

Virus B e interferón

(Virus B and interferon)

Gerardo Avendaño-Alvarado

Resumen: La aparición de nuevas drogas y formas de diagnóstico, han transformado la hepatitis crónica B de una enfermedad fatal a una manejable y aún curable. Se distinguen dos tipos de enfermedad crónica por virus B, la que se desarrolla con antígeno e positivo y la que cursa con antígeno e negativo. La enfermedad crónica puede presentarse con ALT normal, ALT en continua elevación, fluctuaciones de ALT sin llegar a ser normales o elevaciones intermitentes. El éxito de la terapia antiviral para el virus B incluye, suprimir la replicación viral al nivel más bajo posible, lograr mejoría bioquímica e histológica y prevenir el desarrollo de complicaciones. Existen dos estrategias de tratamiento para el virus B, una de duración limitada (interferones) y otra de largo plazo (análogos nucleós(t)idos). Existen factores que influyen favorablemente la respuesta al tratamiento con interferón: niveles bajos de HBV DNA, niveles altos de ALT, niveles bajos de HBeAg y genotipos A y B. En el manejo de la enfermedad crónica tanto por virus B e (+) y e (-) se han utilizado interferón alfa y actualmente el interferón pegilado α -2a. El interferón pegilado también ha mostrado ser superior al interferón simple en cuanto a normalización de ALT, pérdida del HBe y pérdida sostenida del HBV DNA. El interferón pegilado también ha mostrado ser superior a la terapia combinada o a la lamivudina sola en cuanto a rangos de respuesta y seroconversión en e (+) y e (-). En los pacientes e (-) sigue existiendo controversia por ameritar tratamiento a largo plazo el uso de interferón o iniciar con análogos nucleósidos.

Descriptores: tratamiento, virus B hepatitis, interferón pegilado

Abstract: The appearance of new drugs and new forms of diagnosing has transformed chronic hepatitis B from being a lethal disease to becoming a treatable and even curable disease. There are two kinds of chronic hepatitis B, one that develops with antigen e positive and the other one with antigen e negative. This chronic disease can appear with normal ALT, ALT continuous elevation, and ALT fluctuations without becoming normal or intermittent elevations. The success of the antiviral therapy for HBV includes, suppressing the replicative state to the lowest level possible, getting biochemical and histological amelioration; and preventing

the development of complications. There are two strategies for HBV treatment, one with limited duration (interferon) and the other long term treatment (nucleotide analogue). There are factors that influence satisfactorily, the response to the treatment with interferon: low levels of HBV DNA, high levels of ALT, long levels of HBeAg and A & B genotypes. Alpha interferon and more recently Pegylated α -2a have been used for the management of HBVe (+) and HBVe (-). The Pegylated interferon has shown to be more effective than conventional interferon, in terms of ALT normalization, HBe loss, and sustainable loss of HBV DNA. The Pegylated interferon has also shown to be superior to the combined therapy or only to lamivudine, in terms of range response and seroconversion in e (+) and e (-). There is still controversy when treating patients with e (-) who need long term usage of interferon or those who need to start nucleoside analogue.

Key words: treatment, hepatitis B virus, pegylated interferon

El éxito de la terapia antiviral para el virus B incluye suprimir la replicación viral al nivel más bajo posible, lograr mejoría bioquímica e histológica, prevenir el desarrollo de complicaciones.

Factores que influyen favorablemente la respuesta al tratamiento son: niveles bajos de HBV DNA; niveles altos de ALT; niveles bajos de HBe; genotipo A y B de mejor respuesta.

Interferones y Hepatitis B

Los primeros análisis farmacoeconómicos para el tratamiento de la hepatitis B fueron conducidos en 1990 y se concentraron específicamente en el interferón y la lamivudina y es desde 1992 en que el interferón alfa fue aprobado en los Estados Unidos como terapia de duración limitada en el manejo del virus B. Los interferones constituyen un grupo de moléculas mensajeras o citoquinas que son sintetizadas en diversas células del organismo como leucocitos, linfocitos, fibroblastos, plaquetas y macrófagos en respuesta a infecciones virales o bacterianas y tienen un rol central en la respuesta inmune a patógenos. A estos se les conocen propiedades antivirales (al interferir con la replicación de RNA o DNA viral) inmunomoduladoras, antiproliferativas, antiangiogénicas y antitumorales.

