

XXXIV CONGRESO ANUAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO

Respuesta virológica temprana e implicaciones en el tratamiento antiviral

J. de la Revilla Negro, F. Pons Renedo y J.L. Calleja Panero*

Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

Introducción

El tratamiento actual de la hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) se basa en la combinación de interferón pegilado y ribavirina, consiguiéndose unas tasas de respuesta del 54 al 61%^{1,2}. Hay varios factores dependientes del virus y del huésped que pueden influir en las posibilidades de erradicación viral. De todos ellos, el genotipo del VHC es el más importante. Por este motivo, los pacientes infectados por los genotipos 1 y 4 precisan tratamientos más prolongados y con mayores dosis de ribavirina que los genotipos 2 y 3.

A pesar de la aplicación de los esquemas terapéuticos actuales, el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC es complicado. Requiere la utilización de 2 fármacos mediante vías de administración diferentes, con un elevado coste económico y asociados con unos efectos secundarios que obligan a realizar ajustes de dosis, visitas frecuentes al médico e, incluso, llevan a la abstención laboral.

Esta situación ha hecho que en los últimos años se hayan desarrollado fármacos cuya diana terapéutica son las proteínas virales necesarias para su replicación (inhibidores de la proteasa, polimerasa y helicasa). Sin embargo, queda un largo camino hasta la plena disponibilidad de estos agentes, lo que obliga a intentar optimizar el tratamiento disponible en la actualidad.

Nociones básicas de cinética del VHC

Las concentraciones de ARN del VHC en el plasma reflejan el resultado de un equilibrio entre la producción viral y su aclaramiento. El tratamiento con interferón modifica esta situación de hemostasia, al provocar un descenso de la viremia que puede definirse matemáticamente en 2 fases³ (fig. 1).

La primera fase suele medirse a las 24-48 h de la inyección de interferón y refleja la reducción en la producción y la liberación del VHC desde el hepatocito. Su pendiente se relaciona con la dosis, el tipo de interferón y el genotipo viral; así, es más pronunciada en los genotipos 2 y 3, con dosis altas de interferón convencional o con el interferón pegilado.

La segunda fase alcanza los primeros 28 días de tratamiento (semana 4) y tiene una pendiente más lenta y variable. Refleja la inhibición de la replicación viral mantenida y la destrucción de los hepatocitos infectados. Esta segunda fase se encuentra influida por el tipo de interferón empleado y por el genotipo viral, y es mayor para los genotipos 2 y 3 tratados con interferón pegilado.

Cinética viral y su aplicación al tratamiento del VHC

La aplicación práctica de los conceptos básicos de cinética viral ha permitido desarrollar modelos predictivos de respuesta viral. Los primeros estudios de ciné-

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jlcpa@terra.es (J.L. Calleja Panero).

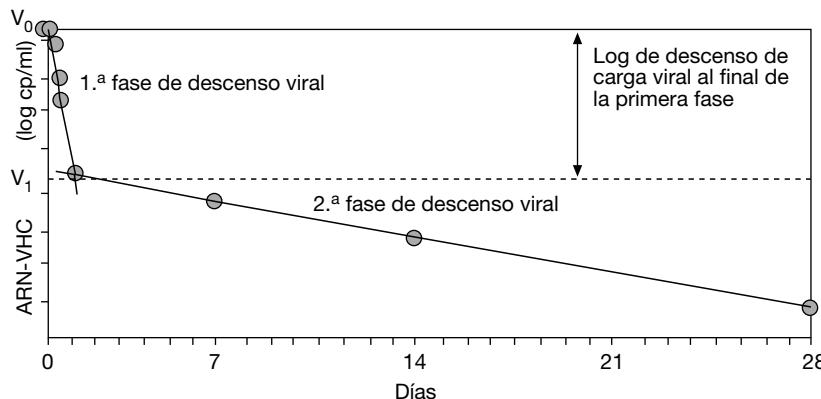


Figura 1 Curva bifásica de descenso de la viremia del virus de la hepatitis C (VHC) al inicio del tratamiento con interferón. RVR: respuesta viral rápida; RVS: respuesta viral sostenida; RVT: respuesta viral temprana.
Adaptada de Neuman et al³.

tica aplicada demostraron que era la segunda fase de descenso de la viremia la que se relacionaba con la erradicación viral, lo que permite clasificar a los pacientes en 3 categorías según el tipo de respuesta viral en esta fase inicial de tratamiento: respondedores planos, lentos o rápidos. Los pacientes pertenecientes al primer grupo nunca alcanzarían una respuesta viral sostenida (RVS), mientras que el 100% de los respondedores rápidos la conseguiría. En el grupo intermedio, aunque su efectividad al final del tratamiento era del 100%, se reducía hasta un 30% en el seguimiento a expensas de un incremento en la tasa de recidivas. En este mismo estudio se realizó la primera evaluación del cambio en el ARN cuantitativo a las 4 semanas de tratamiento y se observó que ningún paciente con un descenso menor de 3 log₁₀ alcanzaba una RVS⁴.

