

Hepatitis crónica por VHB y su tratamiento con interferón

R. Pérez Álvarez

Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España.

Pese a la eficacia de la vacuna antihepatitis B, que se viene aplicando con éxito desde hace veinticinco años, la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) continúa siendo un grave problema sanitario mundial. Existen dos variantes, la debida al virus «salvaje», que es la más habitual, con HBeAg positivo, y la debida al virus «mutante», con antiHBe positivo, más propia de los países del área mediterránea. Desde hace más de veinte años se viene empleando interferón (IFN) alfa estándar para el tratamiento de ambas formas de hepatitis crónica B (HCB), con resultados variables. En los últimos años se han introducido en el tratamiento los análogos de nucleósidos o de nucleótidos, primero lamivudina, y después adefovir dipivoxil y entecavir. Sin embargo, los inhibidores del ADN polimerasa presentan dos grandes problemas: las resistencias (lamivudina) y las pocas respuestas a largo plazo tras la retirada del fármaco.

El IFN alfa posee un importante y complejo efecto inmunomodulador, pero su actividad frente al VHB es limitada. Pese a ello, desde los años noventa ha sido el tratamiento más empleado, con pautas de dosificación y duración muy similares en los distintos estudios.

HEPATITIS CRÓNICA B HBeAG POSITIVA

La erradicación completa del virus es difícil de conseguir, por lo que se persigue como objetivo principal la inhibición de la replicación viral en magnitud suficiente como para que la hepatitis se vuelva inactiva y el virus pueda ser controlado por el sistema inmune. Se admiten como respuestas la negativización del HBeAg con o sin seroconversión a antiHBe y el descenso del ADN-VHB a valores por debajo del límite de detección en su momento, o inferiores a 10^5 copias genómicas por ml. El paciente quedará como portador crónico inactivo del HBsAg, con frecuencia con antiHBe positivo y baja o nula replicación viral, como le sucede al portador del HBsAg con serocon-

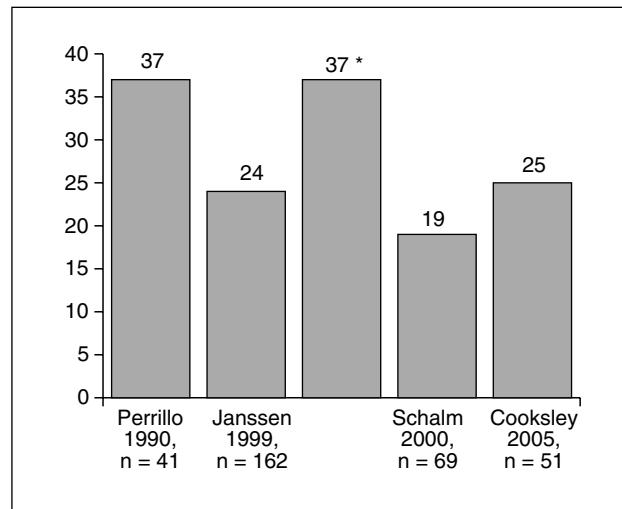


Fig. 1. Tratamiento de la HCB HBeAg positiva. Porcentaje de negativización del HBeAg al final del seguimiento tras tratamiento con IFN α -2b estándar. Perrillo: 5 MU/día/16 semanas. Janssen: 10 MU/3 vps/16 semanas o 32 semanas (*). Schalm: 10 MU/3 vps/16 semanas. Cooksley: 4,5 MU (IFN α -2a)/3 vps/24 semanas.

versión espontánea del HBeAg. En estas situaciones los valores de alanina-aminotransferasa (ALT) suelen permanecer normales. Ocasionalmente, y de forma más tardía, desaparece el HBsAg y se detectan anticuerpos antiHBs, lo que asegura la curación completa.

En los estudios más valorables el IFN se administró a dosis de 5 MU diarias o 10 MU 3 veces por semana (vps), vía subcutánea, durante 16 a 32 semanas. Generalmente el seguimiento se limitó a 6 meses. Los resultados, expresados en forma de negativización del HBeAg, oscilan entre el 19% y el 37%, incluso con 32 semanas de tratamiento, sin que se lograse mejorar los resultados cuando recibían previamente corticosteroides o cuando se asoció lamivudina al IFN. En estas series se logró la negativización del HBsAg en el 5 a 12%¹⁻⁴ (fig. 1).

