

Efecto del Tratamiento Antiviral en la Cinética Viral del Virus de la Hepatitis C

Rossana Román Vargas*

Introducción

La hepatitis crónica por virus C, es un problema de salud pública, que puede evolucionar a cirrosis y/o carcinoma hepatocelular, en ausencia de tratamiento.

El nivel promedio de viremia en pacientes crónicamente infectados con el virus de la hepatitis C (VHC) es aproximadamente 3.5×10^6 copias/ml. De acuerdo a lo que señala la Organización Mundial de la Salud, 10^6 copias/ml, equivalen a 4×10^5 U/ml. (1) Estos niveles de viremia muestran leves fluctuaciones en pacientes crónicamente infectados no tratados

Este artículo, revisa el efecto del interferón durante el tratamiento, en la viremia del VHC, en los pacientes que respondieron a tratamiento.

Interferón Alfa

La cinética de la de la viremia en los pacientes que responden al tratamiento con interferón α (IFN α), se caracteriza por ser una caída bifásica. (2)

La primera fase, también llamada la fase rápida, es dosis dependiente y dura entre 24 a 48 horas, después de la aplicación de IFN. (figura 1)

La segunda fase, se inicia después de las 48 horas. Es una fase de declinación lenta de la viremia, y varía ampliamente entre pacientes. Algunos estudios sugieren que esta segunda fase es también dosis dependiente, pero principalmente depende de la respuesta del paciente más que de la dosis de IFN- α .

De acuerdo a la caída inicial de la viremia, los pacientes pueden ser clasificados como:

- No respondedores de la 1° o 2° fase
- Respondedores parciales planos: 1° fase sí, pero no responden a la 2° fase
- Respondedores Parciales lentos
- Respondedores Rápidos

La respuesta a la terapia con IFN α , está influenciada por el genotipo del VHC. Estudios clínicos controlados, han demostrado que los índices de respuesta al final del tratamiento y al final del seguimiento son 2 a 3 veces mayores en los pacientes infectados con genotipo 2 ó 3 que con genotipo 1. (3) Ambas fases, son dependientes del genotipo, y extensión de la caída de la viremia es mayor en los pacientes infectados con genotipo no-1.

Interferón Pegilado Alfa

El tiempo de vida media del interferon standard varía de 4 a 10 horas, con concentraciones pico séricas de 3 a 8 horas (3 a 8 hs post aplicación subcutánea). Veinticuatro horas post la administración de IFN standard, no se detectan niveles de IFN, o son mínimos. (4). En estos periodos de detección mínima o nula, puede aumentar los niveles de viremia.

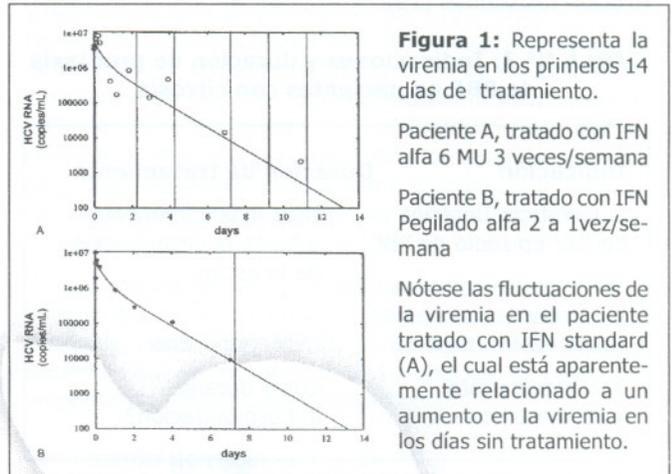


Figura 1: Representa la viremia en los primeros 14 días de tratamiento.

Paciente A, tratado con IFN alfa 6 MU 3 veces/semana

Paciente B, tratado con IFN Pegilado alfa 2 a 1 vez/semana

Nótese las fluctuaciones de la viremia en el paciente tratado con IFN standard (A), el cual está aparentemente relacionado a un aumento en la viremia en los días sin tratamiento.

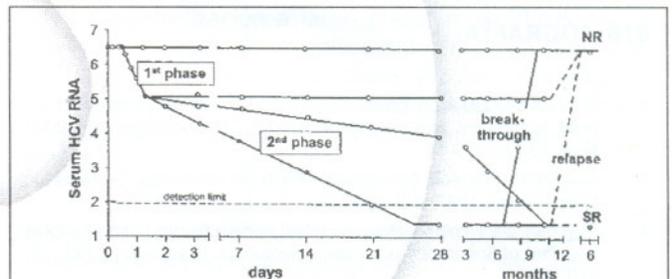


Figura 2: Modelo de la carga viral durante el tratamiento de la Hepatitis crónica C, durante el tratamiento antiviral.