Con el desarrollo de técnicas de cuantificación del ARN viral más sensibles se han ido modificando estas definiciones de respuesta viral. Al analizar retrospectivamente la cinética viral a lo largo del tratamiento en los estudios de registro del interferón pegilado se han establecido nuevos patrones de respuesta viral temprana que se correlacionan con las posibilidades finales de alcanzar la RVS (fig. 2). La nomenclatura empleada para definir estos patrones se resume en la tabla I. Como se puede observar, el concepto inicial de respuesta virológica temprana (RVT) tiende a dividirse en 2 subgrupos: la RVT completa que incluye a los pacientes que consiguen negativizar la viremia en la semana 12 y la RVT parcial, también conocida como respondedores lentos, en la que los pacientes consiguen una reducción mayor de 2 log₁₀ respecto a la viremia basal en la semana 12 pero que no conseguirán su negativización definitiva hasta la semana 24⁵. Esta diferenciación radica en las distintas posibilidades de conseguir una RVS. Los pacientes del primer grupo alcanzarán una RVS en un 68% frente a un 27% de los pacientes del segundo grupo.

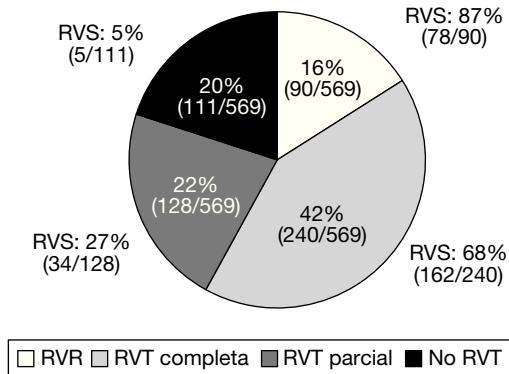


Figura 2 Relación entre la respuesta viral sostenida (RVS) y los predictores de respuesta durante el tratamiento (análisis combinado de estudios de registro del interferón pegilado α2a^{1,11}).

Estos predictores tempranos de respuesta son de extrema utilidad para el paciente, ya que le pueden motivar a alcanzar un objetivo cercano en el tiempo (RVT) y favorecer su adhesión al tratamiento, y le pueden animar a la continuidad de éste a la espera de unas tasas de respuesta más concretas. Al médico le ofrecen la posibilidad de tomar decisiones terapéuticas tanto para suspender la medicación en los pacientes con escasas posibilidades de respuesta (los que no alcanzan el concepto de RVT parcial) como para modificar su duración en un intento de optimizar y/o incrementar las tasas de RVS.

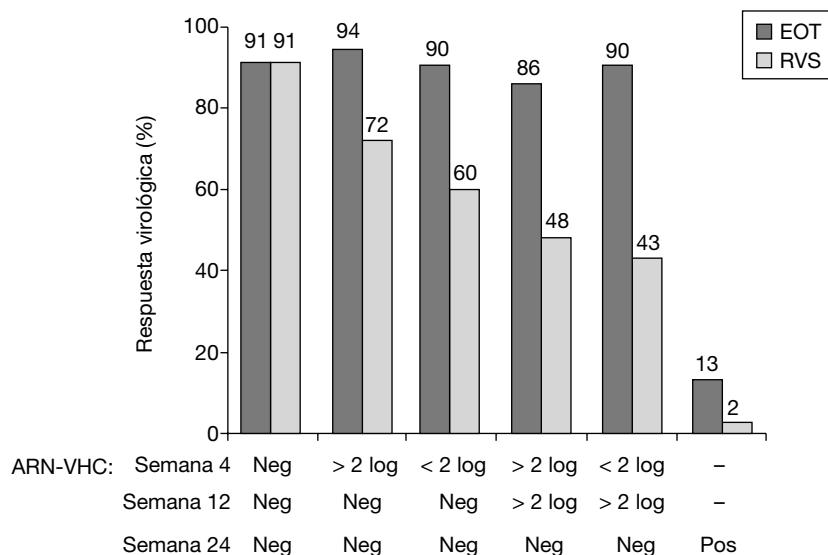
Tratamiento de la hepatitis crónica por VHC «a la carta»

Los frecuentes efectos secundarios y el alto coste del tratamiento, junto con la aplicación de parámetros de cinética viral durante el tratamiento, han inducido en

TABLA I Definiciones de respuesta virológica durante el tratamiento

Respuesta	Definición basada en la concentración de ARN-VHC		
	Semana 4	Semana 12	Semana 24
RVR	Negativo (< 50 U/ml)	NA	NA
RTV			
RVT completa	Detectable (> 50 U/ml)	Negativo (< 50 U/ml)	NA
RVT parcial (respuesta virológica lenta)	Detectable (> 50 U/ml)	Detectable (descenso $\geq 2 \log_{10}$ respecto a basal)	Negativo (< 50 U/ml)
Ausencia de RVT	Detectable (> 50 U/ml)	Detectable (descenso < $2 \log_{10}$ respecto a basal)	Detectable (> 50 U/ml)

VHC: virus de la hepatitis C; NA: no aplicable; RVR: respuesta virológica rápida; RVT: respuesta virológica temprana.