Estudios a largo plazo demostraron que esta respuesta se mantenía durante una media de más de 4 años en casi el 90% de los casos, y que el HBsAg se volvía negativo con el tiempo, llegando a cifras de un 20%⁵ (evidencia categoría B).

Correspondencia: Dr. R. Pérez Álvarez.
Hospital Universitario Central de Asturias.
Celestino Villamil, s/n. 33006 Oviedo. España.

Se emplean dos tipos de IFN pegilado, el PEG-IFN alfa-2a de 40 kDa y el alfa-2b de 12 kDa. Hasta la actualidad hay pocos estudios realizados en pacientes con hepatitis B, por lo que serán analizados con cierto detalle. Un estudio de gran interés por su duración más corta y por no asociar PEG-IFN con lamivudina es el realizado por Cooksley et al⁴. Incluyeron 194 pacientes, casi todos asiáticos, con HCB HBeAg positiva, 13 a 22% con transmisión perinatal y 80% de mecanismo de contagio desconocido, con un 9% de cirrosis o transición a cirrosis. Fueron divididos en 4 grupos que recibieron IFN α -2a (4,5 MUI 3 vps) o PEG-IFN α -2a a las dosis de 90, 180 o 270 μ g/semana. El tratamiento duró 24 semanas y el seguimiento otras 24 semanas. Al final del seguimiento el HBeAg se mantenía negativo en el 25% de los que recibieron IFN estándar, frente al 37, 35 y 29% de los que recibieron PEG-IFN α -2a 90, 180 o 270 μ g/semana (NS) (fig. 2). Para todas las dosis de PEG-IFN la respuesta media fue del 34% (NS). La seroconversión a antiHBe fue del 25% para IFN soluble, del 37% para PEGIFN 90 μ g y algo menos para las restantes dosis. El ADN-VHB se hizo indetectable (< 500.000 copias/ml, COBAS AmpliCor HBV Monitor) en el 25, 43, 39 y 27% en cada grupo, y en el 36% para PEG-IFN ($p = 0,085$ vs. IFN estándar). Curiosamente siempre los mejores resultados se alcanzaron en el grupo de PEG-IFN tratado con 90 μ g. La respuesta combinada, que incluye todos los objetivos expresados anteriormente, se logró en el 12, 27, 28 y 19% de cada grupo (24% para PEG-IFN, $p = 0,03$ vs. IFN estándar). La normalización mantenida de los valores de ALT se comprobó en el 25, 43, 35 y 31%. Ninguno de los pacientes con cirrosis tratados con IFN estándar logró una respuesta sostenida, frente al 54, 46 y 38% que alcanzaron HBeAg negativo, ADN-VHB indetectable o ALT normal, del grupo de cirróticos que recibieron PEG-IFN α -2a. El PEG-IFN α -2a fue muy superior al IFN convencional en cuanto a las respuestas logradas en pacientes difíciles de tratar (ALT poco elevada y alta carga viral). El genotipo B estaba presente en el 33% de los pacientes y el C en el 67%. Las respuestas fueron significativamente mejores en el genotipo B que en el C, y la tasa de respuestas combinadas con cualquiera de las pautas de tratamiento fue del 31% en los pacientes con genotipo B y del 17% en genotipo C ($p < 0,005$). Para ambos genotipos las respuestas fueron más altas en los pacientes tratados con PEG-IFN α -2a (33% para genotipo B y 21% para genotipo C), que con IFN estándar (25% y 6% respectivamente). El ajuste de dosis fue necesario con una frecuencia 2 a 3 veces superior en los pacientes tratados con PEG-IFN α -2a que en los que recibieron IFN estándar: 22-30% vs. 10%.

En el estudio de Janssen et al⁶ se incluyeron 307 pacientes de 15 países de Europa, Asia del este y Norteamérica, de los que el 74% eran caucásicos y el 20% asiáticos. De ellos, 266 fueron tratados con PEG-IFN α -2b a la dosis de 100 μ g/semana junto con lamivudina 100 mg/día ($N = 130$) o con placebo ($N = 136$). En un intento de mejorar la tolerancia y la adherencia, después de 32 semanas se redujo la dosis de PEG-IFN a la mitad en los dos grupos,

