas y AgHBe/anti-HBe y AgHBs/anti-HBs cada 24 semanas durante el tratamiento. Con posterioridad se debe realizar un seguimiento con dichos parámetros a las 12 y 24 semanas de finalizado el tratamiento, que se continuará cada 6 meses⁴.

Eficacia del IFN α

El IFN α fue aprobado para el tratamiento de la HBC en 1992 por la FDA y durante años ha sido el único tratamiento para esta enfermedad.

Eficacia del IFN α en pacientes con hepatitis crónica por VHB AgHBe positivo

Los metaanálisis de estudios aleatorizados controlados con IFN α en pacientes con HBC AgHBe positivo han demostrado que el IFN α tiene eficacia probada en la norma-

lización de las transaminasas, el aclaramiento del AgHBe y la negativización del ADN-VHB en el 25-40% de los pacientes tratados²⁹⁻³². En un metaanálisis de 15 ensayos aleatorizados en el que se incluyó un total de 837 pacientes adultos con HBC AgHBe positivo se demostró una probabilidad de seroconversión del AgHBe en el 30-35% en los pacientes tratados, muy superior a la del grupo control³². En un metaanálisis más reciente de Craxi et al de 24 estudios aleatorizados y controlados, con un total de 1.299 pacientes, se demostró que los resultados de los 4 objetivos de la respuesta terapéutica favorecía el tratamiento con IFN α : en el 26% de los pacientes se normalizaban las transaminasas, en el 25% se aclaraba el AgHBe, en el 23% se producía una pérdida sostenida del ADN-VHB medido por hibridación y en el 6% se aclaraba el AgHBs³³. La pérdida del AgHBs ocurrió en el 5-10% de los pacientes dentro del primer año del inicio del tratamiento, incrementándose en años posteriores. La mayoría de los pacientes tenía una respuesta sostenida al IFN α . La reactivación ocurría en aproximadamente el 10-15% de los pacientes dentro del primer año de suspensión del tratamiento^{4,34,35}. No obstante, muchos de estos pacientes que aclaran el AgHBe continúan teniendo valores bajos de replicación del VHB con el ADN-VHB medido por PCR no detectado por ensayos de hibridación y tienen el potencial de recidiva. La mejoría histológica significativa se observaba generalmente entre los pacientes que normalizaban las transaminasas y negativizaban el ADN-VHB, pero la completa desaparición de las lesiones hepáticas sólo se objetivaba en los pacientes en los que se repitió la biopsia muchos años después de la seroconversión del AgHBe, y muchos de éstos habían perdido el AgHBs^{33,35-37}.

La eficacia del IFN α en pacientes con HBC AgHBe positivo y transaminasas normales es escasa⁴. La eficacia del IFN en niños es similar a la de los adultos³⁸⁻⁴¹. Sin embargo, muchos niños, en especial los que tienen infección por VHB adquirida perinatalmente, tienen unos valores de transaminasas normales y menos del 10% de estos niños aclaran el AgHBe cuando reciben IFN α ⁴⁰.

El IFN α está contraindicado en pacientes con cirrosis hepática descompensada^{3,4}. Aproximadamente el 20-40% de los pacientes con HBC AgHBe positivo desarrolla una elevación marcada de las concentraciones de transaminasas durante el tratamiento con IFN α y en los pacientes con cirrosis esta elevación de transaminasas puede ir acompañada de una descompensación hepática⁴. En los estudios con IFN α en pacientes con cirrosis en estadio B o C de Child se han notificado beneficios mínimos y complicaciones graves^{22,23}. Sin embargo, en los ensayos clínicos con HBC AgHBe positivo en los que se incluye a pacientes con cirrosis clínicamente compensada se encontró que la respuesta era similar a la de los pacientes precirróticos y que menos del 1% desarrollaba descompensación hepática⁴².

Referente al mantenimiento de la respuesta sostenida y el resultado a largo plazo del tratamiento con IFN α convencional en pacientes con HBC AgHBe positivo, se han realizado varios estudios^{4,25,34-37,43}. La seroconversión del AgHBe inducida por el IFN α se mantiene en el 80-90% de los pacientes después de un período de seguimiento de 4-8 años. Sin embargo, el ADN-VHB permanece detectable en el suero por técnicas de PCR en muchos de estos pacientes. En estudios realizados en Europa y Estados Unidos se ha comunicado que se producía una demora en la

pérdida del AgHBs en el 12-65% de los pacientes en el período de 5 años después de la pérdida del AgHBe^{25,34-36,43}. En el estudio más reciente de seguimiento prolongado realizado por van Zonneveld et al, en el que los pacientes habían sido tratados con IFN α 30 MU/semana durante 16 semanas y habían tenido un seguimiento de 8,8 años, se demostraba que el 33% de los pacientes presentaba seroconversión del AgHBe en el primer año de suspender el tratamiento, que el 87% mantenía la pérdida del AgHBe en el período de seguimiento y que en el 52% de estos pacientes se producía la seroconversión del AgHBs. Había una reducción significativa del riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma y la supervivencia mejoraba en los pacientes con pérdida inicial del AgHBe²⁵.

Eficacia de IFN α en pacientes con hepatitis crónica por VHB AgHBe negativo

En este grupo de pacientes, la respuesta al tratamiento con IFN α se define por la negativización o disminución significativa del ADN-VHB y la normalización de las transaminasas. La eficacia del tratamiento con IFN α convencional en estos pacientes es inferior a la de los pacientes AgHBe positivo. En 4 ensayos aleatorizados y controlados^{27,44-46} se demostró una tasa de respuesta al final del tratamiento del 38-90%, comparado con el 0-37% de los controles. Sin embargo, la respuesta sostenida un año después de finalizado el tratamiento descendió hasta el 24%, más elevada que el 0% de los controles^{27,44-46}. La principal limitación del tratamiento con IFN α en estos pacientes es la recidiva bioquímica y virológica, que puede suceder hasta 5 años después del tratamiento⁴⁵. Así, el tratamiento con IFN α produce una respuesta virológica sostenida después de un tratamiento de 12 meses en aproximadamente el 15-25% de los pacientes tratados¹¹. La pérdida del AgHBs es infrecuente y se observa en el 2% de los casos tratados. La duración más prolongada del tratamiento, 24 frente a 6-12 meses, puede aumentar la tasa de respuesta sostenida²⁷.

Eficacia de los tratamientos combinados y retratamientos con IFN α

IFN α combinado con corticoides

Esta estrategia terapéutica consistía en la administración de un ciclo corto de prednisona (4-6 semanas) seguido de un período de descanso de 2-4 semanas previo al inicio del tratamiento con IFN α . La suspensión de la prednisona se asociaba con elevación de las concentraciones de transaminasas, lo que refleja un aumento de la respuesta inmunológica, que en ocasiones iba seguido de seroconversión del AgHBe. Aunque en estudios piloto se habían indicado que esta combinación era eficaz⁴⁷, en un metaanálisis de 7 estudios no se demostraron diferencias en la respuesta virológica entre esta combinación y el tratamiento en monoterapia con IFN α ⁴⁸; además, en pacientes con cirrosis, el tratamiento con corticoides puede aumentar el riesgo de descompensación hepática.