**Figura 3** Respuesta viral sostenida (RVS) según la rapidez de negativización del ARN-VHC.

EOT: respuesta del tratamiento.

Adaptada de Ferenci et al⁶

los últimos años intentos de individualizar los esquemas terapéuticos al perfil de cada paciente mediante estrategias de acortamiento o prolongación del tratamiento.

Las posibilidades de alcanzar una RVS están relacionadas con 2 factores derivados de los análisis de dinámica de la cinética viral: la rapidez de supresión del ARN del VHC y la duración de ésta durante el curso del tratamiento. En el análisis retrospectivo del estudio de registro del interferón pegilado α 2a se observa que los pacientes que consiguen negativizar la viremia de forma rápida, en las primeras 4 semanas, y la mantienen a lo largo del tratamiento consiguen tasas de RVS significativamente superiores a los que lo hacen en la semana 24 (el 91 frente al 43%; fig. 3)⁶. Los resultados de otro análisis retrospectivo de un ensayo de interferón pegilado α 2b con ribavirina indican que la probabilidad de alcanzar la RVS es mayor cuanto más prolongado sea el tiempo en el que se mantiene el tratamiento con la

viremia bajo el límite de detección, y concluyen que el mantenimiento del tratamiento durante 32-36 semanas tras la negativización de la viremia consolidaría la RVS en un intervalo del 80-90%⁷.

La utilización de métodos de cuantificación de ARN viral poco sensibles puede influir negativamente en las decisiones terapéuticas, al mantener el tratamiento de forma innecesaria en pacientes con viremias falsas negativas en los que pueden incrementarse con posterioridad las tasas de recidivas.

Optimización del tratamiento en los genotipos 1 y 4

Estrategia de acortamiento del tratamiento en el genotipo 1

Las guías de consenso de las principales sociedades científicas recomiendan el tratamiento estándar para

el genotipo 1 con interferón pegilado y ribavirina ajustada al peso durante 48 semanas. Sin embargo, algunas pruebas científicas señalan la posibilidad de acortar la duración del tratamiento en un subgrupo de pacientes con genotipo 1 sin que se afecte negativamente la posibilidad de alcanzar una RVS.

La primera aproximación a la reducción de la duración del tratamiento se basó en la experiencia previa con interferón convencional y ribavirina, en la que los resultados virológicos en pacientes con genotipo 1 y carga viral basal baja eran similares con 24 que con 48 semanas de tratamiento. Zeuzem et al⁸ publicaron un estudio prospectivo de pacientes infectados por el genotipo 1 y viremia basal menor de 600.000 U/ml que fueron tratados durante 24 semanas con interferón pegilado α 2b y ribavirina ajustada al peso y cuyos resultados en términos de RVS fueron comparados con los de la cohorte histórica del estudio de registro del interferón pegilado α 2b tratados durante 48 semanas². Aunque la RVS en el grupo de 24 semanas era inferior al control histórico (el 50 frente al 69%) a expensas de un mayor índice de recidivas (el 4 frente al 37%), al analizar el subgrupo de pacientes con una respuesta viral rápida (RVR), las tasas de RVS se incrementaban hasta no alcanzar diferencias con el grupo histórico (el 89 frente al 85%).

La importancia de la RVR en la posibilidad de acortamiento del tratamiento en los pacientes con genotipo 1 también fue analizada indirectamente por un grupo multicéntrico europeo (grupo de estudio DITTO-HCV)⁹, que intentó evaluar la utilidad de un esquema terapéutico individualizado según parámetros de cinética viral temprana. En el estudio se realizó un complejo análisis matemático de la respuesta viral en las primeras 4 semanas de tratamiento, clasificando a los pacientes en 4 grupos según el patrón en la curva bifásica de la cinética viral (respondedores rápidos, parciales lentos, parciales planos y con respuesta nula). Cada grupo se aleatorizaba para recibir un tratamiento individualizado frente al estándar. Al analizar el subgrupo de respondedores rápidos, definido por un descenso del ARN viral $> 2 \log_{10}$ en las primeras 4 semanas o un descenso $> 0,09 \log_{10}/\text{día}$ en la segunda fase de la curva, el esquema estándar era superior al individualizado (interferón pegilado α 2a + ribavirina 24 semanas) excepto en los pacientes con una viremia basal $< 800.000 \text{ U/ml}$ en los que la RVS era muy similar (el 82% con 24 semanas frente al 83% con 48 semanas).

El análisis retrospectivo¹⁰ del estudio de Hadziyannis et al¹¹ también demostraba que la RVR se constituía como el mejor predictor de RVS, con escasas recidivas, independientemente de la duración del tratamiento de 24 o 48 semanas (el 88 frente al 91%). En el modelo de regresión logística múltiple, la carga viral basal inferior a 600.000 U/ml se establecía como un

factor independiente predictor de RVR; sin embargo, los pacientes con carga viral basal superior pero que conseguían una RVR alcanzaban tasas de RVS similares a las de los pacientes con una carga basal baja.

