

Tratamiento de mantenimiento

X. Forn

Servicio de Hepatología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

El tratamiento estándar de la hepatitis crónica C es actualmente el interferón pegilado alfa en combinación con ribavirina. La eficacia del tratamiento (respuesta virológica sostenida) está en alrededor del 50% y, por lo tanto, existe una proporción significativa de pacientes en los que no es posible erradicar la infección. Lamentablemente, la eficacia del tratamiento es inferior en pacientes con un riesgo superior de progresión de la enfermedad, como aquellos con fibrosis avanzada o cirrosis. Es justamente en este grupo de pacientes en los que tras el fracaso del tratamiento estándar es frecuente preguntarse si existen otras alternativas terapéuticas. El concepto de terapia de mantenimiento se basa en la posibilidad de prolongar el tratamiento con interferón en aquellos individuos que no han alcanzado una respuesta virológica, con el objetivo de prevenir la progresión de la enfermedad (en particular de la fibrosis hepática).

Ya en 1999 Shiffman et al¹ realizaron un estudio controlado para evaluar si, en aquellos pacientes que no habían respondido a tratamiento estándar, la administración de interferón de forma prolongada era capaz de evitar la progresión histológica de la enfermedad. En este estudio se incluyeron 53 pacientes, que se aleatorizaron para recibir interferón alfa-2b 3 MU 3 veces por semana durante 2 años, o no tratamiento. Se procedió a repetir una biopsia hepática al año y a los dos años en ambos grupos. Los resultados mostraron claramente que el tratamiento de mantenimiento se asoció a una mejoría tanto en parámetros de necroinflamación como de fibrosis en comparación con el grupo control. Al parar el tratamiento de mantenimiento se constató un empeoramiento de los cambios necroinflamatorios, e incluso progresión de la fibrosis en una tercera parte de los pacientes. Lógicamente se trata de un estudio con pocos pacientes, pero que sirvió de base para el diseño de estudios prospectivos como el HALT-C (ver abajo).

Los datos existentes en la actualidad que sugieren o apoyan el beneficio del tratamiento de mantenimiento con interferón se pueden dividir en varios apartados.

Correspondencia: Dr. X. Forn.
Servicio de Hepatología. Hospital Clínic (IDIBAPS).
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: xforn@clinic.ub.es

RESPUESTA BIOQUÍMICA (DESCENSO O NORMALIZACIÓN DE TRANSAMINASAS) EN PACIENTES SIN RESPUESTA VIROLÓGICA

Es bien conocido que la inflamación y el daño hepático activan las células estrelladas para la producción de colágeno. Por lo tanto, parece lógico pensar que la disminución de los parámetros de necroinflamación de forma persistente podría reducir la velocidad de progresión de la fibrosis hepática. Existen diversidad de estudios que han demostrado que en una proporción significativa de pacientes en los que no se produce una negativización del ARN del virus de la hepatitis C (VHC) sí se observa una reducción muy importante en la cifra de transaminasas.

En un estudio publicado hace casi 10 años, Shiffman et al² analizaron la relación existente entre las respuestas bioquímica, virológica e histológicas en pacientes con hepatitis crónica C en tratamiento con interferón. En el 50% de los pacientes que recibían tratamiento se producía una normalización de la cifra de transaminasas (respuesta bioquímica) y, en estos pacientes, el índice histológico de Knodell se redujo de forma significativa debido a una mejoría en los parámetros necroinflamatorios. Curiosamente, también se produjo una mejoría histológica (aunque menos importante) en pacientes que no obtuvieron una respuesta bioquímica. En todos los pacientes, independientemente de la respuesta bioquímica, la mejoría de la inflamación se relacionaba con la reducción en la viremia.

EFFECTO DEL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN SOBRE LOS CAMBIOS NECROINFLAMATORIOS Y LA FIBROSIS HEPÁTICA

Desde hace ya algunos años se ha estudiado de forma intensa el papel del tratamiento antiviral en la prevención de la progresión de la enfermedad. Uno de los estudios más relevantes en este campo es el publicado por Poynard et al³, quienes analizaron las biopsias hepáticas obtenidas antes y después del tratamiento de 3.010 pacientes *naïve* que habían sido incluidos en 4 estudios aleatorizados, cada uno de los cuales tenía 3 o 4 ramas de tratamiento con interferón (estándar o pegilado) en monoterapia o en combinación con ribavirina. Dada la ausencia de un grupo control no tratado,