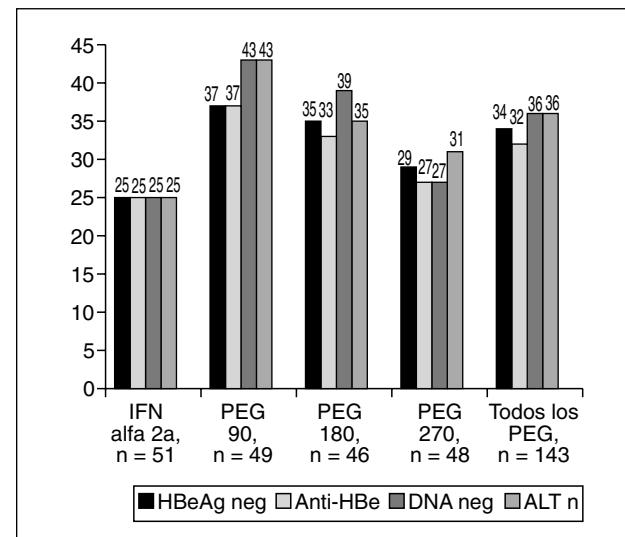


Fig. 2. Tratamiento de la HCB HBeAg positiva durante 24 semanas con IFN α -2a estándar (4,5 MUI/3 vps) o PEG-IFN α -2a a distintas dosis semanales. Porcentaje de respuestas al final del seguimiento, semana 48. Tomado de Cooksley et al⁴.

y siguieron el tratamiento hasta completar 52 semanas. A los pacientes con un peso inferior a 55 kg se les ajustó la dosis de PEG-IFN α -2b a 1,5 μ g/kg, y después de 32 semanas se redujo a 0,75 μ g/kg. El objetivo primario fue la pérdida del HBeAg y los objetivos secundarios fueron el descenso del ADN-VHB a menos de 200.000 copias/ml (lo que equivale a menos de 1 pg/ml), la negativización del ADN-VHB por PCR (< 400 copias/ml, Taqman PCR basada en el estándar de EUROHEP), o la normalización del ALT, todo ello valorado al final del tratamiento y al final del seguimiento, en la semana 78. Al final del tratamiento los resultados en todos los aspectos fueron mejores para el grupo de tratamiento combinado, pero las diferencias frente al grupo de PEG-IFN α -2b en monoterapia desaparecieron durante el seguimiento (fig. 3). La pérdida del HBeAg se produjo en el 44% del grupo de tratamiento combinado frente al 29% del grupo de monoterapia ($p < 0,01$). Estas diferencias desaparecieron al final del seguimiento, con HBeAg negativo en el 35 y 36% respectivamente. Del mismo modo hubo diferencias muy significativas al final del tratamiento a favor del grupo de terapia combinada para el descenso del ADN < 200.000 copias/ml ($p < 0,0001$) y también para < 400 copias/ml ($p < 0,001$), al igual que para la normalización de ALT ($p < 0,005$). La normalización de ALT se mantuvo en el 35% del grupo de tratamiento combinado frente al 32% del grupo de monoterapia. El seguimiento lineal del ADN-VHB, cuantificado a intervalos de 8 semanas, mostró también una mayor eficacia del tratamiento combinado, con un descenso medio del ADN de más de 5 log frente a sólo 2 log logrados con la monoterapia, pero los valores se igualaron muy precozmente tras la supresión de la medicación. La pérdida del HBsAg se confirmó al final del seguimiento en el 7% de cada grupo. La pérdida del HBeAg al final del seguimiento fue más frecuente en los ge-

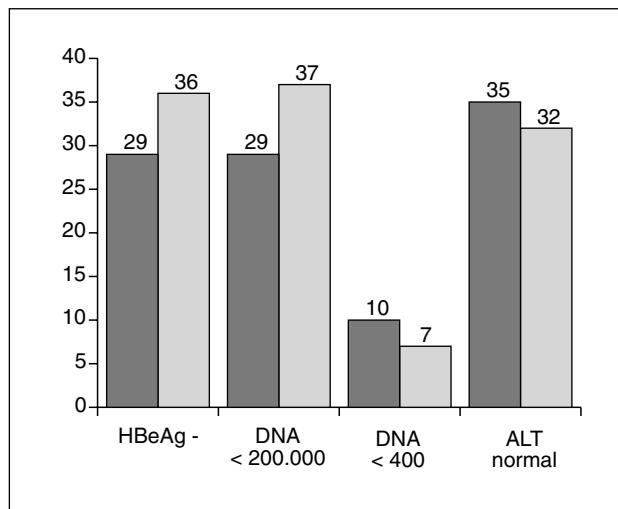


Fig. 3. Tratamiento de la HCB HBeAg positiva con PEG-IFN α -2b durante 52 semanas, $N = 136$. Resultados (%) al final del tratamiento (barras negras) y al final del seguimiento, semana 78. Tomado de Janssen et al⁶.

