

Pacientes *naïve* con genotipo 1

J.M. Sánchez Tapias

Servicio de Hepatología. Hospital Clínic. IDIBAPS. Barcelona. España.

INTRODUCCIÓN

Atendiendo a las variaciones de la secuencia de los nucleótidos que constituye su genoma, se han identificado 6 genotipos (numerados de 1 a 6) y más de 50 subtipos (que se designan con las letras minúsculas del alfabeto) del virus de la hepatitis C (VHC). El genotipo y el subtipo son características intrínsecas del genoma viral y, a diferencia de la cuasiespecies, no varían a lo largo de la evolución de la infección.

La prevalencia de los distintos genotipos del VHC varía en relación con el área geográfica y al modo de transmisión de la infección. En nuestro medio, el genotipo 1 es responsable de alrededor del 60%-70% de las infecciones crónicas por VHC, seguido por el genotipo 3 (20%-30%) y, a más distancia, por los genotipos 2 y 4 (5%-10%).

El curso clínico de la hepatitis C, incluyendo la aparición de complicaciones graves, es independiente del genotipo del virus que, por el contrario, ha sido identificado como el factor con mayor peso entre los que determinan la respuesta al tratamiento. A lo largo de la última década numerosos estudios han puesto de manifiesto con toda claridad que la tasa de respuesta al tratamiento es menor en los pacientes infectados por genotipo 1 que en los infectados por otros genotipos y que la máxima tasa de respuesta se observa en los pacientes infectados por genotipo 2, seguidos por el genotipo 3 y, a más distancia, por el genotipo 4. Las razones determinantes de estos hechos no son bien conocidas y tampoco hay evidencias de que el subtipo influya significativamente en la respuesta al tratamiento.

ASPECTOS GENERALES DEL TRATAMIENTO

Desde hace años está perfectamente establecido que el tratamiento combinado con interferón y ribavirina es muy superior a la monoterapia con interferón^{1,2}. Los resultados

de los dos grandes estudios de registro más recientes^{3,4} han permitido establecer que el tratamiento de los pacientes con el genotipo 1 del VHC hepatitis C debe basarse en la administración de interferón pegilado y ribavirina, puesto que la tasa de respuesta virológica sostenida que se consigue con este tratamiento es significativamente superior a la que se puede obtener con el tratamiento combinado con interferón no pegilado α-2b y ribavirina o con la monoterapia con interferón pegilado α-2a (tabla 1). No se ha realizado ningún estudio para comparar directamente entre sí los interferones pegilados α-2a y α-2b, por lo que no se dispone de evidencias científicas que permitan asignar una mayor eficacia terapéutica a uno u otro. Es importante recordar que la tasa de respuesta de los pacientes infectados con genotipo 1 al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina es superior si dicho tratamiento se administra durante 48 semanas en comparación con la que se obtiene con el mismo tratamiento administrado durante 24 semanas⁵ (tabla 2). Asimismo, la administración de dosis altas de ribavirina permite obtener tasas de respuesta sostenida superiores a las que se obtienen con dosis bajas de ribavirina^{3,5} (tabla 2).

Los estudios de registro referidos arriba proporcionaron, además, información relevante respecto al importante papel de la cinética viral en las fases iniciales del tratamiento respecto al resultado final del mismo. En ambos estudios se comprobó que la tasa de respuesta virológica sostenida tras un tratamiento de 48 semanas fue virtualmente nula en aquellos pacientes en quienes la caída de la concentración de ARN-VHC en el suero tras 12 semanas de tratamiento fue inferior a 2 log₁₀ respecto a los valores basales^{4,6}. El alto valor predictivo negativo de una insuficiente caída de la viremia permite considerar la interrupción precoz del tratamiento en un elevado número de pacientes, particularmente en la infección por genotipo 1. No obstante, es preciso tener presente el hecho de que las técnicas para cuantificar el ARN-VHC en el suero presentan una variabilidad intrínseca que puede alcanzar 0,5 log₁₀ y también que las condiciones en que se realiza la determinación del ARN-VHC en la práctica clínica general pueden no ser tan estrictas como en los ensayos clínicos rigurosamente planificados y realizados. Por otra parte, es posible que en algunos pacientes, especialmente en