IFN α combinado con lamivudina

En varios estudios se ha examinado la combinación terapéutica de IFN α y lamivudina, tanto en pacientes con HBC AgHBe positivo como en HBC AgHBe negativo, y se ha comparado su eficacia con IFN α en monoterapia y con

lamivudina en monoterapia, sin que se hayan encontrado diferencias significativas en la respuesta virológica sostenida en relación con el IFN α en monoterapia⁴⁹⁻⁵¹.

Retratamientos con IFN α

En general, la administración de cursos repetidos de tratamiento con IFN α no es eficaz en pacientes no respondedores a este fármaco⁵².

Eficacia del PEG-IFN α

El PEG-IFN α 2a fue autorizado en España para el tratamiento de la HBC en mayo de 2005, y el PEG-IFN α 2b está pendiente de ser aprobado por la FDA. Los estudios realizados han demostrado que el tratamiento con PEG-IFN α 2a en monoterapia es tan eficaz como la combinación de PEG-IFN α 2a con lamivudina y más eficaz que el IFN α convencional o que la lamivudina^{21,53,54}.

En las figuras 2 y 3 se resume la eficacia de un año de tratamiento con PEG-IFN α comparada con la de los análogos de nucleótidos/nucleósidos aprobados y con placebo en pacientes AgHBe positivo y negativo en cuanto a la respuesta virológica, bioquímica e histológica obtenida en estudios realizados de forma individual³. Se consigue una mayor tasa de aclaramiento de AgHBe y AgHBs con el tratamiento con PEG-IFN α debido a la capacidad del IFN α de inhibir la expresión proteínica viral y conseguir un aclaramiento inmunológico de los hepatocitos infectados, a pesar de que el PEG-IFN α produce un menor descenso en el ADN-VHB sérico en comparación con los análogos de nucleótidos/nucleósidos. La respuesta sostenida después del tratamiento con PEG-IFN α es mayor que las obtenidas tras el tratamiento con análogos de nucleótidos/nucleósidos^{3,4}.

En una revisión sistemática de los estudios con PEG-IFN α en el tratamiento de pacientes con HCB AgHBe+, Hui et al concluyen que el PEG-IFN α induce una respuesta sostenida bioquímica y virológica en alrededor de un tercio de los pacientes tratados, después de 12 meses de tratamiento⁵⁵.

Eficacia del PEG-IFN α 2a en la hepatitis crónica por VHB AgHBe positivo

En un estudio internacional multicéntrico en fase II con 194 pacientes realizado para evaluar la eficacia y la seguridad del PEG-IFN α 2a en monoterapia con la utilización de 3 dosis (90, 180 o 270 μ g una vez a la semana) en comparación con IFN α 2a convencional (IFN α 2a 4,5 MU 3 veces a la semana) durante 24 semanas de tratamiento y 24 semanas de seguimiento, se demostraba que el PEG-IFN α 2a es superior en eficacia al IFN α 2a convencional basado en el aclaramiento del AgHBe, la supresión del ADN-VHB y la normalización de ALT²¹. Al final del seguimiento, el AgHBe era aclarado en el 37, el 35 y el 29% de los pacientes que recibían PEG-IFN α 2a 90, 180 y 270 μ g respectivamente, comparado con 25% de pacientes con IFN α 2a convencional. La respuesta combinada (pérdida de AgHBe, supresión del ADN-VHB y normalización de ALT) de todos los tratados con PEG-IFN α 2a era el doble que la conseguida con el IFN α 2a convencional (el 24 frente al 12%; $p = 0,036$) (fig. 4)²¹. La respuesta era mejor en los pacientes considerados como «difíciles de tratar», en