se utilizó como grupo control a aquellos pacientes que habían recibido tratamiento en monoterapia con interferón alfa-2b durante 24 semanas. Se observó una mejoría en los parámetros necroinflamatorios entre el 39% (individuos tratados con interferón durante 24 semanas) y el 73% (individuos tratados con interferón pegilado y ribavirina optimizada por peso) de los pacientes. El empeoramiento de la fibrosis hepática fue significativamente superior en el grupo control tratado con interferón durante 24 semanas (23%) comparado con el grupo tratado con interferón pegilado y ribavirina (8%). En este estudio los autores observaron una reversión de la cirrosis en 75 (49%) de 153 pacientes con estadio F4 en el momento de iniciar el tratamiento. La mejoría en la fibrosis estaba relacionada de forma independiente con la respuesta virológica y lógicamente fue superior en respondedores sostenidos. El problema potencial de este estudio es que el análisis se realizó en base a la tasa anual de progresión de la fibrosis antes y después del tratamiento antiviral. La estimación inadecuada de la duración de la infección y la no linealidad en la progresión de la fibrosis hacen que las conclusiones del estudio puedan ser inexactas.

En un estudio similar se analizó el efecto del tratamiento con interferón pegilado sobre la progresión de la fibrosis mediante un metaanálisis de datos de pacientes individuales con biopsia hepática antes y después del tratamiento⁴. En este estudio se incluyeron más de 1.000 pacientes que habían recibido tratamiento con interferón estándar o interferón pegilado alfa-2a en diferentes dosis. El estudio concluye que en pacientes que presentan una respuesta virológica sostenida (y en menor medida en pacientes con respuesta y recidiva posterior) se produce una reducción significativa en la fibrosis hepática. A diferencia del anterior estudio, dicho efecto no se observó en pacientes no respondedores al tratamiento. En cuanto a pacientes cirróticos, la reducción del estadio de fibrosis se produjo en una proporción inferior (34%) al anterior estudio y en ningún caso se observó una regresión total de la cirrosis. De los datos mencionados más arriba se desprende que: 1) la eficacia del tratamiento con interferón y ribavirina en la mejoría histológica (inflamación y fibrosis hepática) es indiscutible en pacientes que alcanzan una respuesta virológica sostenida, y 2) la mejoría histológica es evidente (aunque menor) en pacientes que presentan una respuesta virológica con recidiva al parar el tratamiento. En este último grupo, los estudios efectuados hasta el momento evalúan los cambios histológicos 6 meses tras la interrupción del tratamiento y, por lo tanto, desconocemos el impacto real de dicha mejoría en la historia natural de la enfermedad. Finalmente, los datos sobre la mejoría en la actividad inflamatoria y particularmente en la fibrosis hepática en pacientes no respondedores son más controvertidos.

EFFECTO DEL TRATAMIENTO SOBRE LA INCIDENCIA DE CARCINOMA HEPATOCELULAR

Las acciones del interferón alfa son múltiples y entre ellas su acción antiviral está bien caracterizada. Las propiedades antivirales del interferón alfa y beta dependen, al me-

nos en parte, de la integridad de la cadena JAK-STAT. Otra de las respuestas mejor caracterizada del interferón es la antiproliferativa, motivo por el que también se utiliza como tratamiento antineoplásico.

Aquellos pacientes con cirrosis tienen un riesgo superior que la población general de desarrollar carcinoma hepatocelular (CHC). Los beneficios potenciales del tratamiento con interferón en la prevención del desarrollo de CHC pueden derivar de: 1) prevención del desarrollo de cirrosis en pacientes con hepatitis crónica, probablemente efecto más evidente en aquellos que alcanzan respuesta virológica sostenida; 2) efecto directo antiproliferativo del interferón, y 3) supresión de la replicación viral que evita el efecto carcinógeno de algunas proteínas virales que acumuladas en los hepatocitos pueden provocar crecimiento y transformación maligna de los mismos.

La influencia del tratamiento con interferón en el desarrollo de CHC se ha analizado a partir de estudios mayoritariamente retrospectivos, aunque hay algunos análisis prospectivos. Nishiguchi et al publicaron los resultados de un estudio prospectivo en 1995 que fue actualizado en 2001^{5,6}. Randomizaron a 90 pacientes con cirrosis por VHC a recibir tratamiento con interferón linfoblastoide o no tratamiento durante 6 meses. Algunos no respondedores fueron retratados pero no los controles. Tras un seguimiento medio de unos 8 años, se desarrolló CHC en 33 (73%) de los pacientes controles mientras que en el grupo tratado esta cifra fue de 12 (27%). El estudio es controvertido por varias razones. La primera y más evidente es la elevada incidencia de CHC en el grupo control, lo cual hace difícil extraer conclusiones firmes. El segundo problema es la muy baja tasa de respuesta virológica, que tampoco se correlacionaba con un descenso en la incidencia de CHC.