Correspondencia: Dr. J.M. Sánchez Tapias.
Servicio de Hepatología. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: sanchez@clinic.ub.es

TABLA 1. Tasa de respuesta virológica sostenida (RVS) obtenida con el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina en comparación con otros regímenes terapéuticos en pacientes infectados por genotipo 1^{3,4}

Autor, año	Régimen terapéutico	RVS	p ^a
Manns et al, 2001	Peg-IFN ^b α-2b (1,5 µg/kg/sem., 48 sem.)	145/348 (42%)	0,02
	Ribavirina 800 mg/d (48 sem.)		
	Peg-IFN α-2b (1,5 µg/kg/sem., 4 sem.)	118/349 (34%)	NS
	Peg-IFN α-2b (0,5 µg/kg/sem., 44 sem.)		
	Ribavirina 1.000-1.200 mg/d (48 sem.)		
Fried et al, 2002	INF α-2b (3 MU, 3 x sem., 48 sem.)	114/343 (33%)	
	Ribavirina 1.000-1.200 mg/d (48 sem.)		
	Peg-IFN α-2a (180 µg/sem./48 sem.)	138/298 (46%)	0,01
	Ribavirina 1.000-1.200 mg/d (48 sem.)		
	INF α-2b (3 MU, 3 x sem., 48 sem.)	103/285 (36%)	
	Ribavirina 1.000-1.200 mg/d (48 sem.)		
	Peg-IFN α-2a (180 µg/sem./48 sem.)	30/145 (21%)	
Placebo			

^aEn comparación con INF α-2b más ribavirina; ^bIFN: interferón; sem.: semanas.

casos de fibrosis hepática avanzada, completar un tratamiento de 48 semanas comporte algún beneficio aunque no se alcance una respuesta virológica sostenida.

INDIVIDUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

Algunos estudios más recientes sugieren que es posible incrementar el rendimiento del tratamiento si su duración se ajusta a los requerimientos individuales de cada paciente. Existen evidencias de que en algunos pacientes puede ser suficiente un tratamiento corto para alcanzar una respuesta virológica sostenida, mientras que un tratamiento más largo puede ser necesario en otros.

Reducción de la duración del tratamiento

Un estudio multicéntrico europeo ha puesto de manifiesto que en algunos pacientes con genotipo 1 y viremia basal igual o inferior a 600.000 UI/ml es posible reducir la duración del tratamiento a 24 semanas⁷. Este estudio incluyó 235 pacientes que recibieron peginterferón α-2b (1,5 µg/kg/semana) y ribavirina ajustada al peso corporal (800-1.400 mg/día). La tasa de respuesta virológica sostenida global fue del 50%, claramente inferior a la observada en un grupo control histórico³ que incluyó pacientes similares que recibieron el mismo tratamiento durante 48 semanas, en que alcanzó el 71%. La tasa global de recaída fue del 37% y del 4%, respectivamente. Sin embargo, tras 24 semanas de tratamiento, la tasa de respuesta en los pacientes con ARN-VHC indetectable en la semana 4 fue del 89%. La negativización del ARN-VHC en la semana 4 se observó en el 47% de los casos. Estos datos indican que un tratamiento de 24 semanas puede ser suficiente en una proporción considerable de los pacientes infectados por el genotipo 1 del VHC. Sin embargo, es preciso tener en cuenta dos hechos. En primer lugar, que la técnica de detección de ARN-VHC empleada en este estudio fue una PCR en tiempo real con un límite de sensibilidad de 29 UI/ml y, por tanto, el criterio para considerar indetectable en la semana 4 fue especialmente riguroso. En se-

TABLA 2. Tasa de respuesta virológica sostenida (RVS) obtenida con el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina. Efecto de diferentes dosis de ribavirina y de la duración del tratamiento^{3,5}