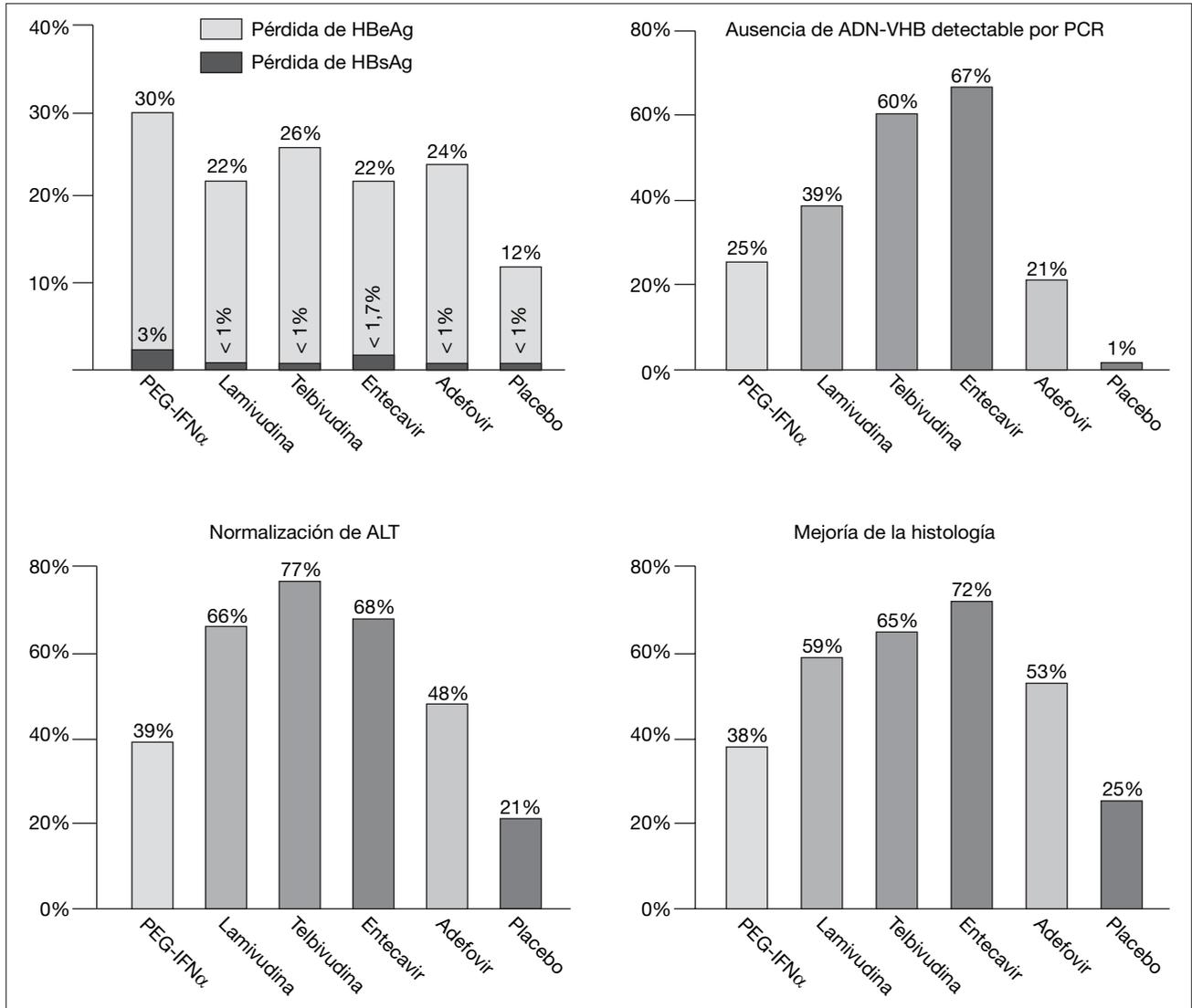


Figura 2. Respuestas virológica, bioquímica e histológica en pacientes con hepatitis crónica por virus de la hepatitis B (VHB) AgHBe positivo después de un año de tratamiento con interferón pegilado alfa (PEG-IFN α) y con los análogos de nucleótidos/nucleósidos autorizados. Modificada de Reunión de Consenso de los NIH 2006³.

tre los que se incluye a pacientes con genotipo C del VHB, con valores de ADN-VHB elevados y concentraciones basales bajas de transaminasas.

La eficacia del PEG-IFN α 2a en dosis de 180 μ g/semana en pacientes adultos con HBC AgHBe positivo ha sido evaluada en un estudio de fase III internacional, multicéntrico y aleatorizado, realizado por Lau et al⁵³. En el estudio participaron investigadores de 15 países y entraron a formar parte de él, 814 pacientes que recibieron: a) PEG-IFN α 2a 180 μ g/semana más placebo (n = 271); b) PEG-IFN α 2a 180 μ g/semana más lamivudina 100 mg/día (n = 271), y c) lamivudina en monoterapia 100 mg/día (n = 272). Los pacientes fueron tratados durante 48 semanas con un seguimiento posterior de 24 semanas. La mayoría de los pacientes del estudio era de procedencia asiática y estaban infectados por el genotipo B o C. Después de un seguimiento de 24 semanas, los pacientes que recibieron PEG-IFN α en monoterapia o PEG-IFN α

más lamivudina tenían una tasa de seroconversión del AgHBe mayor que los que recibieron lamivudina (el 32, el 27 y el 19% respectivamente, con $p < 0,001$ y $p = 0,2$). El ADN-VHB < 100.000 copias/ml era del 32, el 34 y el 22% en cada grupo (tabla 4), y el ADN-VHB < 400 copias/ml del 14, el 14 y el 5% ($p < 0,001$). En el grupo tratado con PEG-IFN α 2a en monoterapia, el 41% de los pacientes normalizó las transaminasas, en el grupo de tratamiento combinado lo hizo el 39% y en el tratado con lamivudina en monoterapia, el 28% ($p < 0,01$) (tabla 4). En total, 16 pacientes que recibieron PEG-IFN α solo o en combinación con lamivudina tenían seroconversión del AgHBe, en comparación con ninguno en el grupo que recibió sólo lamivudina ($p = 0,001$). La conclusión del estudio fue que en pacientes con HBC AgHBe positivo, el PEG-IFN α 2a administrado en monoterapia o en combinación con lamivudina es significativamente más eficaz que la lamivudina en monoterapia y, además, que el tratamiento combinado con PEG-IFN α 2a

