

Tratamiento combinado con interferón y lamivudina en la hepatitis crónica B HBeAg positivo

MÓNICA G. ESPIGA Y MANUEL RODRÍGUEZ

Servicio de Digestivo. Hospital Central de Asturias. Oviedo. España.

Pese a que la incidencia de nuevos casos de infección aguda por el virus de la hepatitis B (VHB) está disminuyendo, existe aún un número importante de personas con infección crónica por este virus en los que es preciso un tratamiento con el fin de inhibir la replicación viral y evitar así el desarrollo de cirrosis y hepatocarcinoma.

Actualmente hay dos fármacos disponibles para el tratamiento de la hepatitis crónica B HBeAg positivo, el interferón alfa (INF- α) y la lamivudina (LAM), pero, cuando se utilizan en monoterapia, su eficacia dista muy mucho de ser la ideal. El INF fue aprobado en 1992 y la pauta recomendada actualmente es de 10 MU tres veces por semana durante 4 o 6 meses. Es un tratamiento relativamente caro, que no está exento de efectos secundarios, ocasionalmente graves y con una eficacia en torno al 30%¹. A su favor habría que destacar que la respuesta, una vez conseguida, es estable y que no induce la aparición de resistencias. La LAM es un análogo de nucleósidos aprobado para el tratamiento de la hepatitis B en 1998. El régimen recomendado es de 100 mg/día durante un año, con lo que se consiguen respuestas del 20%², aunque su durabilidad tras la retirada del fármaco parece ser menor que la obtenida con INF. Entre sus ventajas cabe citar que es más barata y mejor tolerada que el INF. Con tratamientos superiores a un año se obtienen mayores tasas de respuesta, pero también aumenta de forma notable la incidencia de

Puntos clave

- El tratamiento combinado con INF y LAM en pacientes con hepatitis crónica B HBeAg positivo es bien tolerado.
- No existen evidencias que demuestren su superioridad a la monoterapia con INF.
- No reduce el riesgo de aparición de resistencias a la LAM.
- Actualmente el tratamiento combinado debe considerarse aún en fase experimental.

resistencias al fármaco, que constituyen la principal limitación del tratamiento con LAM.

En analogía con lo que ocurre en otras enfermedades virales como la hepatitis C y la infección por VIH, parece razonable pensar que el tratamiento combinado con más de un fármaco pueda tener una eficacia superior a la monoterapia. En los últimos años se han publicado dos ensayos clínicos que evalúan el tratamiento combinado con INF y LAM en pacientes con hepatitis crónica B HBeAg positivo^{3,4}.

Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, Farrell G, Sherman M, Willemns B, et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomized trial. *Gut* 2000;46:562-8.

Resumen

Estudio multinacional, de asignación aleatoria, doble ciego y controlado con placebo de forma parcial, en el que se evaluó el tratamiento con LAM, INF- α y la combinación de ambos en 230 pacientes con hepatitis crónica B HBeAg positivo. La eficacia del tratamiento se analizó en la semana 52 y la respuesta fue definida por la seroconversión del HBeAg. Realizando el

análisis según intención de tratar, respondió el 18% de los pacientes tratados con LAM, el 19% de los tratados con INF y el 29% de los que recibieron tratamiento combinado, sin que estas diferencias fuesen estadísticamente significativas. Sin embargo, analizando únicamente a los 180 pacientes que en el momento de iniciar el tratamiento cumplían los criterios de inclusión y que realizaron el mismo según el protocolo establecido, la tasa de respuesta fue significativamente mayor en quienes recibieron tratamiento combinado que en los tratados con LAM (36 frente a 19%; $p = 0,02$), pero no alcanzó significación con respecto al grupo de monoterapia con INF (22%; $p = 0,07$). Los efectos secundarios del tratamiento combinado fueron similares a los observados en el grupo que recibió monoterapia con INF. Los autores concluyen que el tratamiento combinado incrementa la tasa de respuesta particularmente en pacientes con valores de transaminasas basales moderadamente elevados.