Autor, año	Régimen terapéutico	RVS
Manns et al, 2001	Peg-INF α-2b 1,5 mg/kg/sem., 48 sem.	38%
	Ribavirina < 10,6 mg/kg/día/48 sem.	
	Peg-INF α-2b 1,5 mg/kg/sem., 48 sem.	48%
	Ribavirina > 10,6 mg/kg/día/48 sem.	
	Peg-INF α-2b 1,5 mg/kg/sem., 4 sem.	25%
	Peg-INF α-2b 0,5 mg/kg/sem., 44 sem.	
	Ribavirina < 10,6 mg/kg/día/48 sem.	
	Peg-INF α-2b 1,5 mg/kg/sem., 4 sem.	34%
Hadziyannis et al, 2002	Peg-INF α-2b 0,5 mg/kg/sem., 44 sem.	
	Ribavirina > 10,6 mg/kg/día/48 sem.	
	Peg-INF α-2a 180 µg/24 sem.	29%
	Ribavirina 800 mg/día/24 sem.	
	Peg-INF α-2a 180 µg/48 sem.	41%
	Ribavirina 800 mg/día/48 sem.	
	Peg-INF α-2a 180 µg/24 sem.	42%
Ribavirina 1.000-1.200 mg/día/24 sem.		
Peg-INF α-2a 180 µg/48 sem.		52%
Ribavirina 1.000-1.200 mg/día/48 sem.		

sem.: semanas.

gundo lugar, que el perfil histológico de los pacientes incluidos en el estudio mostró un estadio de fibrosis realmente bajo, ya que el valor mediano de la fibrosis hepática, medido por el score de Knodell, fue de 1,2. Por ello, es necesario tener presentes las condiciones que concurrieron en este estudio cuando se plantea la posibilidad de reducir a 24 semanas la duración del tratamiento en pacientes con infección por genotipo 1.

Prolongación de la duración del tratamiento

Un estudio multicéntrico realizado en hospitales españoles ha explorado la posible utilidad de prolongar el tratamiento en aquellos pacientes que, por no presentar una respuesta virológica rápida, tienen menores posibilidades de presentar respuesta sostenida tras un tratamiento de 48 semanas⁸. En este estudio, 326 pacientes (291 con ge-

TABLA 3. Tasa de respuesta virológica al final del tratamiento, de respuesta sostenida y de recaída en pacientes infectados por genotipo 1, sin respuesta virológica tras 4 semanas de tratamiento, según la duración total del tratamiento⁸

	N.º de casos	Fin del tratamiento n (%)	p	Sostenida n (%)	p	Recaída n (%)	p
Todos los pacientes							
48 semanas	149	87 (58)	NS	41 (28)	0,003	46 (53)	0,002
72 semanas	142	88 (62)		63 (44)		13 (17)	
ARN-VHC basal ≤ 800.000 UI/ml							
48 semanas	89	53 (60)	NS	24 (27)	0,002	29 (55)	0,007
72 semanas	70	49 (70)		36 (51)		13 (27)	
ARN-VHC basal > 800.000 UI/ml							
48 semanas	60	34 (57)	NS	17 (28)		17 (50)	
72 semanas	72	39 (49)		27 (37)		12 (23)	NS