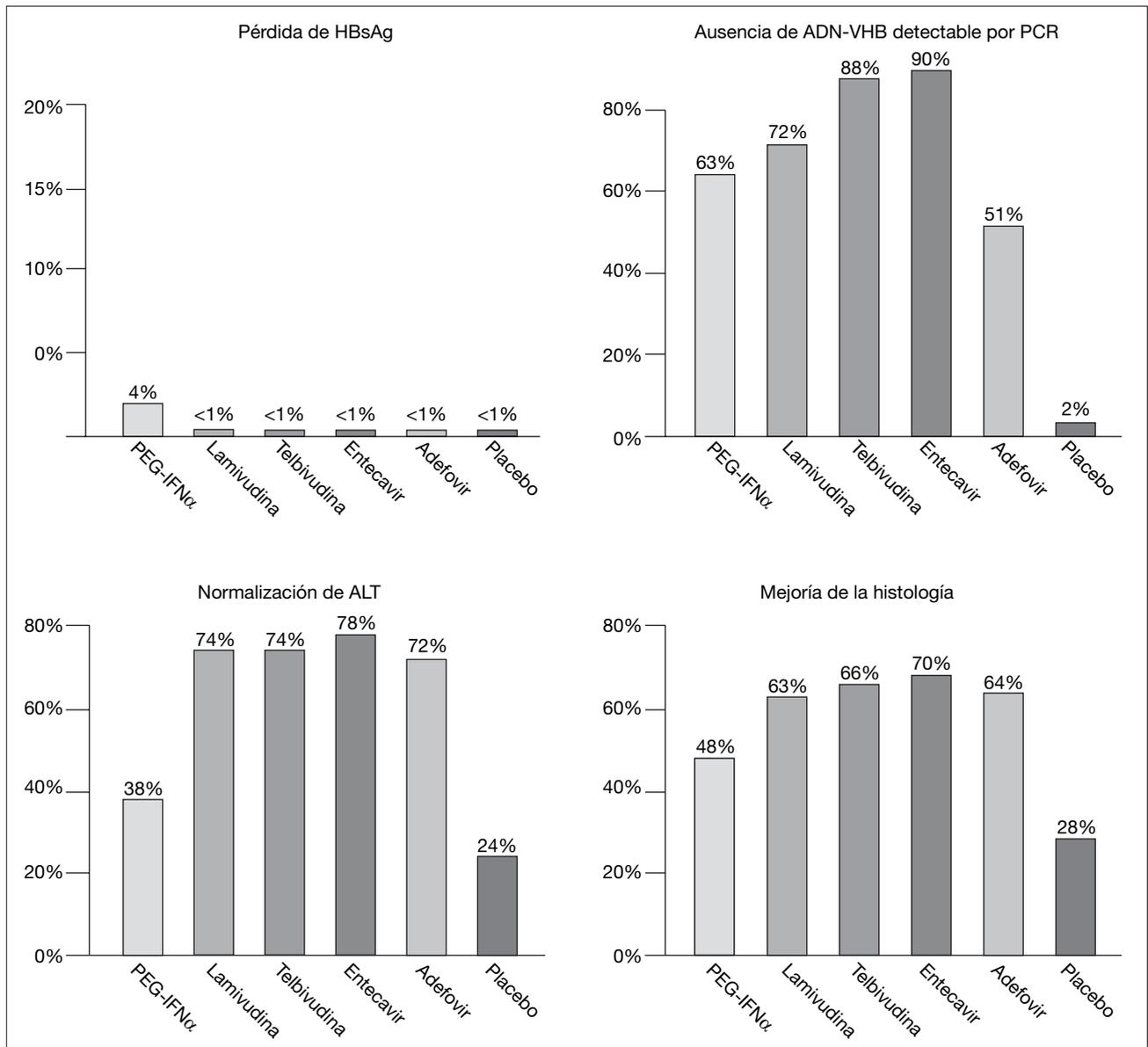


Figura 3. Respuestas virológica, bioquímica e histológica en pacientes con hepatitis crónica por virus de la hepatitis B (VHB) AgHBe negativo después de un año de tratamiento con interferón pegilado alfa (PEG-IFN α) y con los análogos de nucleótidos/nucleósidos autorizados. Modificada de Reunión de Consenso de los NIH 2006³.

más lamivudina no tiene beneficio adicional a la eficacia que muestra el PEG-IFN α en monoterapia con respecto a la supresión del ADN-VHB, seroconversión del AgHBe y seroconversión del AgHBs⁵³. Los pacientes que tenían valores más elevados de transaminasas presentaban tasas más elevadas de seroconversión, pero los pacientes con transaminasas relativamente bajas se beneficiaban también del tratamiento con PEG-IFN α 2a.

Eficacia del PEG-IFN α 2a en pacientes con hepatitis crónica por VHB AgHBe negativo

En un estudio en fase III internacional, multicéntrico y aleatorizado, realizado por Marcellin et al⁵⁴, se evaluaba la eficacia y la seguridad del PEG-IFN α 2a en pacientes con HBC AgHBe negativo anti-HBe+. En el estudio,

177 pacientes fueron tratados con PEG-IFN α 2a, 180 μ g/semana más placebo (grupo a), 179 pacientes con PEG-IFN α 2a, 180 μ g/semana combinado con lamivudina 100 mg/día (grupo b), y 181 pacientes recibieron únicamente lamivudina 100 mg/día (grupo c). Los pacientes fueron tratados durante 48 semanas, con 24 semanas de seguimiento adicionales. Después de las 24 semanas de seguimiento, el 59%, el 60 y el 44 de los pacientes de los 3 grupos habían normalizado las transaminasas (ALT) (tabla 4). El 43, el 44 y el 29%, respectivamente, tenían ADN-VHB < 20.000 copias/ml. La respuesta combinada con transaminasas normales y ADN-VHB < 400 copias/ml era del 15% en el grupo tratado con PEG-IFN α 2a en monoterapia, del 16% en el grupo tratado con PEG-IFN α 2a combinado con lamivudina y del 6% en el grupo tratado

TABLA 4. Eficacia del PEG-IFN α 2a frente a lamivudina

Estudio	Pacientes (n)	Dosis/duración	ADN-VHB- (%)	ALT N (%)	AgHBe- (%)	AgHBs- (%)
HCB AgHBe+ Lau et al ⁵³	271	PEG-IFN, 180 μ g/s, 48 s	32	41	32	3
	271	PEG-IFN, 180 μ g/s, 48 s + LAM, 100 mg/día	34	39	27	4
	272	LAM, 100 mg/día, 48 s	22	28	19	0
HCB AgHBe- Marcellin et al ⁵⁴	177	PEG-IFN, 180 μ g/s, 48 s	43	59		4
	179	PEG-IFN, 180 μ g/s, 48 s + LAM, 100 mg/día, 48 s	44	60		3
	181	LAM, 100 mg/día, 48 s	29	44		0

IFN: interferón; LAM: lamivudina; PEG-IFN: interferón pegilado.

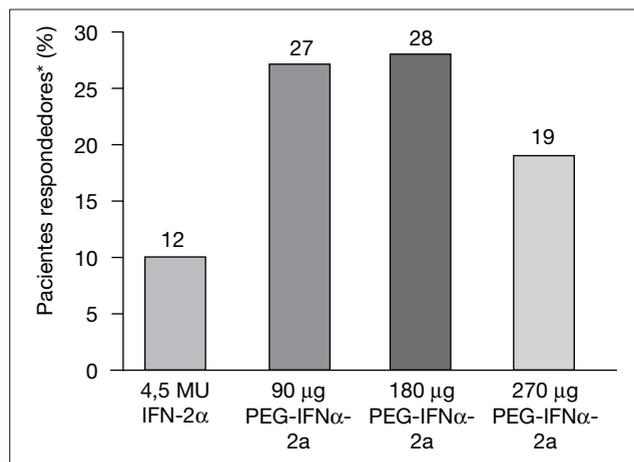


Figura 4. Eficacia del interferón pegilado α 2a (PEG-IFN α 2a) frente a interferón alfa (IFN α).

*Pérdida de HBeAg y ADN-VHB < 500.000 copias/ml y normalización de aminoaminotransferasa (ALT).

Adaptada de Cooksley VGE et al²¹.

sólo con lamivudina. La mejoría histológica fue del 48, el 38 y el 40%, similar en los 3 grupos. El aclaramiento del AgHBs ocurrió en 12 pacientes en los grupos tratados con PEG-IFN α 2a en comparación con ninguno de los tratados sólo con lamivudina. La coadministración de PEG-IFN α 2a con lamivudina reduce la incidencia de mutantes resistentes YMDD a la lamivudina. El estudio concluye que los pacientes con HBC AgHBe negativo tienen mayor tasa de respuesta sostenida con el tratamiento con PEG-IFN α 2a que con lamivudina, y que la administración de tratamiento combinado con PEG-IFN α 2a con lamivudina no aumenta la eficacia terapéutica del PEG-IFN α 2a en monoterapia.

Eficacia del PEG-IFN α 2b en pacientes con hepatitis crónica por VHB AgHBe positivo

Chan et al²⁸ evaluaron la eficacia y la seguridad de PEG-IFN α 2b y lamivudina en un estudio aleatorizado, controlado con 100 pacientes diagnosticados de HBC AgHBe positivo naive de un centro hospitalario. El tratamiento era PEG-IFN α 2b (1,5 μ g/kg/semana, máximo 100 μ g) administrado durante 32 semanas en combinación con lamivudina 100 mg/día que se mantenía durante 52 semanas, frente a lamivudina 100 mg/día en monoterapia durante

52 semanas. La tasa de respuesta virológica sostenida con seroconversión AgHBe y ADN-VHB < 500.000 copias/ml en la semana 24 después de la suspensión del tratamiento era del 36% en el grupo del tratamiento combinado y del 14% en el grupo de lamivudina en monoterapia. El porcentaje de pacientes con transaminasas normales y mejoría histológica fue similar en los 2 grupos. La conclusión fue que el tratamiento combinado de PEG-IFN α 2b más lamivudina es más eficaz para conseguir la respuesta virológica sostenida que el tratamiento con lamivudina. En otro trabajo del mismo grupo⁵⁶ se evaluó la respuesta sostenida a más largo plazo con un seguimiento de 117 \pm 34 semanas en el grupo tratado con PEG-IFN α 2b más lamivudina y 124 \pm 29 semanas en el grupo de lamivudina. La respuesta virológica sostenida fue del 31 y el 11% en la semana 52, y del 29 y el 9% en la semana 76. Ningún paciente presentó recidiva virológica después de la semana 76. La conclusión del estudio era que el tratamiento combinado del PEG-IFN α 2b y lamivudina tiene una tasa de respuesta virológica sostenida más elevada después de más de 3 años de seguimiento⁵⁶.