Después de una fase de aproximadamente 8 a 9 horas, la carga viral puede o no declinar durante las primeras 24 - 48 horas (primera fase respondedor/ no respondedor). La caída de la carga viral durante la segunda fase es altamente variable (plana, lenta o rápida) y predictiva de una respuesta virológica al final del tratamiento y respuesta virológica sostenida.

Tabla 1. Dinámica del Virus de la Hepatitis C

Virus Libre	
Carga Viral Basal	$4 \times 10^9 - 6 \times 10^{11}$
Producción diaria (por persona)	$4 \times 10^{10} - 1 \times 10^{13}$
Recambio diario	97 - 99.9%
Células Infectadas	
Recambio diario	< 1 - 33%
Vida Media	1.7 - 70 días

El Polietilenglicol (PEG) es un polímero anfófilico con pesos moleculares variables, que pueden unirse químicamente a las proteínas. (5) La modificación de las proteínas con PEG, da como resultado una disminución del aclaramiento renal, aumenta el tiempo de vida media, y reduce la inmunogenicidad de un número de proteínas.

El Interferón Pegilado es sintetizado por conjugación química de una molécula de PEG de peso molecular de 40 KDa

* Jefe de la Unidad de Hígado del Departamento del Aparato Digestivo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

ó 12 KDa a interferón alfa 2a (peginterferon alfa 2a) o a interferón alfa 2b (peginterferon alfa 2b), respectivamente.

El tamaño de la molécula del PEG, favorece la liberación sostenida de IFN y reduce el aclaramiento, creando condiciones para que esta nueva molécula sea aplicada una vez/semana.

Las oscilaciones en la carga viral observada en los pacientes tratados con IFN standard, no han sido apreciadas en los pacientes tratados con peginterferon.

La declinación inicial de la carga viral, observada en la segunda fase, parece ser más rápida en el grupo de pacientes tratados con peginterferon alfa (en particular en pacientes infectados por genotipo 1).(6)

Ribavirina

La Ribavirina es un nucleósido análogo de purina, que entra rápidamente a las células eucarióticas y después de la fosforilación intracelular muestra actividad virostática de amplio espectro contra virus DNA o RNA.(7)

Muchos estudios han evaluado la monoterapia con Ribavirina en dosis diaria de 600 a 1200 mg. en el tratamiento de la hepatitis crónica C. A pesar que todos estos estudios mostraron disminución consistente en los niveles de transaminasas, no se observó respuesta virológica al final del tratamiento, más aún los niveles de transaminasas, se elevaron, cuando se suspendió la terapia.

El mecanismo antiviral de la ribavirina en pacientes con hepatitis crónica C no es conocido. La cuantificación de la viremia reveló una caída leve y constante de los niveles de viremia después de 3 a 6 meses de monoterapia con ribavirina.

Terapia Combinada: Interferón alfa más Ribavirina

La combinación de la terapia interferon-a más ribavirina, mejora considerablemente la respuesta virológica sostenida al final del tratamiento. Los análisis de la cinética viral en pacientes tratados con IFN-a y ribavirina han mostrado un efecto sinérgico antiviral de la ribavirina tanto en la declinación viral en la primera semana de tratamiento y en la respuesta sostenida de pacientes tratados con IFN alfa 3 MU tres veces por semana. Este efecto, no se observó cuando se administró IFN alfa 3 MU diariamente o 6 MU tres veces por semana, en pacientes con una respuesta virológica inicial dramática. Estos últimos datos fueron confirmados por Berg y colaboradores, que demostraron que no existía actividad antiviral sinérgica de ribavirina en pacientes tratados con 6 MU tres veces por semana, que lograron una respuesta virológica a las 12 semanas. Sin embargo la caída de la viremia se vio favorecida por la ribavirina en los pacientes con una segunda fase menos pronunciada, y que permanecían con carga viral positiva a la semana 12. Datos recientes sugieren que la primera fase de la declinación viral (día 1) y la segunda fase (día 2 a 21), son similares en pacientes con hepatitis crónica C, tratados con peginterferon alfa 2a con o sin ribavirina, y aquellos tratados con interferon standard tres veces por semana más ribavirina. Sin embargo una tercera fase después del día 28 de declinación viral se ha observado y esta tercera fase es significativamente más rápida en pacientes con peginterferon alfa 2a más ribavirina, comparado con aquellos tratados con peginterferon alfa- 2a como monoterapia.(8) Esta tercera fase representa un tratamiento que favorece la degradación de las células infectadas que es más pronunciado en pacientes tratados con ribavirina, sugiriendo que la terapia combinada puede llevar a una mejor restauración de la respuesta inmune del paciente.