Existen aproximadamente 20 formas de interferón en los humanos incluidos el alfa-2a, alfa-2b, beta, gamma y el omega. A algunos de ellos se les ha encontrado actividad antiviral directa contra el virus B de la hepatitis, siendo el único medicamento de duración limitada que reduce y elimina la infección por el virus en pacientes crónicamente infectados, por lo que se ha utilizado en el manejo tanto de pacientes e-positivos como de e-negativos. Al unirse el interferón a la superficie de la células infectadas se inicia

Gastroenterólogo. Hospital Dr. Rafael A. Calderón Guardia

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/34-37
Acta Médica Costarricense, ©2008
Colegio de Médicos y Cirujanos

una serie de señales intracelulares con liberación de un número de efectores proteicos, estas proteínas tienen un efecto inhibitorio sobre la replicación y función viral.

Actualmente, se dispone de dos tipos de interferón alfa, el simple o estándar y el pegylado.

El interferón alfa-2b estándar (no así el alfa-2a) ha sido aprobado por la FDA desde 1992 para el tratamiento de la infección crónica por virus B antígeno e positivo y negativo. La estrategia del tratamiento del virus B con interferón es el mantener la respuesta mientras el paciente se encuentre en tratamiento y el de lograr una respuesta sostenida una vez finalizado el mismo.

Interferón simple y Hepatitis crónica B antígeno e positivo.

El objetivo del tratamiento en la hepatitis B antígeno e (+) es la pérdida del HBeAg con o sin seroconversión a anti-Hbe, supresión de HBV DNA viral a niveles bajos o indetectables y normalización de los niveles de transaminasas. La dosis recomendada de interferón alfa-2b estándar es de 5 millones de unidades por día o 10 millones tres veces a la semana por cuatro a seis meses. Los resultados de cinco metanálisis han encontrado normalización de las transaminasas en un 25% de los casos, aclaramiento del antígeno e en un 25%, pérdida sostenida del DNA en un 23% y aclaramiento del antígeno de superficie en un 6%.

Los estudios de seguimiento a plazo (2 a 8 años) han encontrado pérdida del antígeno de superficie en un 11.4% de los tratados comparados con el 2.6% de los controles. Existen una serie de factores predictores que incrementan la respuesta al interferón como son: ausencia de inmunosupresión, sexo femenino, corta duración de la enfermedad, adquisición horizontal, historia de hepatitis aguda que ha cursado con ictericia, origen no asiático, niveles altos de ALT (más de dos veces el nivel basal), DNA HBV <100,000 copias /ml, y altos niveles de actividad de la enfermedad por biopsia hepática.

Interferón simple y Hepatitis crónica B antígeno e negativo.

El objetivo del tratamiento de la hepatitis B HBeAg (-) incluye suprimir o alcanzar los niveles más bajos posibles de HBV DNA y normalizar las transaminasas. Los pacientes e negativos generalmente requieren tratamiento más prolongado y típicamente progresan a la cirrosis más rápidamente que los e positivos. El umbral del HBV DNA que se utiliza para iniciar tratamiento es más bajo ≥ 10 (4) copias/ml, ya que el 50% de los casos tienen enfermedad activa cuando los niveles de HBV DNA son <10 (5) copias.

Se prefiere utilizar lamivudina, adefovir o entecavir como drogas de primera línea a los interferones cuando se

requiera tratamiento a largo plazo y sobre todo por la baja resistencia al adefovir y al entecavir. Las recaídas son comunes cuando se detiene la terapia oral lo que sugiere que el tratamiento posiblemente deba continuarse a largo plazo, esto aún sin precisarse.

