

Tratamiento “corto” en los pacientes con hepatitis C crónica infectados por genotipos 2 o 3

ALFREDO LÓPEZ MORANTE

Sección de Aparato Digestivo. Hospital General Yagüe. Burgos. España.

Von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rase-nack J, Heintges T, et al. Peginterferon- α -2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2005;129:522-7.

Resumen

En este estudio, 153 pacientes con hepatitis C crónica fueron tratados con interferón pegilado- α -2a (180 μ g/semana) más ribavirina 800-1.200 mg/día. Los pacientes que presentaron una respuesta virológica rápida (RVR), definida por un ácido ribonucleico (ARN)-virus de la hepatitis C (VHC) < 600 U/ml en la semana 4, fueron distribuidos en 2 grupos para ser tratados durante un período de 16 semanas (n = 71) o de 24 semanas (n = 71). Los pacientes que no lograron una respuesta RVR fueron tratados durante 24 semanas. La tasa de respuesta virológica sostenida (RVS), en los pacientes con RVR tratados durante 16

y 24 semanas, fue del 82 y 80%. Los enfermos sin RVR tratados durante 24 semanas, obtuvieron una RVS baja del 36%.

Los enfermos con genotipo 3 y carga viral baja pretratamiento (\leq 800.000 U/ml) alcanzaron una RVS significativamente superior que los que tenían una carga alta (85 frente a 59%, respectivamente; p = 0,003). La RVS en los pacientes con genotipo 2 fue similar independientemente de que la carga viral pretratamiento fuera alta o baja (93 frente a 100%). En el estudio multivariante, la infección por el genotipo 2 y la carga viral baja (\leq 800.000 U/ml) se mostraron como factores independientes asociados a RVS.

Los autores concluyen que para los pacientes infectados por el genotipo 2 (independientemente de la carga viral pretratamiento) y los infectados por el genotipo 3 con carga viral basal baja, que alcanzan una RVR en la semana 4, un tratamiento de 16 semanas de duración puede ser suficiente para lograr la RVS. Los enfermos infectados por el genotipo 3 con carga viral basal alta (> 800.000 U/ml) requieren estudios que evalúen tratamientos más prolongados.

Puntos clave

- En la actualidad el tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica por virus de la hepatitis C (VHC) con genotipos 2 o 3 debe realizarse con la pauta estándar de interferón pegilado y ribavirina durante un período de 24 semanas.
- Los pacientes con genotipo 2 muestran una mejor respuesta terapéutica que los infectados por el genotipo 3.
- Hay un grupo de pacientes con carga viral baja pretratamiento y negativización del ARN-VHC en la semana 4, en los que probablemente pueda acortarse el tiempo de tratamiento.
- Deben efectuarse estudios utilizando períodos más largos de tratamiento en los enfermos con genotipos 2 o 3 que no negativizan el ARN-VHC en la semana 4 de tratamiento.



Comentario

En los últimos 10 años se han producido importantes avances en el tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica por virus C. El estudio de Hadziyannis et al¹, publicado en el año 2004, demostró que en los enfermos infectados por los genotipos 2 y 3 la duración óptima del tratamiento es de 24 semanas, utilizando interferón pegilado y una dosis fija de ribavirina de 800 mg/día, y se conseguían con esta pauta terapéutica tasas de RVS del 75-80%.

Se han efectuado 4 estudios²⁻⁵ con el objetivo de investigar si en estos pacientes períodos más cortos de tratamiento obtienen resultados similares, permitiendo así disminuir los efectos secundarios y abaratar los costes terapéuticos.

Tres de estos estudios (entre los que se encuentra el de Von Wagner et al²) basan su estrategia en identificar a los pacientes con una RVR (ARN-VHC < 50-600 U/ml en la semana 4), analizándose en ellos los resultados de pautas terapéuticas cortas de 12 a 16 semanas²⁻⁴. En estos trabajos se encuentra que los pacientes con RVR presentan porcentajes de RVS similares entre los grupos tratados durante períodos cortos (90-85%) y períodos estándar de 24 semanas (80-91%). El estudio de Von Wagner et al² es el que utiliza la técnica menos sensible (< 600 U/ml) para evaluar la RVR, lo que puede suponer una limitación al valorar los resultados en estos pacientes. Los autores concluyen que los respondedores rápidos con genotipo 2 y aquellos con genotipo 3 y carga viral baja pueden beneficiarse de una reducción en la duración del tratamiento (12-16 semanas) sin afectarse la eficacia del mismo.