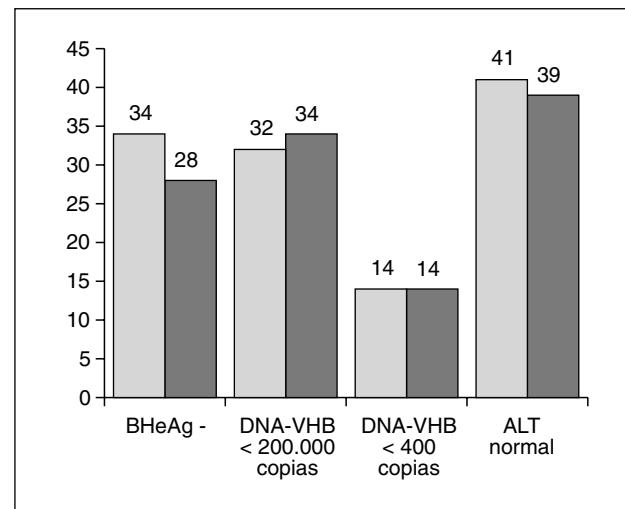


Fig. 4. Tratamiento de la HCB HBeAg positiva con PEG-IFN α -2a 180 μ g/semana durante 48 semanas en monoterapia (barras negras) o asociado a lamivudina (100 mg/día). Resultados (%) al final del seguimiento, semana 72. Tomado de Lau et al⁷.

notipos A y B (47 y 44%) que en los genotipos C y D (28 y 25%, $p = 0,01$). No hubo diferencias entre los dos grupos en cuanto a retiradas del tratamiento, reducción de dosis o efectos adversos tanto clínicos como hematológicos, lo que confirma una vez más la buena tolerancia de la lamivudina.

El estudio que comprende mayor número de pacientes es el de Lau et al, recientemente publicado⁷. Incluyeron 814 pacientes con HCB HBeAg positiva, que fueron tratados con PEG-IFN α -2a a la dosis de 180 μ g/semana con placebo ($N = 271$), PEG-IFN α -2a asociado a lamivudina 100 mg/día ($N = 271$), o lamivudina en monoterapia ($N = 272$). El 87% eran asiáticos. La mayoría estaban infectados por genotipo C o B (60% y 28% del grupo de PEG-IFN + placebo, y muy similar en los otros dos grupos). Fueron tratados durante 48 semanas y seguidos otras 24 semanas. El grupo de PEG-IFN α -2a + placebo, al final del seguimiento, había logrado los siguientes resultados: pérdida del HBeAg 34%, ADN-VHB < 100.000 copias/ml 32%, ADN-VHB < 400 copias/ml 14%, descenso medio de copias/ml -2,4 log, ALT normal 41%. Los resultados fueron muy similares para el grupo de PEG-IFN + lamivudina y ambos estadísticamente superiores a los logrados con lamivudina en monoterapia. Al igual que en el estudio de Janssen, la mayor potencia antiviral de la asociación de PEG-IFN + lamivudina se pudo apreciar al final del tratamiento, pero se perdió durante el seguimiento (fig. 4). La seroconversión a antiHBs fue del 3% en el tratamiento con PEG-IFN α -2b. La mejor respuesta (HBeAg negativo) se logró en el genotipo A para el tratamiento con PEG-IFN α -2b en monoterapia (52% vs. 30% para genotipos B-C, y 22% para genotipo D), sin embargo en el grupo de tratamiento combinado los genotipos A y D tuvieron peor respuesta que el resto. Como ya se había descrito en prácticamente todos los estudios previos con IFN convencional o con IFN pegilado, los pa-

cientes con menor carga viral en la muestra basal y con mayores cifras de ALT respondieron mejor.

HEPATITIS CRÓNICA B HBeAG NEGATIVA

El IFN estándar fue también utilizado ampliamente en los pacientes con HCB HBeAg negativa. En este grupo, como es lógico, el objetivo del tratamiento se centró en la desaparición o en el descenso importante del ADN-VHB en suero, lo que plantea el problema de la interpretación de los resultados al depender de la sensibilidad de las diferentes técnicas. Por otra parte, casi la mitad de estos pacientes de forma espontánea presentan descensos o negativización de la viremia, y cambios paralelos en las cifras de ALT, con remisiones y exacerbaciones, lo que complica aún más la valoración de la eficacia del tratamiento.