El interferón α -2b para la hepatitis B e (-) se ha recomendado de 5-6 millones tres veces por semana por 12 a 24 meses. Entre el 40 a 90% responden al interferón después de 6 meses de tratamiento, pero del 30 al 90% recaen al suspender el tratamiento y con probabilidad de desarrollar mutantes. La respuesta sostenida después de 12 meses es alrededor del 20 al 25%, a los que se les continúa el tratamiento por otros 12 meses tienen un 32% de posibilidades de perder el antígeno de superficie. En cuanto el seguimiento a largo plazo (media de 6 años) ha mostrado que el 27% de ellos llegan a presentar respuesta bioquímica.

Interferones pegylados y tratamiento del virus b

El interferón alfa es producido de forma biosintética por ingeniería genética, es el producto de un gen interferónico de leucocitos humanos clonado, insertado y expresado en bacterias *E.Coli*. El interferón pegylado se crea por la unión covalente del interferón estándar o simple al bis-monometoxipolietilenglicol. El polietilenglicol es un polímero inerte que al incorporarse al interferón disminuye su aclaramiento aumentando la vida media del medicamento, permitiendo así su administración a una vez a la semana. La estructura del polietilenglicol afecta, directamente, las propiedades farmacológicas del fármaco, más concretamente el tamaño, y la ramificación del grupo PEG (lineal o ramificada de la cadena de polietilenglicol), determinan las propiedades del medicamento, absorción, distribución y eliminación. Por las características de la pegylación se dispone de dos interferones el α -2a (40 kDa) y el α -2b (12 kDa), ambos con diferente farmacocinética (que difieren por sus diferentes tamaños y uniones) misma que no se discutirá por no ser el propósito de esta revisión.

Los interferones pegylados, α -2a y α -2b, por su larga vida media, tienen un impacto sobre los beneficios clínicos comparados con el interferón convencional. El interferón pegylado es razonablemente tolerado en el paciente adulto y menos del 7% de ellos discontinúan la terapia por efectos secundarios. Las reacciones adversas, son las mismas descritas para el interferón simple, la adición de lamivudina a la terapia no altera el perfil de tolerabilidad del interferón. Los efectos adversos comúnmente descritos son pirexia, fatiga, mialgias, cefalea, pérdida de apetito, alopecia, artralgias, diarrea, reacción local en el sitio de inyección y depresión en el 5% de los casos.

Los efectos adversos severos se presentan en similar proporción (2-7%) tanto en los e positivos como negativos,

siendo los más serios infecciones asociadas en el 1-2% de los casos y desórdenes tiroideos en menos del 1%.

Las anomalías de laboratorio se llegan a presentar en el 37% de los pacientes y las más comunes son aumento de ALT, neutropenia y trombocitopenia. La aparición de efectos adversos severos y modificaciones importantes en el conteo de plaquetas o leucocitos pueden obligar a modificar o suspender la dosis.

La Asociación Europea para el estudio de las enfermedades del hígado recomiendan en pacientes portadores de enfermedad crónica e positivo o e negativo sin cirrosis y en quienes tienen niveles de ALT que superan dos veces el nivel basal, el uso de interferón α -2a en pacientes en quienes no esté contraindicado; si está contraindicado o no sea tolerado, debe considerarse el uso de lamivudina, adefovir.

La Asociación Americana para el estudio de enfermedades del Hígado recomiendan interferón α , lamivudina o adefovir para pacientes e positivos o e negativos con enfermedad hepática crónica compensada con niveles de ALT que también superen dos veces el valor basal.

El tiempo recomendado de tratamiento con interferón es de 6 meses para los e positivos y de 12 meses para los negativos.

Interferón pegylado y Hepatitis crónica B antígeno e positivo

La hepatitis crónica B HBeAg positiva se caracteriza por altos niveles de viremia y un aumento persistente o intermitente de ALT. Con el desarrollo del interferón pegylado el manejo de la hepatitis B ha cambiado, obteniéndose mejores respuestas sostenidas tras el tratamiento en comparación con el interferón tradicional y/o el uso de análogos nucleósidos. Los diferentes estudios clínicos realizados hasta ahora, han demostrado mejores respuestas sostenidas tras el tratamiento del virus B con interferón pegylado en comparación con los pacientes que recibieron interferón alfa tradicional. El perfil farmacocinético del interferón pegylado permite que las concentraciones del fármaco se mantengan constantes durante la semana de intervalo de su administración logrando mejores respuestas.