También se obtuvieron hallazgos similares de forma prospectiva en un estudio realizado en pacientes con genotipo 1 y RVR tratados con peginterferón α 2a y ribavirina durante 24 semanas. Aunque la RVS era elevada (87%), al estratificar por factores basales se demuestra que la carga viral elevada ($> 600.000 \text{ U/ml}$), el estadio de fibrosis avanzado (F3-4) y la menor sensibilidad de la técnica empleada para definir la RVR (sin determinar la reacción en cadena de la polimerasa [PCR] en tiempo real) influían de forma negativa en la RVS, con independencia de que se alcanzara una RVR¹².

En el último año se han publicado 2 estudios en los que se analiza la RVR como clave para el acortamiento del tratamiento en pacientes con genotipo 1. El primero de ellos¹³ es un ensayo aleatorizado realizado con pacientes taiwaneses que se aleatorizaban para recibir interferón pegilado α 2a y ribavirina durante 24 o 48 semanas. La RVS tanto global como en los pacientes con RVR era inferior en el curso de 24 semanas que en el de 48 semanas, a expensas de una mayor tasa de recidivas. Sin embargo, al analizar a los pacientes con viremia basal baja ($< 400.000 \text{ U/ml}$) y RVR, la RVS era similar en ambos grupos (el 96% en 24 semanas frente al 100% en 48 semanas). Las dosis y la adhesión a ribavirina sólo parecen influir en la RVS en los pacientes tratados durante 24 semanas con carga viral basal alta o sin alcanzar RVR.

El segundo estudio¹⁴ fue realizado entre varios centros italianos y su objetivo primario era valorar de forma prospectiva la influencia en la RVS de un tratamiento individualizado según la velocidad de aclaramiento del ARN viral durante las primeras 12 semanas de tratamiento, en comparación con el tratamiento estándar. Los pacientes del grupo individualizado con RVR completaron 24 semanas de tratamiento. Aunque la RVS fue mayor en el grupo de 48 semanas (el 87,1 frente al 77,2%), las diferencias no alcanzaban significación estadística ($p = 0,12$). De nuevo, la viremia basal baja ($< 400.000 \text{ U/ml}$) reducía las recidivas del grupo asignado a 24 semanas y aproximaba la RVS de ambos grupos (el 84,4% en el tratamiento corto frente al 85,3% en el tratamiento largo). El único factor independiente predictor de SVR entre los pacientes con RVR era la presencia de fibrosis leve-moderada.

En la tabla II se resumen las principales características de estos estudios.

A la vista de estos datos, parece claro que la definición de carga viral basal baja adquiere gran importancia como predictora de RVS. Esta definición ha variado en los diferentes ensayos clínicos, con oscilaciones entre 400.000, 600.000 y 800.000 U/ml. Aunque la

TABLA II Principales estudios de acortamiento del tiempo en genotipos 1

Estudio	Población en estudio	Tratamiento	Todos los pacientes		Pacientes con RVR	
			EOT (%)	RVS (%)	Recidiva (%)	RVS (%)
Zuezem et al ⁸	n = 235 Viremia basal < 600.000 U/ml	A. PEG α 2b 1,5 μ g/kg/s + Riba 800-1.400 mg/día	80	50	37	99
		B. Control histórico (Manns et al ²)	74	71	4	85
Zuezem et al ⁹	n = 270 Aleatorización en w6 según cinética viral	A. Grupo individualizado ^a	77	60	—	79 ^b
		B. PEG α 2a 180 μ g/kg/s + Riba 1.000-1.200 mg/día durante 4 s	77	66	—	85
Jensen et al ¹⁰	n = 740 Análisis post hoc de estudio	PEG α 2a 180 μ g/kg/s +				
		A. Riba 800 mg/día 24 s	69	29	—	89
		B. Riba 1.000-1.200 mg/día 24 s	78	42	—	89
		C. Riba 800 mg/día 48 s	58	41	—	73
	Hadziyannis et al ¹¹	D. Riba 1.000-1.200 mg/día 48 s	68	52	—	91
Yu et al ¹³		A. PEG α 2a 180 μ g/kg/s + Riba 1.000-1.200 mg/día 24 s	93	59	36,6	88,9
		B. PEG α 2a 180 μ g/kg/s + Riba 1.000-1.200 mg/día 48 s	90	79	12,2	96,4 ^c
						100
Mangia et al ¹⁴	n = 696 Aleatorización del grupo variable según PCR en s 4, 8 y 12	A. PEG α 2a 180 μ g/kg/s o PEG α 2b 1,5 μ g/kg/s + Riba 1.000-1.200 mg/día 48 s	55,3	46,1	19,1	87,1
		B. Grupo variable ^a	60,6	48,8	19,4	83,3 ^c
						77,2
						84,4 ^c

EOT: respuesta del tratamiento; PEG: interferón pegilado; Riba: ribavirina; RVS: respuesta viral sostenida; RVR: respuesta viral rápida; s: semanas.

^aConsultar referencias 9 y 14.

^bGrupo aleatorizado para recibir PEG y Riba 24 semanas.