La eficacia del PEG-IFN α 2b ha sido evaluada también en un estudio holandés de Janssen et al⁵⁷ con 266 pacientes diagnosticados de HBC AgHBe positivo tratados con PEG-IFN α 2b 100 μ g/semana combinado con lamivudina 100 mg/día, o monoterapia con PEG-IFN α 2b 100 μ g/semana más placebo, durante 52 semanas. De la semana 32 a la 52 se reducía la dosis de PEG-IFN α 2b a 50 μ g/semana en ambos grupos. Los pacientes fueron seguidos durante 26 semanas después de la suspensión del tratamiento. Aclararon el AgHBe al final del seguimiento 49 de los 136 pacientes (36%) asignados a la monoterapia con PEG-IFN α 2b y 46 de los 130 pacientes (35%) que recibieron tratamiento combinado. Los patrones de respuesta fueron similares en relación con la supresión del ADN-VHB y la normalización de las transaminasas. La respuesta varió según el genotipo del VHB; así, respondieron mejor los pacientes con genotipo A (47%) que los del genotipo B (44%) y éstos, mejor que los del genotipo C (28%) y genotipo D (25%). La conclusión del estudio era que el tratamiento con PEG-IFN α 2b en monoterapia es tan eficaz como la combinación de PEG-IFN α 2b con lamivudina en pacientes con HBC AgHBe positivo. El genotipo del VHB es un importante factor predictivo de respuesta al tratamiento⁵⁷. También en un estudio multicéntrico aleatorizado holandés se demostraba que el PEG-IFN α 2b es eficaz para mejorar la lesión histológica hepática en pacientes con HBC AgHBe positivo al mejorar el grado de necroinflamación

en el 53% de los pacientes tratados con el fármaco. La fibrosis hepática mejoraba también en los pacientes respondedores. La adición de lamivudina al PEG-IFN α no mejoraba el resultado histológico⁵⁸.

Eficacia del PEG-IFN α 2b en pacientes no respondedores a IFN α y/o lamivudina

No se dispone de gran experiencia en el tratamiento con PEG-IFN α de pacientes no respondedores al tratamiento con IFN α convencional. En un estudio holandés se investiga la eficacia de PEG-IFN α 2b 100 μ g/semana durante 52 semanas en 76 pacientes no respondedores a IFN α convencional, lamivudina o ambos tratamientos. El PEG-IFN α era eficaz en aproximadamente un tercio de los pacientes no respondedores⁵⁹. En otro estudio holandés se demuestra que el tratamiento con PEG-IFN α en pacientes con HBC AgHBe positivo con resistencia a lamivudina ofrece unos resultados limitados. En este estudio, 16 pacientes con HBC AgHBe positivo con mutantes YMDD de resistencia a lamivudina fueron tratados con PEG-IFN α durante 52 semanas. Dos de los 16 pacientes (12,5%) seroconvirtieron el AgHBe y mantuvieron una respuesta virológica en un seguimiento de 26 semanas, con valores de ADN-VHB < 10⁵ cop/ml y transaminasas normales⁶⁰. Es necesario realizar estudios más amplios para evaluar la eficacia del PEG-IFN α en pacientes con mutantes resistentes a los análogos de nucleótidos/nucleósidos^{3,4}.

Eficacia de los tratamientos combinados con PEG-IFN α

Se han evaluado varios estudios terapéuticos que utilizan la combinación de PEG-IFN α , fundamentalmente con lamivudina, pero hasta el momento ninguno ha demostrado tener mejor eficacia en la respuesta sostenida frente a la monoterapia. No se ha realizado ningún ensayo en el que se utilice tratamiento secuencial con corticoides y PEG-IFN α .

Eficacia de la combinación de PEG-IFN α con lamivudina

La combinación de PEG-IFN α y lamivudina ha sido evaluada en 4 amplios estudios multicéntricos^{53,54,56,57} y en otros estudios⁶¹. El tratamiento combinado tiene mayor eficacia en la supresión viral y la disminución de las concentraciones de ADN-VHB durante éste. Sin embargo, la tasa de respuesta sostenida evaluada 24 semanas después de la suspensión del tratamiento era similar a la lograda con PEG-IFN α en monoterapia. El tratamiento combinado se asoció con una tasa muy baja de resistencia a lamivudina en comparación con lamivudina en monoterapia.

Otro tipo de estrategias terapéuticas podría conducir a una tasa más elevada de respuesta sostenida. En este sentido, un estudio reciente demuestra que la estrategia secuencial de utilizar primero lamivudina (4 semanas) para disminuir las concentraciones de ADN-VHB y después administrar PEG-IFN α mejora la respuesta virológica sostenida cuando se compara con la administración de PEG-IFN α como monoterapia desde el comienzo⁶².

Eficacia de la combinación de PEG-IFN α con adefovir

En un reciente estudio con 26 pacientes tratados con la combinación de PEG-IFN α con adefovir se demostró que este tratamiento inducía un marcado descenso del ADN-VHB sérico y del ADNccc intrahepático que se correlacio-

naba significativamente con la pérdida de AgHBs, por lo que esta combinación terapéutica debe ser estudiada en amplios estudios multicéntricos⁶³.