A la fecha, el estudio multinacional fase III de 814 pacientes y publicado en Hepatology del 2004 es el mayor estudio randomizado en el que se evalúa la eficacia y seguridad del interferón pegylado alfa-2a más placebo, vs interferón pegylado más lamivudina vs lamivudina sola, los tres grupos de pacientes mostraron características similares en cuanto a edad, peso, origen y niveles de ALT; el tratamiento se dio durante 48 semanas con seguimiento por 24 semanas más (semana 72).

Con el interferón en monoterapia se logró seroconversión sostenida a anti HBe en el 32% de los casos a la semana 72 (comparado con el 25% del interferón simple), del 27% del interferón con lamivudina y del 19% de lamivudina sola, esto demuestra que la combinación de interferón más lamivudina no es superior a interferón solo en cuanto a seroconversión; en los pacientes con niveles de ALT menores de dos veces el valor basal no se recomienda llevar a cabo tratamiento. En tanto que la caída sostenida del HBV DNA <100,000 copias/ml (respuesta virológica) fue del 34% en el grupo de terapia combinada interferón y lamivudina, del 32% de interferón monoterapia (diferencia no significativa) vs 27% de lamivudina sola, sin embargo, la supresión del HBV DNA no mejora la seroconversión. En cuanto a la seroconversión a anti HBs esta fue del 3% en el grupo de terapia combinada, con interferón monoterapia en el 4% y 0% de lamivudina. Con respecto a la normalización de transaminasas se logró en 39% con interferón solo vs 41% interferón combinado (sin diferencia significativa) y del 28% con lamivudina.

La mejoría en los rangos de respuesta y de respuesta sostenida con el uso del interferón pegylado, hace que esta forma de interferón sea vista como una fuerte opción en el manejo de los pacientes e positivos; siendo superior al interferón simple, a la terapia combinada y más aún al uso de lamivudina.

En otro estudio comparativo de interferón pegylado α -2a versus interferón simple y publicado en el J. Viral Hepatology del 2003, en el que se buscaba como puntos finales, pérdida del HBeAg, normalización de transaminasas y disminución del HBV DNA a <500,000 copias/ml, la respuesta combinada (DNA <500,000 copias/ml, normalización de ALT y pérdida del antígeno e), para los que recibieron interferon pegylado fue del 24% comparados con el 12% de los que recibieron interferón simple. La dosis óptima de interferón fue de 180 ug/semana la cual se asoció a un 28% de respuesta combinada y de un 33% de seroconversión. Con el interferón pegylado se logró una rápida disminución cuantitativa del HBeAg comparado con el interferón convencional y una marcada disminución del HBV DNA.

Incluso en pacientes difíciles de tratar llámese aquellos con ALT <2 veces su valor basal y con alta carga viral >10 (8.5) por ml presentaron pérdida del HBeAg en un 44% comparado con el 17% de los que recibieron interferón simple, en relación a los genotipos se ha encontrado que el genotipo B responde mejor al interferón pegylado que el genotipo C, y ambos genotipos B y C responden mejor con el interferón pegylado que con interferón convencional. En relación a la elevación de ALT, se ha encontrado que los aumentos durante el tratamiento no se relacionan a respuesta al tratamiento.

Interferon pegylado y hepatitis crónica B antígeno e negativo

La hepatitis crónica HBe Ag negativa es el resultado de mutaciones en la región core o precore que suprimen la expresión del HBe Ag. Esta variante serológica se cree representa la última fase de la infección por el virus B caracterizada por un progresivo daño al hígado que puede llevar rápidamente a cirrosis (rangos del 8-10 % comparados con el 2-5 % de los e positivos) o al carcinoma hepatocelular. En relación al tratamiento, hasta ahora se había encontrado que no son muchos los pacientes que logran una remisión sostenida en los antígeno e negativos además de un número elevado de recaídas por lo que tenían un pronóstico desfavorable.

El éxito del tratamiento para este tipo de hepatitis incluye la normalización de los niveles de transaminas y la supresión de la replicación del HBV DNA, este último se utiliza como un indicador de eficacia del tratamiento.