^cPacientes con RVR y viremia basal < 400.000 U/ml.

cifra de 400.000 U/ml parece ser la más óptima como punto de corte, ya que hay una correlación lineal entre una carga viral inferior a esa cifra y las opciones de conseguir una RVS, no hay que olvidar que para su medición se han empleado técnicas de PCR estándar. Por tanto, queda por confirmar si este punto de corte se mantendrá con el uso extenso de técnicas de PCR a tiempo real.

Estrategia de prolongación del tratamiento en genotipo 1

El tratamiento durante 48 semanas puede ser demasiado corto para algunos pacientes. Como se ha comentado previamente, el subgrupo de pacientes denominados respondedores lentos (o con RVT parcial) tiene unas posibilidades de curación inferiores a los RVR y RVT completos con el tratamiento estándar (fig. 2) a expensas de unas altas tasas de recidivas. Parece que, en estos pacientes, el intervalo en el que la viremia es indetectable es demasiado corto como para conseguir eliminar definitivamente el VHC de los tejidos del huésped. En este contexto surge el concepto de extender la duración del tratamiento, especialmente en los respondedores lentos.

Se han publicado 4 estudios de prolongación de tratamiento en el genotipo 1 (tabla III).

En el estudio alemán¹⁵, los pacientes fueron aleatorizados para recibir 48 semanas (grupo A) frente a 72 semanas (grupo B) de interferón pegilado α 2a y ribavirina en dosis fijas de 800 mg/día. Aunque en el análisis por intención de tratar no se hallaron diferencias (el 53% en el grupo A frente al 54% en el grupo B), en el análisis por protocolo, al analizar a los pacientes que habían completado al menos el 80% de las dosis y el seguimiento completo, había un incremento del 10% de la RVS en el grupo de prolongación. Al evaluar los resultados según el patrón de respuesta durante el tratamiento se observó que los pacientes con PCR positiva en la semana 12 eran los que significativamente se beneficiaban del tratamiento extenso (el 17% en el grupo A frente al 29% en el grupo B). Esta mejoría se relacionaba con menores recidivas virológicas (el 64% en el grupo A frente al 40% en el grupo B).

El grupo del Hospital Clínic de Barcelona diseñó un segundo estudio multicéntrico español (TERAVIC-4)¹⁶ en el que los pacientes tratados con interferón pegilado α 2a y ribavirina en dosis fijas de 800 mg/día durante 4 semanas y que no conseguían alcanzar una

TABLA III Principales estudios de extensión del tratamiento en genotipos 1

Estudio	Población en estudio	Tratamiento	Pacientes con RVL		Todos los pacientes	
			RVS (%)	Recidiva (%)	RVS (%)	Recidiva (%)
Berg et al ¹⁵	n = 455	A. PEG α 2a 180 μ g/kg/s + Riba 800 mg/día 48 s	17	64	53	29
		B. PEG α 2a 180 μ g/kg/s + Riba 800 mg/día 72 s	29	40	54	21
Sánchez Tapias et al ¹⁶	n = 510 Aleatorización según RVR ^a	A. PEG α 2a 180 μ g/kg/s + Riba 800 mg/día 48 s	28	53	—	—
		B. PEG α 2a 180 μ g/kg/s + Riba 800 mg/día 72 s	44	17	—	—
Pearlman et al ¹⁷	n = 361 Aleatorización y análisis sólo en RVL (n = 101)	A. PEG α 2b 1,5 μ g/kg/s + Riba 800-1.400 mg/día 72 s	—	—	18	59
		B. PEG α 2b 1,5 μ g/kg/s + Riba 800-1.400 mg/día 72 s	—	—	38	20
Mangia et al ¹⁴	n = 696 Aleatorización del grupo variable según PCR en s 4, 8 y 12	A. PEG α 2a 180 μ g/kg/s o PEG α 2b 1,5 μ g/kg/s + Riba 1.000-1.200 mg/día 48 s	38	42,8	45,1	19,1
		B. Grupo variable ^b	63,5 ^c	15 ^c	48,8	19,4

PEG: interferón pegilado; Riba: ribavirina; RVL: respuesta viral lenta; RVS: respuesta viral sostenida; s: semanas.

^aResultados expuestos del grupo sin RVR. ^bConsultar referencia 14. ^cRVL definida como PCR + en w8.

RVR eran aleatorizados para continuar hasta la semana 48 frente a la prolongación del tratamiento hasta completar 72 semanas. En el grupo de pacientes con genotipo 1, la RVS fue significativamente superior en el grupo de prolongación frente al estándar (el 44 frente al 28%) con menores recidivas (el 17 frente al 53%). Sin embargo, al analizar los resultados dentro de los genotipos 1 en función de la viremia basal se apreció que sólo los que presentaban una carga viral < 800.000 U/ml se beneficiaban de la extensión del tratamiento (RVS del 51 frente al 27%), sin que hubiera diferencias entre los genotipos 1 con carga viral > 800.000 U/ml (el 36 frente al 32%).