Implicaciones Terapéuticas

La eficacia del interferon alfa en bloquear la producción y liberación de viriones es dosis dependiente, variando de 70% con 3 MU a 96% con 10 - 15 MU de interferon alfa. El interferon pegilado alfa 2a a dosis de 180 mg / semana equi-

vales a 6 MU de interferon standard tres veces/ semana. (6)

Como se mencionó anteriormente los pacientes tratados con interferon alfa, tres veces por semana, muestran un aumento intermitente de la carga viral, a diferencia de los tratados con interferon pegilado.

De acuerdo a lo evaluado en la cinética viral, la primera fase que es dosis dependiente, requeriría de dosis inicial más agresivas, utilizando aplicaciones diarias de interferon o interferones pegilados.

Siguiendo un análisis de regresión lineal, el intervalo de predictividad de negativización de la carga viral en pacientes infectados con genotipo 1 es menor de 12 semanas (9), lo que explica, la respuesta viral temprana, a la semana 12 de tratamiento.

Los índices más altos de respuesta se alcanzan con la terapia combinada de peginterferon más ribavirina. Se requieren de estudios clínicos para investigar si las terapias de inducción con altas dosis de interferon pegilado, podrían aumentar los índices de respuesta virológica sostenida, en particular en pacientes infectados con genotipo 1.

La caída inicial de la viremia es más importante en predecir la respuesta al tratamiento con interferón, cuando se compara con los niveles iniciales de viremia o el genotipo.

La recaída virológica ocurre cuando quedan algunas células infectadas, que no pueden ser controladas por el sistema inmune. Asumiendo que la erradicación viral completa pudiera alcanzarse en pacientes con infección crónica por el VHC, el éxito de la terapia antiviral dependerá de la eficacia de la droga, de la vida media de las células infectadas, y de los procesos curativos no citopáticos dependiente de citoquinas. Para mejorar los índices de respuesta sostenida al tratamiento, se postula que para aquellos pacientes no respondedores iniciales, se podría prolongar el periodo de tratamiento.(10)

La identificación temprana de los no respondedores permitirá intensificar el tratamiento en estos pacientes, utilizando dosis mayores de (peg)interferon o en el futuro, el uso de drogas inmunomoduladoras (citoquinas, histamina, vacunas terapéuticas) o drogas antivirales tales como ribozimas e inhibidores enzimáticos (ej: proteasa, helicasa e inhibidores dependientes del RNA y de la RNA polimerasa).

BIBLIOGRAFÍA

1. Zeusen S. The Kinetics of Hepatitis C Virus Infection. *Clinics in Liver Disease* 2001;5: 324 - 336
2. Yashui K, Okanoué T. et al. Dinámicas of hepatitis C viremia following interferon alfa administration. *J Infect Dis* 1998;3:75-8
3. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al for the Hepatitis Inter-ventional Therapy Group (HIT): Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 339:1485-1492, 1998
4. Barouki FM, Witter FR et al. Time course of interferon levels, antiviral state. *J. Interferon Res* 1987;7:29-39
5. Nucci ML, Shorr R, Abucowsky A. The therapeutic value of polyethylene glycol-modified proteins. *Adv Drug Delivery Rev* 1991; 6: 133-51
6. Zeuzem S, Herrmann E, Lee J-H et al. Viral Kinetics in patients with chronic hepatitis C treated with standard or peginterferon-alfa 2a. *Gastroenterology* 2001; 120: 1438-47
7. Gilbert BE and Knight V. Biochemistry and clinical applications of ribavirin. *Antimicrob Agents Chemoter* 1986; 30: 201-5
8. Lee J-H, von Wagner M, Roth WK, Teuber G et al. effect of ribavirin on virus load and quasispecies distribution in patients infected with hepatitis C virus. *J Hepatol* 1998; 29:29-35
9. Stalgis C, McHutchison J, Bekkering F, et al: Prediction of early viral clearance with daily IFN+RIB using a mathematical model. *Hepatology* 28:398A, 1998
10. Neumann AU, Dahari H, Conrad A, et al: Early prediction and mechanism of the ribavirin/IFN-á dual therapy effect on chronic hepatitis C virus (HCV). *Hepatology* 30:309A, 1999 .