notipo 1) que presentaban ARN-VHC detectable tras 4 semanas de tratamiento fueron distribuidos al azar en dos grupos para recibir tratamiento con peginterferón α -2a (180 µg/semanas) y ribavirina (800 mg/día) durante 48 o 72 semanas. Para detectar el ARN-VHC se utilizó una técnica de PCR con un límite de sensibilidad de 50 UI/ml. La tasa de respuesta virológica sostenida fue significativamente superior en los pacientes tratados durante 72 semanas, tanto en la totalidad de los pacientes como en el subgrupo de los infectados por genotipo 1 (tabla 3), que constituyeron el 90% de los incluidos en el estudio. La prolongación del tratamiento, no determinó un aumento de la tasa de respuesta al finalizar el tratamiento, pero sí una disminución de la tasa de recaída al suspenderlo. Observaciones similares han sido comunicadas en pacientes tratados con interferón estándar y ribavirina⁹. Sin embargo, los beneficios de prolongar el tratamiento no fueron universales y únicamente fueron apreciables en los pacientes que presentaban una viremia basal igual o inferior a 800.000 UI/ml. Los datos de la cinética viral durante el tratamiento mostraron que la prolongación del mismo podía beneficiar a los pacientes que tras 12 semanas de tratamiento presentaron una reducción de la viremia de al menos 2 log₁₀ respecto a la basal, pero no en aquellos en que esta reducción de la viremia no había ocurrido tras 24 semanas de tratamiento. La tasa de suspensión del tratamiento por efectos adversos o, sobre todo, por decisión del paciente fue más elevada en los pacientes tratados durante 72 semanas (36%) que en los tratados durante 48 semanas (18%) y la incidencia de abandonos ocurrió principalmente tras 24 semanas de tratamiento. Estos datos indican que los pacientes sin respuesta virológica rápida en la semana 4, pero con viremia basal relativamente baja (menor de 800.000 UI/ml) o con respuesta en la semana 12 (reducción de la viremia de 2 log₁₀), pueden tener una probabilidad mayor de presentar una respuesta sostenida si el tratamiento se prolonga durante 72 semanas.

PACIENTES CON TRANSAMINASAS NORMALES

Se ha publicado un solo estudio aleatorizado y controlado en el que se analizó la eficacia y la seguridad del tratamiento con peginterferón α -2a (180 µg/kg/semanas) en combinación con ribavirina (800 mg/día) durante 24 o 48

semanas en pacientes con transaminasas repetidamente normales en comparación con un grupo control que no recibió tratamiento. El estudio incluyó 491 pacientes, de los que casi el 70% presentaba una infección por genotipo 1. La tasa de respuesta virológica sostenida en los pacientes con infección por genotipo 1 fue del 13% en los pacientes tratados durante 24 semanas y del 40% en los tratados durante 48 semanas, ligeramente inferior a la observada en los estudios de registro en pacientes con transaminasas elevadas, si bien la dosis de ribavirina en este estudio fue inferior. Los efectos adversos fueron similares a los observados en pacientes con transaminasas elevadas.

PACIENTES CON CIRROSIS

No se han efectuado estudios diseñados específicamente para evaluar la eficacia del tratamiento en pacientes con cirrosis y genotipo 1. Por otra parte, la proporción de pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis incluidos en los estudios de registro ha sido relativamente modesta. No obstante, los datos disponibles indican que la eficacia del tratamiento estándar con interferón pegilado y ribavirina es inferior en estos pacientes. En el estudio de Hadziyannnis et al⁵ la tasa de respuesta virológica sostenida en los pacientes con fibrosis en puente o cirrosis –la mayoría de los cuales estaban probablemente infectados por genotipo 1– fue del 41% tras recibir tratamiento con peginterferón pegilado α -2a (180 µg/sem.) y ribavirina (1.000-1.200 mg/día) durante 48 semanas, cifra similar a la obtenida en el estudio de Fried et al⁴ y en el estudio de Manns et al³. En este último, la tasa de respuesta virológica sostenida en los pacientes que recibieron ribavirina a dosis igual o superior a 10,6 mg/kg/día fue del 55%, pero sólo 44 pacientes con enfermedad avanzada recibieron este tratamiento.

UTILIZACIÓN DE DOSIS ALTAS DE RIBAVIRINA

La información de un estudio piloto en el que se incluyeron 10 pacientes naïve con genotipo 1, viremia superior a 800.000 UI/ml y estadios de fibrosis variable indica que la administración de dosis muy altas de ribavirina (1.600-3.600 mg/día, mediana 2.540 mg/día), en combinación con dosis estándar de peginterferón α -2a, permitió alcanzar una respuesta virológica sostenida en 9 de los 10 casos¹⁰.