Existen dos estudios controlados que incluyeron un número pequeño de pacientes y que fueron realizados en Francia e Italia. En ambos estudios no se pudieron demostrar diferencias en la incidencia de CHC entre pacientes tratados y no tratados^{7,8}.

Quizás donde existen más datos es en estudios retrospectivos; prácticamente todos ellos provienen de Japón. La mayoría de estos estudios muestran una incidencia inferior de CHC en pacientes tratados que en no tratados. Lógicamente, la validez de los datos depende de un buen apareamiento de los grupos tratados y control por edad, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad. Se han realizado 3 metaanálisis y una revisión sistemática que incluyen un número significativo de estos estudios⁷⁻¹². La mayoría de estos análisis muestran que aquellos pacientes que obtuvieron una respuesta virológica sostenida tenían una menor incidencia de carcinoma hepatocelular durante el seguimiento en comparación con no respondedores o pacientes no tratados. A pesar de ello, las evidencias no son consideradas suficientes para recomendar el tratamiento con interferón con el objetivo de prevenir el desarrollo de CHC. Posiblemente, ello se debe a la prevención necesaria derivada de resultados de estudios retrospectivos, pues hay que tener en cuenta los siguientes problemas: 1) la heterogeneidad en las incidencias de CHC en los diferentes estudios; 2) el hecho de que los grupos controles incluyen pacientes no

tratados, lo cual puede indicar una peor función hepática y un mayor riesgo de sufrir complicaciones como causa de la no indicación de tratamiento; 3) la ausencia de control para variables de confusión, y 4) variabilidad en los tiempos de seguimiento y en las pautas de tratamiento.

Un aspecto todavía más controvertido es el potencial efecto del tratamiento con interferón para la prevención del CHC en pacientes con hepatitis crónica C, pero sin cirrosis subyacente. Lógicamente, la muy baja incidencia de CHC en pacientes sin cirrosis y los tiempos de seguimiento necesarios para el desarrollo de cirrosis y CHC en pacientes con hepatitis crónica hacen que no existan estudios prospectivos diseñados con este objetivo. Sin embargo, sí hay datos que provienen de estudios retrospectivos efectuados en Japón. Yoshida et al¹³ analizaron la evolución a largo plazo de 2.890 pacientes con hepatitis crónica C, de los cuales 490 no fueron nunca tratados. La incidencia de CHC fue significativamente inferior en pacientes tratados (1,1% por año) comparado con pacientes no tratados (3,3% por año) tras un seguimiento de unos 4 años. Como era de esperar, la máxima reducción en la incidencia se produjo en pacientes que obtuvieron respuesta virológica sostenida y tenían una fibrosis avanzada (F2-F3) en el momento de la indicación del tratamiento. No se observó beneficio tras 10 años de seguimiento en pacientes con grados leves de fibrosis (F0-F1), debido a la escasa incidencia de CHC en este subgrupo. En un segundo estudio retrospectivo también proveniente de Japón, que incluyó más de 1.000 pacientes¹⁴, se constató, tras un seguimiento medio de 3 años, que únicamente 3 (1%) de 316 pacientes que habían obtenido una respuesta virológica sostenida desarrollaron CHC, frente a 41 (7%) de 468 que no alcanzaron respuesta ($p < 0,01$). En un análisis pormenorizado se observó que la reducción en la incidencia de CHC fue únicamente significativa en individuos con F2 (y no en aquéllos con F0-F1).

En otro estudio retrospectivo publicado por Imai et al¹⁵ compararon la evolución de 419 pacientes tratados con interferón alfa durante 1992 y 1993 con la de 144 pacientes no tratados y seguidos antes de que el interferón se utilizara como tratamiento para la hepatitis C. Tras un seguimiento

de casi 4 años, la incidencia acumulada de CHC fue de 6,6% en el grupo tratado y de 12,2% en el control ($p = 0,04$). El análisis de subgrupos mostró que la incidencia anual variaba desde 0,9% en pacientes con respuesta virológica sostenida, 6,1% en pacientes con recidiva y 12,8% en no respondedores (similar al grupo no tratado). Los datos sugieren que el beneficio principal ocurre en respondedores.