Ambos estudios tienen una limitación muy importante en relación con la dosificación inadecuada de ribavirina (800 mg/día), inferior a las dosis recomendadas por las diferentes sociedades científicas para tratar a los pacientes con genotipo 1.

En el estudio de Pearlman et al¹⁷ se evalúa la extensión del tratamiento en una cohorte de 100 pacientes norteamericanos con varias características basales desfavorables (el 80% con una viremia basal > 800.000 U/ml, el 50% afroamericano, el 30% obeso y el 25% con fibrosis avanzada-cirrosis) y una respuesta lenta al tratamiento con interferón pegilado α 2b y ribavirina ajustada al peso. Los pacientes aleatorizados al grupo largo consiguieron una RVS significativamente superior a los del grupo estándar (el 38 frente al 18%) con menores tasas de recidiva (el 20 frente al 59%).

Sin embargo, este estudio tiene varias limitaciones que obligan a analizar con precaución los resultados. Se trata de un estudio realizado en un solo centro, con un número reducido de pacientes en los que no se evalúa la respuesta bioquímica o histológica, y en los que resulta difícil analizar por subgrupos la influencia de otros factores en la obtención de una RVS, con independencia de la prolongación del tratamiento.

El diseño del estudio de Mangia et al¹⁴ se ha expuesto en el apartado anterior. En este estudio, los pacientes con una PCR positiva en la semana 8 recibieron 72 semanas de tratamiento. Si bien la RVS en el grupo de respondedores lentos fue muy escasa (7,5%) debido a unas importantes tasas de abandono, los pacientes con una RVT completa se beneficiaron de forma significativa de la prolongación del tratamiento en comparación con el grupo estándar (RVS del 63,4 frente al 38,1%).

En el último congreso de la AASLD (San Francisco 2008) se han presentado los resultados finales de un estudio austriaco¹⁸ en el que se evaluaba el tratamiento guiado por la respuesta a éste en las semanas 4 y 12. Los pacientes fueron tratados con interferón pegilado α 2b y ribavirina ajustada al peso durante 4 semanas y aleatorizados 48 o 72 semanas totales de tratamiento si no alcanzaban una RVR. El análisis final de los resultados mostraba una discreta superioridad, sin alcanzar significación estadística, del grupo de prolongación en términos de RVR, especialmente en

los respondedores lentos (el 31% en el grupo de 48 semanas frente al 35% en el grupo de 72 semanas), con una significativa reducción de las recidivas (el 57 frente al 35%).

Los resultados globales de la estrategia de extensión en los respondedores lentos al ser analizados por intención de tratar suelen ser peores debido a la alta tasa de abandonos que se produce en los grupos de continuación, que oscila entre un 15¹⁸ y un 41%¹⁵. Por ello, los resultados de estos estudios deben ser valorados mediante el análisis por protocolo.

Recomendaciones prácticas de las estrategias de individualización del tratamiento en el genotipo 1

Los pacientes con carga viral basal baja y una RVR son los candidatos a acortar la duración del tratamiento a 24 semanas. Queda por definir el punto de corte de viremia basal óptimo. En el documento de consenso para el tratamiento de la hepatitis B y C de la AEEH¹⁹ se recoge la posibilidad de acortamiento del tratamiento en estos pacientes sobre la base de los resultados del estudio de Zeuzem⁸, en el que se empleó una técnica de PCR en la semana 4 muy sensible y en el que la mayoría de los pacientes presentaba una biopsia hepática con índices bajos de fibrosis. Tras analizar el resto de estudios publicados, y sobre la base la escasez de datos concluyentes, es preferible excluir del régimen de 24 semanas de tratamiento a los pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis y a los que no hayan precisado importantes reducciones de dosis en ese período de 24 semanas.

Los pacientes con un patrón de respuesta lenta tienen un alto riesgo de recidiva con el curso convencional de 48 semanas. La AEEH, en su documento de consenso¹⁹, recoge la posibilidad de prolongar el tratamiento a 72 semanas en los respondedores lentos. El beneficio de la estrategia de prolongación se ha confirmado recientemente en un metaanálisis²⁰, presentado en el último congreso de la AASLD, en el que se analizaron 5 estudios aleatorizados en los que se comparaba la estrategia de 48 frente a 72 semanas; se concluyó que la estrategia de prolongación a 72 semanas era beneficiosa exclusivamente cuando la dosis de ribavirina estaba ajustada al peso y se aplicaba a los pacientes con un descenso de viremia superior a $2 \log_{10}$ en la semana 12, pero con una PCR negativa en la semana 24.