Genotipos del VHB y respuesta al tratamiento con IFN α y PEG-IFN α

En estudios recientes se muestra la importancia de los genotipos del VHB en el curso natural de la infección por VHB y en la respuesta al tratamiento antiviral con IFN α y PEG-IFN α ⁶⁴⁻⁷⁰. El VHB ha sido clasificado en 8 genotipos (A-H) basados en las divergencias en la secuencia de alrededor del 8% de los nucleótidos del genoma^{67,68}. Los genotipos A y D son más frecuentes en Europa y América del Norte, mientras que los genotipos B y C se observan con más frecuencia en Asia⁶². Los genotipos C y D se asocian con enfermedad hepática más grave y desarrollo de hepatocarcinoma. En varios estudios con IFN α estándar y PEG-IFN α se muestra que los genotipos A y B se asocian con elevadas tasas de seroconversión del AgHBe y de respuesta sostenida en comparación con los genotipos C y D^{53,57,65,66,68-70}. En un estudio reciente se ha demostrado que un año de tratamiento con PEG-IFN α 2b en pacientes con HBC AgHBe positivo conducía a una pérdida del AgHBs diferente según los genotipos del VHB (fig. 5): el 14% para el genotipo A, el 9% para el genotipo B, el 3% para el genotipo C y el 2% para el genotipo D (A frente a D; $p = 0,006$). En el estudio se concluía que el tratamiento con PEG-IFN α es la mejor terapia para conseguir el aclaramiento del AgHBs en pacientes con genotipo A⁷⁰. Probablemente, la determinación de los genotipos del VHB está indicada si se decide realizar tratamiento con PEG-IFN α , dado que los genotipos A y B tienen una respuesta favora-

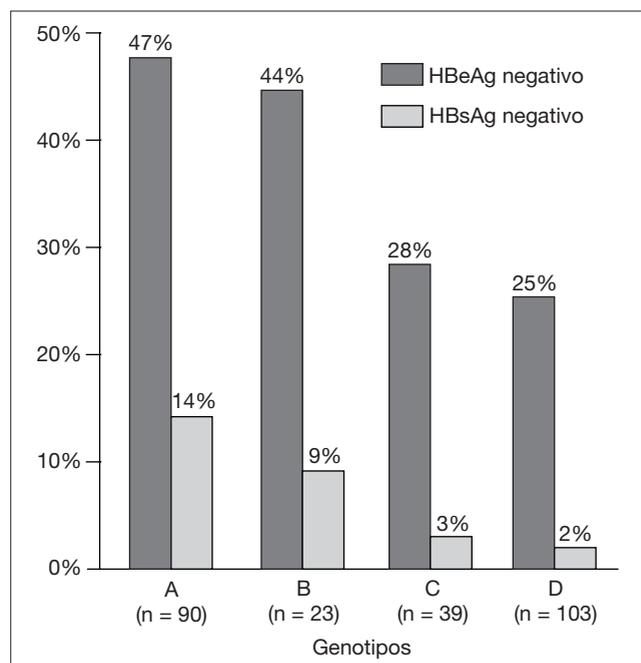


Figura 5. Porcentaje de aclaramiento de AgHBe y AgHBs según los genotipos (n = 266).

Modificada de Flink HJ et al⁷⁰.

ble⁴. Los genotipos del VHB no parece que incidan en la respuesta a los análogos de nucleótidos/nucleósidos⁴.

Factores predictivos de respuesta sostenida al tratamiento con IFN α y PEG-IFN α

Los factores predictivos de respuesta sostenida en pacientes con HBC AgHBe positivo tratados con IFN α incluyen valores basales bajos de ADN-VHB (< 10⁷ copias/ml), concentraciones altas de transaminasas, elevada actividad necroinflamatoria en la biopsia hepática, infección en la edad adulta o historia de hepatitis aguda, raza no asiática y ausencia de inmunodepresión^{11,33} (tabla 5). No obstante, parece que los pacientes asiáticos tienen una respuesta similar a los caucásicos cuando los valores de ADN-VHB y de transaminasas son comparables⁴. Los pacientes con cirrosis compensada responden al IFN α como los pacientes sin cirrosis; sin embargo, puede haber un riesgo de descompensación de la hepatopatía e, incluso, de fallo hepático^{22,23}. Los genotipos A y B están asociados con tasas de respuesta más elevadas que los genotipos D y C^{66,69}. En los pacientes AgHBe negativo no se han identificado factores predictivos de respuesta al tratamiento con IFN α convencional; sin embargo, probablemente favorece la respuesta sostenida la realización de un tratamiento prolongado⁴. Con PEG-IFN α en pacientes con HBC AgHBe+, los factores predictivos que influyen en una mayor tasa de respuesta sostenida son similares a los del IFN α convencional. Los más relevantes son: valores elevados de ALT pretratamiento, carga viral baja y genotipos A y B^{53,57}. A diferencia de lo que ocurre en el tratamiento de la hepatitis C, en el caso de la hepatitis B, la cinética de respuesta virológica inicial al tratamiento no constituye un factor predictivo de respuesta virológica sostenida⁷¹. En los pacientes con HBC AgHBe negativo, los factores predictivos de respuesta sostenida al tratamiento con PEG-IFN α no se conocen bien⁴.

Efectos secundarios y seguridad de IFN α y PEG-IFN α

Los efectos secundarios del IFN α son frecuentes, dependen de la dosis y la duración del tratamiento, y en ocasiones pueden ser tan graves que obligan a suspender la medicación hasta en el 5-8% de los pacientes tratados. Son más frecuentes los efectos adversos precoces que aparecen a las 4-6 h de administrar el IFN α , que consisten en un cuadro seudogripal con astenia, fiebre, mialgias y cefa-

leas, que se alivian con paracetamol^{4,11}. Los efectos secundarios tardíos aparecen a las 2 o 3 semanas de iniciar el tratamiento e incluyen: citopenia que en ocasiones obliga a modificar la dosis o suspender el tratamiento según la intensidad (reducción de la dosis al 50% si la cifra de granulocitos < 750/ μ l y/o plaquetas < 50.000/ μ l y suspensión del IFN α si la cifra de granulocitos < 500/ μ l y/o plaquetas < 30.000/ μ l). Los efectos secundarios de naturaleza psiquiátrica son relativamente frecuentes y consisten en ansiedad, irritabilidad, depresión y, rara vez, ideas suicidas que obligan también a suspender el tratamiento. Se produce también anorexia, pérdida de peso, caída de cabello y puede ocasionar la aparición de novo o la exacerbación de enfermedades autoinmunes tiroideas (hipotiroidismo-hipertiroidismo), dermatológicas (liquen plano), hematológicas e incluso hepáticas. Puede aparecer con el tratamiento descompensación de la diabetes mellitus. Las reacciones adversas cardiovasculares, en particular la arritmia, han aparecido en relación con enfermedades cardiovasculares preexistentes. En raras ocasiones se han observado hemorragias y exudados algodonosos retinianos e, incluso, obstrucción de la arteria retiniana. De forma excepcional se ha comunicado casos de muerte (0,01-0,05%) por fallo hepático o complicaciones infecciosas, por posible indicación inadecuada del tratamiento, y en algunos pacientes sin hepatopatía grave se ha registrado el suicidio como causa de muerte. El IFN α se acompaña de elevaciones de las transaminasas en el 30-40% de los pacientes. Estas elevaciones se consideran respuestas favorables, pero pueden conducir a descompensación hepática, especialmente en pacientes con cirrosis.