ESTUDIOS PROSPECTIVOS DISEÑADOS PARA EVALUAR EL EFECTO DEL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO SOBRE LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

Existen actualmente tres grandes estudios diseñados para evaluar el efecto de la terapia de mantenimiento. El estudio HALT-C (Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment against Cirrosis trial) es un estudio multicéntrico randomizado para determinar si la administración de interferón pegilado alfa-2a puede prevenir la progresión de la enfermedad en pacientes no respondedores con fibrosis avanzada¹⁶. Los pacientes seleccionados para este estudio son no respondedores a interferón alfa (con o sin ribavirina) a los que se administra interferón pegilado alfa-2a y ribavirina durante 20 semanas; a los pacientes que no obtengan una respuesta virológica en este momento se les aleatorizará para seguimiento o para tratamiento de mantenimiento. Un estudio de diseño similar es el llamado EPIC-3¹⁷. En este estudio se incluyen pacientes no respondedores a tratamiento previo y con fibrosis avanzada (F2 o superior). Los pacientes reciben tratamiento con interferón pegilado alfa-2b y ribavirina; aquellos con ARN-VHC detectable a la semana 12 se aleatorizan para recibir interferón pegilado alfa-2b a dosis bajas durante 3 años, o no tratamiento. El objetivo de ambos estudios es no sólo la evaluación de la progresión histológica de la enfermedad, sino también la evolución clínica (aparición de descompensación clínica, carcinoma hepatocelular). Es muy probable que en el próximo año dispongamos ya de resultados de estos estudios.

Finalmente, existe un estudio de diseño algo diferente del que ya se tienen resultados preliminares. Se trata del estudio COPILOT, cuyo diseño queda resumido en la figura 1¹⁸. En

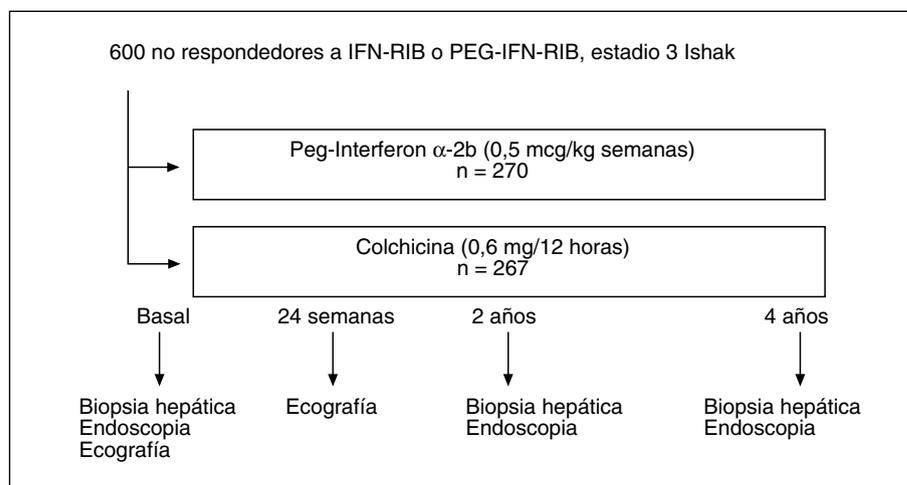


Fig. 1. Diseño del estudio COPILOT: tratamiento de mantenimiento con peginterferón alfa-2b en pacientes no respondedores con fibrosis avanzada. PEG-IFN: interferón pegilado; RIB: ribavirina.

TABLA 1. Eventos ocurridos durante los dos primeros años del estudio COPILOT

	Colchicina (n = 267)	Peginterferón (n = 270)
Muerte	1	3
Trasplante	2	0
Hemorragia por varices	11	1
Empeoramiento Child-Pugh (> 2 puntos)	20	13
Carcinoma hepatocelular	8	9

TABLA 2. Incidencia agrupada de eventos durante los dos primeros años del estudio COPILOT en pacientes con hipertensión portal de base

	Colchicina (n = 126)	Peginterferón (n = 111)
Eventos	34 (27%)	14 ^a (11%)
Incidencia (año)	13,5%	5,5% ^b

^aP = 0,004; ^bla probabilidad acumulada de permanecer libre de eventos fue superior en el brazo de pacientes en tratamiento con peginterferón (Log rank test p < 0,001).

este estudio se evaluó la eficacia del tratamiento de mantenimiento con interferón pegilado alfa-2b en pacientes no respondedores a tratamiento previo y fibrosis avanzada. La progresión de la enfermedad se definió en este estudio como: 1) el deterioro de la función hepática en más de 2 puntos del *score* de Child-Pugh; 2) presencia de descompensación clínica, y 3) desarrollo de carcinoma hepatocelular. Tras dos años de seguimiento, los resultados (tablas 1 y 2) muestran claramente un beneficio del tratamiento de mantenimiento, con una reducción significativa en el número de eventos, especialmente en aquellos que indican la existencia de hipertensión portal.