Individualización del tratamiento en genotipo 4

La escasa representación de pacientes infectados por el genotipo 4 en la mayoría de los estudios publicados en la individualización del tratamiento hace difícil obtener conclusiones prácticas, aunque el comportamiento parece ser superponible al de los pacientes con genotipo 1. El único estudio publicado exclusivamente en la población infectada por el genotipo 4 se

ha realizado en Egipto, donde el 90% de las hepatitis crónicas por VHC están causadas por el genotipo 4. En este ensayo clínico²¹, los pacientes se aleatorizaron a recibir interferón pegilado α2b y ribavirina ajustada al peso durante 48 semanas (grupo control), frente a un tratamiento de duración variable según la respuesta viral durante el tratamiento. Los pacientes con una RVR se trataban 24 semanas (grupo A); los que conseguían una RVT completa, 36 semanas (grupo B), y los respondedores lentos, 48 semanas (grupo C). Las tasas de RVS globales fueron similares en ambos grupos (el 58% en el grupo control frente al 68% en el grupo variable), manteniéndose al estratificar según la respuesta durante el tratamiento (RVR: el 88 frente al 86%; RVT completa: el 87 frente al 76%; RVT parcial: el 64 frente al 56%). Los autores concluían que los pacientes con una RVR o RVT completa podrían beneficiarse de una estrategia de acortamiento a 24 o 36 semanas. El grado histológico y el estadio de fibrosis se establecían como los principales factores predictores de respuesta; la RVS era nula en el grupo de pacientes con fibrosis 3-4.

Optimización del tratamiento en los genotipos 2 y 3

Estrategia de acortamiento del tratamiento

En las guías de tratamiento de la hepatitis crónica por los genotipos 2 y 3 se recomienda el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina durante 24 semanas con dosis fijas de ribavirina de 800 mg/día, sobre la base de los resultados del estudio de Hadziyannis et al¹¹, donde los resultados virológicos no alcanzaban diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado 24 semanas con dosis de 800 mg/día de ribavirina frente al grupo de 48 semanas con dosis ajustadas al peso (1.000-1.200 mg/día). Sin embargo, al analizar de forma más detallada el estudio se puede observar que los pacientes tratados durante 24 semanas tienen recidivas virológicas con más frecuencia que los tratados durante 48 semanas (el 10 frente al 6%, respectivamente). Este efecto se ve compensado por el hecho de que, en el grupo de 48 semanas, el porcentaje de abandonos es significativamente superior al de 24 semanas, lo que contribuye a que, al final, la RVS se iguale en ambos grupos.

Otro hecho que justifica la suficiencia del tratamiento más corto en los genotipos 2 y 3 se deduce de la cinética viral. Como ya se ha comentado, el descenso de la viremia, tanto en la primera como en la segunda fase de la curva de cinética viral, es más rápido y pronunciado en estos genotipos, lo que se confirma con el hecho de que hasta el 97% de los pacientes infectados por estos genotipos alcanza una RVT completa.

Este perfil cinético tan favorable ha animado a varios investigadores a explorar la conveniencia de los

tratamientos más cortos. Se han publicado 5 estudios en los que se examina el tratamiento durante 12-16 semanas frente a 24 semanas. El diseño, la duración y la dosis de ribavirina son diferentes en cada estudio, lo que hace difícil su comparación y la extracción de conclusiones aplicables a la práctica clínica habitual.

En 2 estudios se aleatoriza a los pacientes basalmente al grupo de tratamiento corto frente al estándar^{22,23}, mientras que en los 3 restantes la aleatorización se basa en la consecución de la RVR²⁴⁻²⁶.

En la tabla IV se resumen las principales características de estos 5 estudios.

Respecto a los estudios con aleatorización basal, el más relevante por número de pacientes incluido ($n = 1.469$) fue el estudio multicéntrico norteamericano publicado por Shiffman et al²³ en el que los pacientes se asignaban a un grupo de tratamiento con interferón pegilado $\alpha 2a$ y ribavirina 800 mg/día durante 16 semanas frente a otro grupo tratado durante 24 semanas. La RVS en el grupo corto fue significativamente inferior a la del grupo control (el 65 frente al 76%), a expensas de un marcado incremento en las recidivas (el 31% en el grupo de 16 semanas frente al 18% en el de 24 semanas). Estas diferencias a favor del grupo control tendían a mantenerse incluso en los pacientes que habían conseguido una RVR (el 79% en la semana 16 frente al 85% en la semana 24), a pesar de que la

tasa de abandonos notificada era superior en el grupo control. La presencia de una viremia basal baja, definida como < 400.000 U/ml, constituía, junto con la RVR, un factor de respuesta favorable, con independencia de la duración del tratamiento (el 82 frente al 81%). Las conclusiones del estudio apuntan a que el tratamiento de 16 semanas no debe ser extensible a todos los genotipos 2 y 3, sino sólo planteable en el subgrupo con un perfil más favorable, sobre la base de la RVR o a la viremia basal.

Mangia et al²⁴ aleatorizaron a los pacientes a un grupo de duración variable según la presencia o no de RVR (12 frente a 24 semanas, respectivamente) y lo compararon con otro grupo de duración estándar durante 24 semanas. Se utilizaron dosis de interferón pegilado $\alpha 2b$ inferiores a las habituales (1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$) y de ribavirina ajustadas al peso. No se encontraron diferencias en la RVS globalmente en ambos grupos (el 76% en el grupo estándar frente al 77% en el grupo variable), si bien el riesgo de recidiva continuaba siendo superior en el grupo de tratamiento corto frente al estándar (el 8,9 frente al 3,6%) aunque estas diferencias se difuminaban por una peor tolerancia del grupo estándar, en el que aumentaban las tasas de abandono.