En el otro estudio (ACCELERATE)⁵, publicado como *abstract*, un amplio grupo de pacientes (n = 1291) son aleatorizados por intención de tratamiento a un período corto de 16 semanas o estándar de 24 semanas, sin tener en cuenta la existencia de RVR. Los resultados muestran que, globalmente, en

el grupo tratado durante 16 semanas la RVS es significativamente más baja que en el tratado 24 semanas (62 frente a 70%; p < 0,0004). Al analizar los resultados en los pacientes respondedores rápidos (ARN-VHC < 50 U/ml en la semana 4), se observó una elevada tasa de RVS, dándose también diferencias significativas entre el grupo de 16 semanas y el de 24 semanas (82 frente a 90%; p = 0,0007). La conclusión de los autores es que la duración estándar de 24 semanas es más eficaz que la de 16 semanas para el tratamiento de los pacientes con genotipo 2 y 3.

En el trabajo que aquí se presenta², se valoró la posible influencia del genotipo en la respuesta al tratamiento y se encontró que sólo la infección por el genotipo 2 se muestra como un factor independiente de RVS. Resultados similares se obtienen en los otros estudios e indican que, en general, los pacientes con genotipo 2 tienen una respuesta más favorable al tratamiento antiviral respecto a los infectados por el genotipo 3.

En el estudio de Von Wagner et al² se analizó el impacto de la viremia pretratamiento en la RVS. Cuando los pacientes con RVR fueron subdivididos de acuerdo con la carga viral en alta (> 800.000 U/ml) y baja (≤ 800.000 U/ml), se encontró que los pacientes con genotipo 2 mostraban unas tasas de RVS cercanas al 100%, con independencia de las cifras de viremia. Por el contrario, en los pacientes con genotipo 3 se encontraron diferencias significativas en la RVS entre los que tenían una carga viral alta o baja (85 frente a 59%; p = 0,003), y se observaron tanto en el brazo de 16 como en el de 24 semanas. Dalgard³, en su estudio, también encontraron que los pacientes con genotipo 3 y carga viral alta (> 600.000 U/ml) tienen una peor tasa de RVS que la de los enfermos con genotipo 3 y carga baja (79 frente a 98%; p = 0,019). En el estudio ACCELERATE se encontró que, globalmente, los pacientes con genotipo 2 o 3 y



viremia alta (> 400.000 U/ml) presentan una RVS menor que los que tienen una viremia baja (≤ 400.000 U/ml), llegando a alcanzar una diferencia del 16% entre los grupos de 16 y 24 semanas. En función de estos resultados, se debe concluir que los tratamientos cortos pueden ser insuficientes en los enfermos con carga viral alta, fundamentalmente en los infectados con genotipo 3, aunque debería definirse claramente cuál es el valor de corte de esta carga, pues en los trabajos analizados las cifras varían ampliamente entre 8 y 4×10^5 U/ml.

Una posible limitación para la utilización de períodos cortos de tratamiento en los pacientes infectados por VHC con genotipos 2 o 3 es la elevada tasa de recidivas. En el estudio de Von Wagner et al², un 12% de los pacientes tratados durante 16 semanas recidivó, frente a un 5% entre los tratados durante 24 semanas. Este fenómeno se observa también en los otros trabajos, donde el porcentaje de recidivas entre los pacientes tratados en períodos cortos es superior (29-10%) a los tratados durante un período estándar de 24 semanas (16-3,6%).

Entre los pacientes sin RVR en la semana 4, tratados durante 24 semanas, las tasas de RVS fueron bajas en todos los estudios (36-64%) y deberían realizarse ensayos dirigidos a mejorar estos resultados, utilizando períodos más largos de tratamiento.

Como conclusión, se puede afirmar que con la base que proporcionan los datos de los que se dispone en la actualidad, en los enfermos infectados con los genotipos 2 o 3 no se puede recomen-

dar un acortamiento en la pauta estándar de 24 semanas de tratamiento. Sin embargo, resultados de futuros estudios posiblemente permitan separar las pautas terapéuticas entre los genotipos 2 y 3, y realizar tratamientos individualizados de duración más corta o más larga, basados en la determinación de la carga viral pretratamiento y la valoración de la RVR en la semana 4.

Bibliografía



1. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004;140:346-55.
2. Von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, et al. Peginterferon- α -2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2005;129:522-7.
3. Dalgard O, Bjoro K, Hellum KB, Bjorn M, Ritland S, Skaug K, et al. Treatment with pegylated interferon and ribavirin in HCV infection with genotype 2 or 3 for 14 weeks: a pilot study. *Hepatology.* 2004;40:1260-5.
4. Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Pèrsico M, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med.* 2005;352:2609-17.
5. Schiffman ML, Pappas S, Nyberg S, Greenbloom A, Gibas B, Bacon J, et al. Peginterferon alfa-2a (PEGASYS) plus ribavirin (COPEGUS) for 16 or 24 weeks in patients with HCV genotype 2 or 3: final results of the ACCELERATE trial. *J Hepatol.* 2006;44 (Suppl 2):S271.