El perfil toxicológico de los PEG-IFN es prácticamente idéntico al de los IFN α convencionales, ya que la pegilación no introduce cambios sustanciales en el perfil toxicológico del IFN α ^{4,11}. El PEG-IFN α es generalmente bien tolerado en pacientes adultos con HBC AgHBe positivo y negativo participantes en los ensayos clínicos mencionados, con \leq 10% de abandonos terapéuticos por efectos secundarios. Los pacientes con HBC parecen tolerar mejor el tratamiento con PEG-IFN α que los pacientes con hepatitis crónica por VHC, con una incidencia significativamente más baja de depresión y efectos adversos individuales¹².

Conclusión

El tratamiento con PEG-IFN α puede ofrecer una elevada tasa de respuesta sostenida a largo plazo a un gran número de pacientes con HBC. El tratamiento con este fármaco es, por tanto, preferible como terapia de primera línea en pacientes elegidos, con una elevada probabilidad de respuesta, que incluye en particular a pacientes con HBC AgHBe positivo y concentraciones elevadas de transaminasas, valores de ADN-VHB moderados y genotipos A o B del VHB.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection: natural history and clinical consequences. *N Engl J Med*. 2004;350:1118-29.
2. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet*. 2003;362:2089-94.
3. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology*. 2007;45:1056-75.

TABLA 5. Factores predictivos de respuesta sostenida al tratamiento con IFN α y PEG-IFN α

Hepatitis crónica por VHB AgHBe positivo
Transaminasas elevadas
Valores de ADN-VHB bajos
Adquisición de la enfermedad en la edad adulta
Elevada actividad necroinflamatoria en la biopsia hepática
No inmunodepresión
Genotipos A y B del VHB
Hepatitis crónica por VHB AgHBe negativo
No están claramente establecidos

IFN: interferón; PEG-IFN: interferón pegilado; VHB: virus de la hepatitis B.

4. Lok AS, McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45:507-39.
5. The EASL Jury. EASL International consensus conference on hepatitis B 13-14 September 2002. Geneva, Switzerland. Consensus statement. *J Hepatol*. 2003;38:533-40.
6. Liaw YF, Leung N, Guan R, Lau GK, Merican I, McCaughan G, et al. Asian-Pacific consensus update working party on chronic hepatitis B. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Int*. 2005;25:472-89.
7. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:936-62.
8. Farrell GC, Teoh NC. Management of chronic hepatitis B virus infection: a new era of disease control. *Intern Med J*. 2006;36:100-13.
9. Gish RG. Clinical trial results of new therapies for HBV: implications for treatment guidelines. *Semin Liver Dis*. 2005;25 Suppl 1:29-39.
10. Perrillo RP. Current treatment of chronic hepatitis B: benefits and limitations. *Semin Liver Dis*. 2005;25 Suppl 1:20-8.
11. Cooksley WG. Treatment with interferons (including pegylated interferons) in patients with hepatitis B. *Semin Liver Dis*. 2004;24 Suppl 1:45-53.
12. Robins GW, Scott LJ, Keating GM. Peginterferon-alpha-2a (40kD): a review of its use in the management of patients with chronic hepatitis B. *Drugs*. 2005;65:809-25.
13. Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *J Interferon Res*. 1987;7:429-38.
14. Greenberg HB, Pollard RB, Lutwick LI, Gregory PB, Robinson WS, Merigan TC. Effect of human leukocyte interferon on hepatitis B virus infection in patients with chronic active hepatitis. *N Engl J Med*. 1976;295:517-22.
15. Samuel ChE. Antiviral actions of interferons. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14:778-809.
16. Gutterman JU. Cytokine therapeutics: lessons from interferon alpha. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91:1198-205.
17. Goodbourn S, Didcock L, Randall RE. Interferons: cell signalling, immune modulation, antiviral response and virus countermeasures. *J Gen Virol*. 2000;81:2341-64.
18. Stark GR, Kerr IM, Williams BR, Silverman RH, Schreiber RD. How cells respond to interferons. *Annu Rev Biochem*. 1998;67:227-64.
19. Brassard DL, Grace MJ, Borden RW. Interferon-alpha as an immunotherapeutic protein. *J Leukoc Biol*. 2002;71:565-81.
20. Craxi A, Cooksley WG. Pegylated interferons for chronic hepatitis B. *Antiviral Res*. 2003;60:87-9.
21. Cooksley WGE, Piratvisuth T, Lee SD, Mahachai V, Chao YC, Tanwadee T, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003;10:298-305.
22. Perrillo R, Tamburro C, Regenstein F, Balart L, Bodenheimer H, Silva M, et al. Low-dose, titratable interferon alfa in decompensated liver disease caused by chronic infection with hepatitis B virus. *Gastroenterol*. 1995;109:908-16.
23. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM, Waggoner JG, Park Y. Interferon alfa for patients with clinically apparent cirrhosis due to chronic hepatitis B. *Gastroenterol*. 1993;104:1116-21.
24. Buster EH, Hansen BE, Buti M, Delwaide J, Niederau C, Michielsen PP, et al. HBV 99-01 Study Group. Peginterferon alpha-2b is safe and effective in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with advanced fibrosis. *Hepatology*. 2007;46:388-94.
25. Van Zonneveld M, Honkoop P, Hansen BE, Niesters HG, Murad SD, De Man RA, et al. Long-term follow-up of alpha-interferon treatment of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2004;39:804-10.
26. Janssen HL, Gerken G, Carreno V, Marcellin P, Naoumov NV, Craxi A, et al. Interferon alfa for chronic hepatitis B infection: increased efficacy of prolonged treatment. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *Hepatology*. 1999;30:238-43.
27. Lampertico P, Del Ninno E, Viganò M, Romeo R, Donato MF, Sablon E, et al. Long-term suppression of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B by 24-month interferon therapy. *Hepatology*. 2003;37:756-63.
28. Chan HL, Leung NW, Hui AY, Wong VW, Liew CT, Chim AM, 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.
29. Wong JB, Koff RS, Tine F, Pauker SG. Cost-effectiveness of interferon-alpha 2b treatment for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med*. 1995;122:664-75.
30. Almasio P, Camma C, Giunta M, Craxi A. treatment of chronic hepatitis B: an evidence-based review. En: McDonald JWD, Borroughs A, Feagan BG, editors. Evidence-based gastroenterology and hepatology. London: BMJ Publications. 1999. p: 305-21.
31. Tine F, Liberati A, Craxi A, Almasio P, Pagliaro L. Interferon treatment in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis of the published literature. *J Hepatol*. 1993;18:154-62.
32. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1993;119:312-23.
33. Craxi A, Di Bona D, Camma C. Interferon-alpha for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2003;39 Suppl 1:S99-105.
34. Lau DT, Everhart J, Kleiner DE, Park Y, Vergalla J, Schmid P, et al. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa. *Gastroenterology*. 1997;113:1660-7.
35. Lin SM, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 1999;29:971-5.
36. Korenman J, Baker B, Waggoner J, Everhart JE, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Long-term remission of chronic hepatitis B after alpha-interferon therapy. *Ann Intern Med*. 1991;114:629-34.
37. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2002;35:1522-7.
38. Sokal EM, Conjeevaram HS, Roberts EA, Alvarez F, Bern EM, Goyens P, et al. Interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in children: a multinational randomized controlled trial. *Gastroenterol*. 1998;114:988-95.
39. Jara P, Bortolotti F. Interferon-alpha treatment of chronic hepatitis B in childhood: a consensus advice based on experience in European children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;29:163-70.
40. Torre D, Tambini R. Interferon-alpha therapy for chronic hepatitis B in children: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 1996;23:131-7.
41. D'Antiga L, Aw M, Atkins M, Moorat A, Vergani D, Mieli-Vergani G. Combined lamivudine/interferon-alpha treatment in «immunotolerant» children perinatally infected with hepatitis B: a pilot study. *J Pediatr*. 2006;148:228-33.
42. Fattovich G, Giustina G, Sanchez-Tapias J, Quero C, Mas A, Olivetto PG, et al. Delayed clearance of serum HBsAg in compensated cirrhosis B: relation to interferon alpha therapy and disease prognosis. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *Am J Gastroenterol*. 1998;93:896-900.
43. Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 1996;334:1422-7.
44. Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, Leandro G, Colombatto P, Gorin JM, et al. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long term cohort study. *J Hepatol*. 2002;36:263-70.
45. Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2001;34:306-13.
46. Oliveri F, Santantonio T, Bellati G, Colombatto P, Mels GC, Carriero L, et al. Long term response to therapy of chronic anti-HBe-positive hepatitis B is poor independent of type and schedule of interferon. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:1366-72.
47. González-Mateos F, García-Monzón C, García-Buey L, García-Sánchez A, Pajares JM, Moreno-Otero R. Long-term effect of interferon alpha alone or after prednisone withdrawal in chronic hepatitis B. Interim report and review of the literature. *Hepatogastroenterol*. 1995;42:893-9.
48. Cohard M, Poynard T, Mathurin P, Zarski JP. Prednisone-interferon combination in the treatment of chronic hepatitis B: direct and indirect meta-analysis. *Hepatology*. 1994;20:1390-8.
49. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, Farrell G, Sherman M, Willems B, et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut*. 2000;46:562-8.
50. Barbaro G, Zechini F, Pellicelli AM, Francavilla R, Scotto G, Bacca D, et al; Lamivudine Italian Study Group Investigators. Long-term efficacy of interferon alpha-2b and lamivudine in combination compared to lamivudine monotherapy in patients with chronic hepatitis B. An Italian multicenter, randomized trial. *J Hepatol*. 2001;35:406-11.
51. Sanantonio T, Niro GA, Sinisi E, et al. Lamivudine/interferon combination therapy in anti-HBe positive chronic hepatitis B: a controlled pilot study. *J Hepatol*. 2002;36:799-804.
52. Janssen HL, Schalm SW, Berk L, De Man RA, Heijink RA. Repeated courses of alpha-interferon for treatment of chronic hepatitis type B. *J Hepatol*. 1993;17 Suppl 3:S47-51.
53. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Study Group. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2005;352:2682-95.
54. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al; Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Study Group. 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.