Barbaro G, Zechini F, Pellicelli AM, Francavilla R, Scotto G, Bacca D, et al. 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. *JHepatol* 2001;35:406-11.

Resumen

Estudio multicéntrico y de asignación aleatoria, en el que se compararon 24 semanas de tratamiento combinado con IFN y LAM frente a 52 semanas de monoterapia con LAM en 151 pacientes con hepatitis crónica B HBeAg positivo, de los que 20

no habían respondido previamente al tratamiento con IFN. La respuesta fue evaluada 48 semanas después de finalizado el tratamiento en ambos grupos de pacientes y fue determinada por la existencia de seroconversión del HBeAg. La tasa de respuesta, según intención de tratar, fue del 33% en el grupo de tratamiento combinado y del 15% en el grupo de monoterapia con LAM, con diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,014$). Ningún paciente negativizó el HBsAg durante el período de seguimiento. La incidencia de resistencias a la LAM fue del 13% en el grupo de tratamiento combinado y del 16% en el de monoterapia. La tolerancia fue excelente en ambos grupos. Los autores concluyen que el tratamiento combinado durante 6 meses incrementa la tasa de respuesta sostenida comparado con un año de monoterapia con LAM y que ese régimen debería ser considerado tanto en el tratamiento inicial de pacientes con hepatitis crónica B como en el retratamiento de los no respondedores al IFN.

Comentario

En ambos estudios se incluyó un número importante de pacientes con hepatitis crónica B HBeAg positivo y sus resultados sugieren que la combinación de IFN y LAM constituiría en el momento actual el tratamiento inicial óptimo de esta enfermedad. Sin embargo consideramos que, previamente a que esta recomendación sea implantada en la práctica clínica, deben aclararse algunos aspectos importantes.

Una cuestión capital radica en la pauta idónea del tratamiento combinado, que fue distinta en ambos estudios, aunque con resultados similares. En el de Shalm et al³, los pacientes asignados al grupo de tratamiento combinado recibieron LAM durante 8 semanas y posteriormente LAM e IFN durante 16 semanas, con la intención de que un descenso de la replicación viral inducida por la LAM aumentase la eficacia del IFN. Por el contrario, en el estudio de Barbaro et al⁴, el tratamiento combinado se inició de forma simultánea y se mantuvo durante 24 semanas. Según los principios actuales del tratamiento antiviral, el uso simultáneo de ambos fármacos debería ser el preferido porque se conseguiría una supresión viral más rápida e intensa, con menor riesgo de aparición de resistencias y mayores posibilidades de seroconversión. Sin embargo, desde un punto de vista inmunológico, el pretratamiento con uno de ellos, LAM o IFN, podría alterar el balance entre virus y huésped, dando lugar a una nueva situación que permitiría aumentar su eficacia al fármaco introducido en segundo lugar.

Una limitación importante del estudio de Shalm et al³ es el momento de evaluación de la respuesta al tratamiento, que se realizó 6 meses después de finalizado el mismo en los grupos de monoterapia con IFN y de tratamiento combinado, mientras que en el de monoterapia con LAM se realizó en el momento de su conclusión. Según las recomendaciones de la Conferencia de Consenso recientemente celebrada en EE.UU.⁵, la respuesta virológica sostenida al tratamiento debe evaluarse entre los 6 y los 12 meses después de su finalización. Por otra parte, sorprende la baja tasa de respuesta en el grupo que recibió monoterapia con IFN (19%), que los autores atribuyen a que la misma fue definida como seroconversión del HBeAg en lugar de negativización

del HBeAg. Haciendo nuevamente referencia a la Conferencia de Consenso⁵, la respuesta en pacientes con hepatitis crónica B HBeAg positivo debe definirse como la negativización del HBeAg. En este sentido, los autores aportan datos sobre el aclaramiento del HBeAg en 165 pacientes que fueron seguidos hasta la semana 64, con tasas muy similares en los que recibieron tratamiento combinado (33%) y monoterapia con IFN (29%) y ligeramente inferiores en los tratados con LAM (21%), caso éste en el que la tasa de respuesta a la monoterapia con IFN fue similar a la obtenida en estudios previos¹.