El umbral en los niveles de ALT para iniciar el tratamiento varía debido a las fluctuaciones en los niveles de transaminasas en tanto que el umbral del HBV DNA para iniciar tratamiento es de ≥ 10 (4) copias/ml, (se ha encontrado que el 50% de los e negativos tienen enfermedad activa cuando los niveles de HBVDNA son de < 10 (5) copias/ml).

El factor más importante de respuesta parece ser la duración del tratamiento, mientras que la dosis a utilizar parece tener menor importancia, por lo que la recomendación actual es dar manejo por 12 a 24 meses. Tampoco se han descrito factores predictores de respuesta como en el e positivo a excepción de los niveles bajos de DNA.

Los objetivos del tratamiento en los e negativos son dos, bioquímico que es la normalización de la ALT y virológicos que es lograr niveles de HBV DNA $< 20,000$ copias/ml (respuesta virológica), siendo lo ideal la eliminación o seroconversión a anti HBs.

Hasta ahora hay publicados solo dos estudios en fase III y un estudio en fase II, con 48 semanas de tratamiento y 24 semanas de seguimiento, utilizando interferón α -2a 180 ug por semana más placebo, interferón α -2a 180 ug por semana más lamivudina (terapia combinada) y lamivudina sola y el de fase II utilizando interferón pegylado en monoterapia 90-270ug por semana versus interferón alfa estandar. En el estudio fase III, publicado por Marcellin en el New England Journal of Medicine del 2004, encontraron normalización de las transaminasas en el 59% de los casos tratados con

monoterapia contra el 60% en terapia combinada (diferencia no es significativa), y 44 % de los que recibieron lamivudine sola, con los niveles sostenidos de DNA $< 20,000$ copias/ml se presentaron en el 43% de los que recibieron monoterapia contra 44% en los de terapia combinada y 29 % con lamivudina. A la semana 72 de seguimiento, la supresión sostenida del DNA < 400 copias/ml fue del 19%, 20% y 7% respectivamente. En el estudio se llega a encontrar que la terapia combinada en el manejo de los e negativos no es superior a la monoterapia, siendo superior la monoterapia en cuanto a normalización de ALT, y sin diferencias significativas en los niveles de DNA (en monoterapia y con terapia combinada). El uso de interferón solo o combinado es superior al uso de lamivudina sola.

En relación al HBsAg se logró la eliminación en el 3% de los casos en los que recibieron interferón solo o interferón más lamivudina si se compara con ninguno de los que recibió lamivudina sola. Los pacientes que presentan durante el tratamiento moderadas o severas elevaciones en los niveles de ALT, se han asociado a normalización sostenida de los niveles de ALT. Ahora el porcentaje de pacientes que presentaron elevaciones post tratamiento fue menor entre los que recibieron interferón que lamivudina, el aumento severo de transaminasas durante el tratamiento y en el post tratamiento con el uso de lamivudina se ha asociado a la aparición de descompensación hepática. La combinación de interferón lamivudine reduce la aparición de mutantes YMDD resistentes a la lamivudine; esto también se asocia a carga viral baja.

La seroconversión inducida por el interferón pegylado es similar en los pacientes e positivos y e negativos además de que se logra mayores porcentajes de seroconversión en pacientes e positivos que con el uso de lamivudina, también el interferón pegylado induce la seroconversión a anti HBs que no se logra con el uso de lamivudina.

Lecturas recomendadas

- W. Grahan Cooksley. Treatment of hepatitis B with interferon and combination therapy. Clin Liver Dis 2004; 8, 353-70.
- Daryl Y, Membreno F. Antiviral therapy for treatment-naïve hepatitis B virus patients. Gastroenterology Clinics 2004; 33, 581-99.
- Gish R. Current treatment and future directions in the management of chronic hepatitis B viral infection. Clin Liver Dis 2005; 9: 541-565
- Ocama P, Opio C, Lee W. Hepatitis B virus infection: current status. Am J Med 2005;118: 1413.
- Peginterferon α -2a in chronic hepatitis B. Drugs 2005; 65: 809-825.
- Pegasys (peginterferón α -2a) Complete product information. En: <http://www.rocheusa.com/products/pegasys/>