55. Hui AY, Chan HL, Cheung AY, Cooksley G, Sung JJ. Systematic review: treatment of chronic hepatitis B virus infection by pegylated interferon. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:519-28.
56. Chan HL, Hui AY, Wong VW, Chim AM, Wong ML, Sung JJ. Long-term follow-up of peginterferon and lamivudine combination treatment in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2005;41:1357-64.
57. Janssen HL, Van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. HBV 99-01 Study Group; Rotterdam Foundation for Liver Research. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet.* 2005;365:123-9.
58. Van Zonneveld M, Zondervan PE, Cakaloglu Y, Simon C, Akarca US, So TM, et al. HBV 99-01 Study Group. Peg-interferon improves liver histology in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: no additional benefit of combination with lamivudine. *Liver Int.* 2006;26:399-405.
59. Flink HJ, Hansen BE, Heathcote EJ, Feinman SV, Simsek H, Karayalcin S, et al; HBV 99-01 Study Group. Successful treatment with peginterferon alfa-2b of HBeAg-positive HBV non-responders to standard interferon or lamivudine. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2523-9.
60. Leemans WF, Flink HJ, Janssen HL, Niesters HG, Schalm SW, De Man RA. The effect of pegylated interferon-alpha on the treatment of lamivudine resistant chronic HBeAg positive hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2006;44:507-11.
61. Kaymakoglu S, Oguz D, Gur G, Gurel S, Tankurt E, Ersöz G, et al. Pegylated interferon Alfa-2b monotherapy and pegylated interferon Alfa-2b plus lamivudine combination therapy for patients with hepatitis B virus E antigen-negative chronic hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:3020-2.
62. Sarin SK, Sood A, Kumar M, Arora A, Amrapurkar D, Sharma BC, et al; National Collaborative Group on Hepatitis B, India. Effect of lowering HBV DNA levels by initial antiviral therapy before adding immunomodulator on treatment of chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:96-104.
63. Wursthorn K, Lutgehetmann M, Dandri M, Volz T, Buggisch P, Zollner B, et al. Peginterferon alpha-2b plus adefovir induce strong cccDNA decline and HBsAg reduction in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2006;44:675-84.
64. Sánchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodés J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology.* 2002;123:1848-56.
65. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2000;118:554-9.
66. Wai CT, Chu CJ, Hussain M, Lok AS. HBV genotype B is associated with better response to interferon therapy in HBeAg(+) chronic hepatitis than genotype C. *Hepatology.* 2002;36:1425-30.
67. Fung SK, Lok AS. Hepatitis B virus genotypes: do they play a role in the outcome of HBV infection? *Hepatology.* 2004;40:790-2.
68. Enomoto M, Tamori A, Nishiguchi S. Hepatitis B virus genotypes and response to antiviral therapy. *Clin Lab.* 2006;52:43-7.
69. Erhardt A, Blondin D, Hauck K, Sagir A, Kohnle T, Heintges T, et al. Response to interferon alfa is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D. *Gut.* 2005;54:1009-13.
70. Flink HJ, Van Zonneveld M, Hansen BE, De Man RA, Schalm SW, Janssen HL; HBV 99-01 Study Group. Treatment with Peg-interferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:297-303.
71. Ter Borg MJ, Van Zonneveld M, Zeuzem S, Senturk H, Akarca US, Simon C, et al; HBV 99-01 Study Group. Patterns of viral decline during PEG-interferon alpha-2b therapy in HBeAg-positive chronic hepatitis B: relation to treatment response. *Hepatology.* 2006;44:721-7.