Además de los defectos en el diseño, la ejecución del estudio de Shalm et al³ fue también problemática, con un elevado número de violaciones del protocolo (50 de 230 pacientes asignados aleatoriamente), atribuidas a distintas razones y que limitan la validez de los resultados. Por añadidura, el análisis de estos últimos fue también complejo, realizando un análisis por intención de tratar, otro "por protocolo" y otros de los pacientes que alcanzaron los 12 y los 15 meses de seguimiento.

La principal limitación del estudio de Barbaro et al⁴ es que no incluye un grupo control de monoterapia con IFN. La conclusión de que el tratamiento combinado con LAM e IFN durante 6 meses es superior a la monoterapia durante un año con LAM está sólidamente fundamentada en los resultados del estudio. Sin embargo, dado que la tasa de respuesta en el tratamiento combinado (33%) es idéntica a la obtenida en un metaanálisis de 15 estudios de distribución aleatoria y controlados de IFN frente a placebo que incluyeron a 837 pacientes¹, existen serias dudas sobre las ventajas de la adición de LAM al IFN.

En el estudio de Barbaro et al⁴, ningún paciente en ambos grupos de tratamiento negativizó el HBsAg durante el año de seguimiento, lo que contrasta con el 8% observado entre los 6 y los 12 meses de seguimiento en pacientes tratados con IFN en monoterapia¹. La negativización del HBsAg tras el tratamiento con IFN se observa con mayor frecuencia en aquellos pacientes que presentan un brote de hepatonecrosis durante el tratamiento. Es posible que la LAM, al inhibir rápidamente la replicación viral, impida la aparición de una respuesta inmune eficaz inducida por el IFN. En este sentido, aunque en el estudio de Shalm

et al³ no se hace referencia a la pérdida del HBsAg –probablemente por el corto período de seguimiento de los pacientes–, sí se aportan datos sobre los brotes de hepatonecrosis durante el tratamiento, que curiosamente no se observaron en ninguno de los pacientes que recibió tratamiento combinado.

Finalmente, uno de los objetivos del tratamiento combinado es disminuir el riesgo de aparición de resistencias. Aunque en el estudio de Shalm et al³ ninguno de los pacientes tratados con IFN y LAM desarrolló variantes resistentes a la LAM, este dato carece de interés porque el análisis de las mismas se realizó al menos 6 meses después de finalizado el tratamiento. Por el contrario, en el estudio de Barbaro et al⁴, en el cual el análisis se realizó al término del tratamiento, la incidencia de resistencias genotípicas a LAM fue similar en el grupo de pacientes que recibió tratamiento combinado (13%) y en el tratado únicamente con LAM (16%).

En definitiva, en la actualidad no existen evidencias suficientes para recomendar el tratamiento combinado con IFN y LAM como el de elección en pacientes con hepatitis crónica B. Es posible que su combinación, con pautas distintas a las utilizadas en estos dos estudios, pueda demostrar próximamente mejores resultados. Por otra parte, el rápido desarrollo de nuevos fármacos activos frente al VHB abrirá en el futuro la posibilidad de explorar nuevas combinaciones terapéuticas. Además, la realización de estudios dinámicos sobre la respuesta viral al tratamiento permitirá elegir las combinaciones y las pautas con mayor efecto sinérgico.

Bibliografía



1. Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-IFN treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993;119:312-23.
2. Dienstag JL, Schiff ER, Wright T, Perrillo RP, Hann H-W L, Goodman Z, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999;341:1256-63.
3. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, Farrell G, Sherman M, Willemns B, et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomized trial. *Gut* 2000;46:562-8.
4. Barbaro G, Zechini F, Pellicelli AM, Francavilla R, Scotto G, Bacca D, et al. 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.
5. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000-Summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001;120:1828-53.