En un amplio estudio retrospectivo realizado en Grecia⁸, con 216 pacientes tratados 5 o 12 meses con 3 MU/3 vps de IFN α -2b, y sometidos a un segundo tratamiento en caso de no respuesta o de recaída, las respuestas al final del tratamiento (ALT normal y ADN indetectable por hibridización molecular) fueron del 54%, pero la respuestas sostenidas (ALT normal y ADN-VHB indetectable) tras una media de 7 años de seguimiento descendieron al 18%, con negativización del HBsAg en el 5%. El tratamiento más prolongado y la respuesta bioquímica precoz, en los primeros 4 meses, se relacionaban inversamente, y de forma muy significativa en el análisis multivariado, con la posibilidad de recaídas. Los autores postulan que la respuesta precoz permite más tiempo para consolidar los efectos del IFN hasta el final del tratamiento. El retrasamiento en los recaedores logró un 18% de respuestas sostenidas, resultados idénticos a los alcanzados en los pacientes *naïves*. Cuando las muestras se analizaron cuantificando el ADN-VHB por PCR se vio que, en los

pacientes con respuesta sostenida, la carga viral era muy baja o indetectable, tanto al final del tratamiento como al final del seguimiento. Al final del seguimiento, el 54% de los que negativizaron el HBsAg y el 25% de los que no lo hicieron tenían ADN-VHB indetectable. La carga viral basal, analizada en un subgrupo de pacientes por técnica de PCR, era más baja en los que lograron respuesta sostenida.

La prolongación del tratamiento no siempre se acompañó de unos mejores resultados a largo plazo; así en otro estudio realizado en Italia, el IFN α -2b administrado durante dos años logró respuestas al final del tratamiento de casi el 50%, pero las respuestas sostenidas (ADN-VHB indetectable, menos de 1 pg/ml) fueron del 30%, con negativización del HBsAg en el 15% y seroconversión a antiHBs en el 11%, durante una media de 53 meses⁹.

El único trabajo amplio, prospectivo y aleatorizado, que valora la eficacia del tratamiento con PEG-IFN en la HCB HBeAg negativa es el de Marcellin et al¹⁰ (fig. 5). Los 537 pacientes fueron distribuidos en tres grupos de tratamiento: PEG-IFN α -2a (180 μ g/semana) y placebo (N = 177), PEG-IFN α -2a y lamivudina (100 mg/día) (N = 179) o lamivudina en monoterapia (N = 181). La duración del tratamiento fue de 48 semanas y la del seguimiento de 24 semanas. Un 60% eran asiáticos y un 31% de los tratados con PEG-IFN en monoterapia tenían fibrosis en puentes o cirrosis. La normalización de ALT al final del seguimiento se logró en el 59, 60 y 44% de cada grupo y el descenso de ADN-VHB a menos de 20.000 copias/ml en el 43, 44 y 29% respectivamente, con diferencias muy significativas a favor del tratamiento con PEG-IFN solo o en combinación vs. lamivudina sola. El ADN-VHB indetectable (< 400 copias/ml) se logró en el 19, 20 y 7%, respectivamente. Ningún paciente del grupo de lamivudina en monoterapia negativizó el HBsAg frente a 12 casos de los tratados con PEG-IFN α -2a. Una vez más se confirma la ineficacia del tratamiento combinado de PEG-IFN con lamivudina, frente a PEG-IFN en monoterapia.

CONCLUSIONES

Desde el punto de vista de la eficacia terapéutica en los pacientes con HCB HBeAg positiva, los estudios recientes con PEG-IFN ofrecen unos resultados en cuanto a negativización del HBeAg muy similares a los ya obtenidos anteriormente usando IFN alfa convencional, con la diferencia de que el PEG-IFN se ha empleado durante 48-52 semanas mientras que en general el IFN estándar habitualmente se empleó durante menos de la mitad de tiempo^{1-4,6,7}.