CONCLUSIONES

En el momento actual, existen indicios que apuntan a un beneficio claro del tratamiento de mantenimiento con interferón en pacientes no respondedores al tratamiento estándar y con fibrosis hepática avanzada. Parece lógico pensar que este beneficio se obtiene mediante una reducción persistente de los cambios de necrosis e inflamación inducidos por el VHC. También parece probado que esta mejoría es especialmente importante en pacientes en los que, a pesar de la persistencia del ARN-VHC, se produce una reducción significativa de la cifra de transaminasas. Aunque la evidencia científica no es completa, es muy posible que en pocos años dispongamos de suficientes estudios para poder indicar (o no) el tratamiento de mantenimiento en determinados pacientes con hepatitis crónica C. Con los datos de que disponemos a día de hoy, en algunos países (como Francia) se pueden indicar tratamientos de mantenimiento con interferón pegilado en monoterapia en pacientes no respondedores al tratamiento estándar¹⁹.

BIBLIOGRAFÍA

- Shiffman ML, Hofmann CM, Contos MJ, Luketic VA, Sanyal AJ, Sterling RK, et al. A randomized, controlled trial of maintenance interferon therapy for patients with chronic hepatitis C virus and persistent viremia. *Gastroenterology*. 1999;117:1164-72.
- Shiffman ML, Hofmann CM, Thompson EB, Ferreira-González A, Contos MJ, Koshy A, et al. Relationship between biochemical, virological, and histological response during interferon treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1997;26:780-5.
- Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002;122:1303-13.
- Camma C, Di Bona D, Schepis F, Heathcote EJ, Zeuzem S, Pockros PJ, et al. Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Hepatology*. 2004;39:333-42.
- Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, Morimoto H, Takeda T, Nakajima S, et al. Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet*. 1995;346:1051-5.
- Nishiguchi S, Shiomi S, Nakatani S, Takeda T, Fukuda K, Tamori A, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrhosis. *Lancet*. 2001;357:196-7.
- Bernardinello E, Cavalletto L, Chemello L, Mezzocolli I, Donada C, Benvegno L, et al. Long-term clinical outcome after beta-interferon therapy in cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *TVVH Study Group. Hepatogastroenterology*. 1999;46:3216-22.
- Valla DC, Chevallier M, Marcellin P, Payen JL, Trepo C, Fonck M, et al. Treatment of hepatitis C virus-related cirrhosis: a randomized, controlled trial of interferon alfa-2b versus no treatment. *Hepatology*. 1999;29:1870-5.
- Baffis V, Shrier I, Sherker AH, Szilagyi A. Use of interferon for prevention of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with hepatitis B or hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med*. 1999;131:696-701.
- Camma C, Giunta M, Andreone P, Craxi A. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *J Hepatol*. 2001;34:593-602.
- Chou R, Clark EC, Helfand M. Screening for hepatitis C virus infection: a review of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2004;140:465-79.
- Papatheodoridis GV, Papadimitropoulos VC, Hadziyannis SJ. Effect of interferon therapy on the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:689-98.
- Yoshida H, Tateishi R, Arakawa Y, Sata M, Fujiyama S, Nishiguchi S, et al. Benefit of interferon therapy in hepatocellular carcinoma prevention for individual patients with chronic hepatitis C. *Gut*. 2004;53:425-30.
- Okanoue T, Itoh Y, Minami M, Sakamoto S, Yasui K, Sakamoto M, et al. Interferon therapy lowers the rate of progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in an advanced stage: a retrospective study in 1148 patients. *Viral Hepatitis Therapy Study Group. J Hepatol*. 1999; 30:653-9.
- Imai Y, Kawata S, Tamura S, Yabuuchi I, Noda S, Inada M, et al. Relation of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Osaka Hepatocellular Carcinoma Prevention Study Group. Ann Intern Med*. 1998;129: 94-9.
- Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology*. 2004;126:1015-23.
- Poynard T, Schiff E, Terg R, et al. High early viral response (EVR) with PEG-Intron/rebetol (PR) weight based dosing (WBD) in previous interferon/ribavirin HCV treatment failures; early results of the EPIC3 trial [resumen]. *Hepatology*. 2004; 40:238A-9A.
- Afdhal N, Freilish B, Levine R. Colchicine versus PEG-Intron long term (COPILOT) trial: interim analysis of clinical outcomes at year 2 [resumen]. *Hepatology*. 2004;40:239A.
- Dhumeaux D, Marcellin P, Lerebours E. Treatment of hepatitis C. The 2002 French consensus. *Gut*. 2003;52:1784-7.