Todos los pacientes presentaron anemia y precisaron de inyecciones de eritropoyetina y suplementos de hierro y en dos casos fue necesario administrar transfusiones. Esta estrategia debería ser evaluada en estudios controlados y no puede ser recomendada para su uso en la práctica diaria.

TRIPLE TERAPIA: PEGINTERFERÓN, RIBAVIRINA Y AMANTADINA

La posible utilidad de la amantadina en el tratamiento de la hepatitis crónica es objeto de controversia. Este fármaco ha sido evaluado en numerosos estudios, bien como sustituto de la ribavirina o en forma de triple terapia, que no han mostrado de forma convincente la posible utilidad de la amantadina. Un estudio reciente, aleatorizado y controlado con placebo, ha evaluado la eficacia y seguridad de la adición de amantadina (200 mg/día) o placebo al tratamiento con peginterferón α -2a (180 μ g/día) y ribavirina (1.000-1.200 mg/día) en pacientes infectados con genotipo 1. La tasa de respuesta virológica sostenida fue similar en los pacientes tratados con amantadina (45%) o con placebo¹¹ (46%). Por tanto, la adición de amantadina no parece modificar sustancialmente la eficacia del tratamiento con peginterferón y ribavirina en los pacientes con genotipo 1.

CONCLUSIONES

El tratamiento de la hepatitis crónica C con genotipo 1 se debe basar en la administración de peginterferón (1,5 μ g/kg para el interferón α -2b y 180 μ g/kg para el interferón α -2a) y ribavirina (dosis ajustada al peso corporal) durante 48 semanas. No hay evidencias de que el peginterferón α -2a sea superior al α -2b o viceversa. Se puede considerar la interrupción del tratamiento en los pacientes en quienes no se ha documentado formalmente una caída de la viremia igual o superior a $2 \log_{10}$. La eficacia del tratamiento en los pacientes con transaminasas normales o elevadas es similar, pero es inferior en los pacientes con enfermedad avanzada. En algunos pacientes con viremia basal igual o inferior a 600.000 UI/ml, fibrosis hepática modesta y respuesta virológica bien documentada en la semana 4 la duración del tratamiento puede reducirse a 24 semanas. La prolongación del tratamiento hasta 72 semanas puede aumentar la tasa de respuesta en los pacientes

que no han respondido en la semana 4, tienen una viremia basal inferior a 800.000 UI/ml y presentan una caída de la viremia igual o superior a $2 \log_{10}$ en la semana 12. No hay evidencias de que el empleo de dosis muy altas de ribavirina o la adición de amantadina incrementen la efectividad del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rutsgi VK, et al. Interferon alfa 2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med.* 1998; 339:485-92.
- Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon alpha 2b plus ribavirin for 48 or 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet.* 1998;352:1426-32.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rutsgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet.* 2001; 358:958-65.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL, Jr., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347:975-82.
- Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon α -2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004;140:346-55.
- Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albretch J. Early virologic 5 response to treatment with peginterferon a-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38:645-52.
- Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsans Y, Cianciara J, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin in patients infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol.* 2006;44:97-103.
- Sánchez-Tapias JM, Diago M, Escartín P, Enríquez J, Rómero-Gómez M, Bárcena R, et al. Peginterferon α -2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable HCV-RNA at week of treatment. *Gastroenterology.* En prensa 2006.
- Brouwer JT, Nevens F, Bekkerling FC, Bourgeois N, Van Vlierberghe H, Weegink CJ, et al. Reduction of relapse rates by 18-month treatment in chronic hepatitis C. A Benelux randomized trial in 300 patients. *J Hepatol.* 2004;40:689-95.
- Lindhal K, Stahe L, Bruchefld A, Schvarcz R. High-dose ribavirin in combination with standard dose peginterferon for treatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005;41: 1275-9.
- Ferenci P, Forman E, Laferl H, Gwschwanter M, Hackl F, Brunner H, et al. Randomized, double blind, placebo controlled study of peginterferon alfa-2a (40 KD) plus ribavirin with or without amantadine in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection. *J Hepatol.* 2006;44:275-82.