Solamente un estudio ha sido diseñado para comparar directamente la eficacia del PEG-IFN (α -2a) vs. el IFN estándar, por lo que es sin duda el único que permite una comparación directa de los resultados⁴. En él se comprueba una clara superioridad del PEG-IFN α -2a sobre el IFN estándar, tanto en la negativización del HBeAg como en el descenso o negativización a largo plazo del ADN-VHB

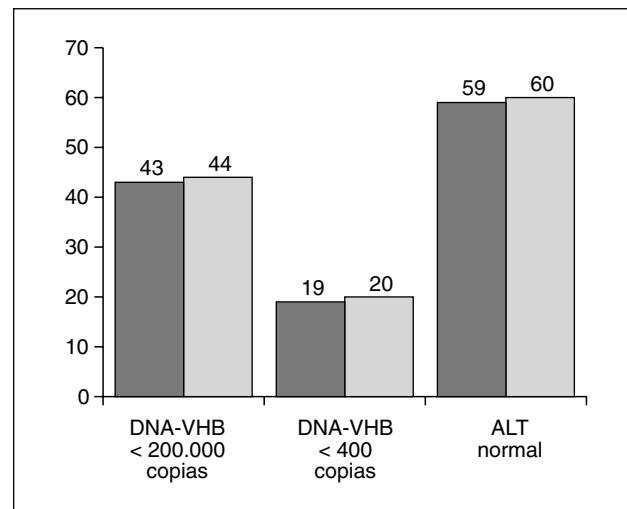


Fig. 5. Tratamiento de la HCB HBeAg negativa con PEG-IFN α -2a 180 μ g/semana durante 48 semanas en monoterapia (barras negras) o asociado a lamivudina (100 mg/día). Resultados (%) al final del seguimiento, semana 72. Tomado de Marcellin et al¹⁰.

y la normalización persistente de ALT. Las respuestas habitualmente duplican los resultados en los grupos del IFN pegilado. Es de destacar que la dosis mitad de la estándar (90 μ g por semana) obtuvo incluso mejores resultados que la dosis habitual o la dosis alta.

En la HCB HBeAg negativa no hay ningún estudio que permita una comparación directa. Los resultados en cuanto a descenso o negativización del ADN-VHB no son comparables por la diferencia en la sensibilidad de las técnicas, no obstante el descenso del ADN-VHB podría ser del doble con el PEG-IFN α -2a que con IFN convencional¹⁰.

Hay varios factores que han de ser tenidos en cuenta en el diseño de los estudios y en el análisis de los resultados, fundamentalmente, la carga viral, los niveles de ALT y el genotipo del VHB. Un aspecto que debe ser analizado en más profundidad y que podría ser de utilidad para determinar la duración del tratamiento es la rapidez con que se logre la respuesta viral.

En síntesis, el tratamiento de elección en la actualidad para la HCB parece ser el IFN pegilado, porque con él se logran tasas mayores de respuesta sostenida que con el IFN convencional, aunque precisa con mayor frecuencia del ajuste de dosis. En los pacientes HBeAg positivos, con baja carga viral, cifras altas de ALT y genotipo A o B, es posible un tratamiento de sólo 24 semanas y con dosis mitad de PEG-IFN. En el resto de los pacientes HBeAg positivos se pueden emplear 24 o 48 semanas, y en los pacientes HBeAg negativos el tratamiento probablemente ha de ser de 48 semanas. Dados los efectos adversos del PEG-IFN hay que insistir con este tratamiento en los pacientes más jóvenes, con hepatopatía bien compensada, que en general toleran mejor el tratamiento y no suelen tener contraindicaciones.

Aunque no hay experiencia con PEG-IFN, a partir de los escasos datos que tenemos con IFN estándar se puede su-

gerir que es posible mejorar los resultados administrando un segundo ciclo en los recaedores y en los no respondedores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, Bodenheimer HC Jr, Lindsay K, Payne J, et al. A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. The Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med.* 1990;323:295-301.
2. Janssen HLA, Gerken G, Carreño 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.
3. 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.
4. Cooksley WGE, Piratvisuth T, Lee SD, Mahachai V, Chao YC, Tanwandee T, et al. Peginterferon α -2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hep.* 2003;10:298-305.
5. 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.
6. Janssen KLA, Van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet.* 2005;365:123-9.
7. Lau GKK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2005;352:2682-95.
8. Manesis EK, Hadziyannis SJ. Interferon alpha treatment and re-treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2001;121:101-9.
9. 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.
10. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Rui J, et al. 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.

Nota: todas las citas bibliográficas incluyen estudios con una evidencia de categoría I o II.