Dentro del grupo variable, la RVS mayor se consiguió entre los pacientes con RVR tratados 12 semanas

TABLA IV Principales estudios de acortamiento del tratamiento en genotipos 2 y 3

Estudio	Población en estudio	Tratamiento	RVS en RVR (%)	Recidiva en RVR (%)	RVS en no RVR (%)	Recidiva en no RVR (%)
Shiffman et al ²³	$n = 1.463$	A. PEG $\alpha 2a$ 180 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{s} +$ Riba 800 mg/día 16 s B. PEG $\alpha 2a$ 180 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{s} +$ Riba 800 mg/día 24 s	79 85	— —	26 45	— —
Yu et al ²²	$n = 150$	A. PEG $\alpha 2a$ 180 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{s} +$ Riba 1.000-1.200 mg/día 16 s B. PEG $\alpha 2a$ 180 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{s} +$ Riba 1.000-1.200 mg/día 24 s	100 98	— —	57 77	43 9
Von Wagner et al ²⁵	$n = 153$ Aleatorización según RVR	A. PEG $\alpha 2a$ 180 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{s} +$ Riba 800-1.200 mg/día 16 s B. PEG $\alpha 2b$ 180 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{s} +$ Riba 800-1.200 mg/día 24 s	82 80	13 5	— 36	— —
Mangia et al ²⁴	$n = 283$ Aleatorización según RVR	A. PEG $\alpha 2b$ 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{s} +$ Riba 1.000-1.200 mg/día 12 s B. PEG $\alpha 2b$ 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{s} +$ Riba 1.000-1.200 mg/día 24 s	85 76	10 4	— 64	— 6
Dalgard et al ²⁶	$n = 122$ Estratificación según RVR	A. PEG $\alpha 2b$ 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{s} +$ Riba 800-1.400 mg/día 14 s B. PEG $\alpha 2b$ 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{s} +$ Riba 800-1.400 mg/día 24 s	90 —	10 —	— 56	— 26

PEG: interferón pegilado; Riba: ribavirina; RVR: respuesta viral rápida; s: semanas.

frente a los que no consiguieron la RVR y recibieron tratamiento durante 24 semanas (el 85 frente al 64%), mientras que las diferencias con el grupo estándar que consiguieron una RVR y el grupo variable corto fueron pequeñas (el 91% en el grupo estándar frente al 85% en el grupo de tratamiento corto). Todo ello indicaba la conveniencia de detener el tratamiento en la semana 12 en los pacientes que conseguían una RVR.

Los otros 2 estudios en los que se asigna la duración del tratamiento en función de la RVR alcanzan conclusiones similares a favor del tratamiento corto (14 o 16 semanas). Sin embargo, en estos estudios se analizan varios aspectos que pueden marcar diferencias. En el estudio de Von Wagner et al²⁵, los pacientes con genotipo 3 y viremia basal superior a 800.000 U/ml, a pesar de conseguir una RVR, respondían peor durante 16 semanas que en el grupo sin RVR tratado durante 24 semanas (el 55 frente al 67%) y en este subgrupo se planteaba la necesidad de realizar estudios específicos para valorar la conveniencia de aplicar tratamientos más prolongados de 24 semanas. En el estudio de Dalgard et al²⁶ se analizan los factores que influyen en el fenómeno de recidiva en el grupo tratado durante 14 semanas, que fue significativamente mayor en los pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis (el 29% en el grupo con alguna de ellas frente al 5% en el grupo sin ninguna) y con viremias basales superiores a 600.000 U/ml (el 20 frente al 4%).

Respecto a las diferencias entre los genotipos 2 y 3, aunque la mayoría de estudios muestra resultados a favor de una mayor sensibilidad del genotipo 2, esta diferencia se pone más de manifiesto entre los pacientes tratados durante 24 semanas que no alcanzan la RVR: RVS del 53% para el genotipo 2 frente al 39% para el genotipo 3²².

Estrategia de prolongación del tratamiento

Aunque no hay estudios prospectivos al respecto, el análisis retrospectivo del estudio de Hadziyannis et al¹¹ muestra que el riesgo de recidiva es inferior en los grupos tratados durante 48 semanas (el 13 y el 4% frente al 26 y el 24%)²⁷. Por lo tanto, se podría deducir que los pacientes con genotipos 2 y 3 que no alcancen una RVR y con un mayor riesgo de recidiva se podrían beneficiar de una intensificación del tratamiento estándar.

Recomendaciones prácticas de la estrategia de individualización del tratamiento en los genotipos 2 y 3

En el documento de consenso para el tratamiento de la hepatitis B y C¹⁹ publicado por la AEEH se analizan, mediante un metaanálisis de los estudios publicados hasta 2006, las pruebas científicas disponibles respecto al acortamiento del tratamiento en estos geno-

tipos, manifestándose la posibilidad de aplicar esta estrategia exclusivamente en los pacientes con una RVR. El resto de publicaciones presentadas hasta la fecha actual añaden un factor adicional que cabe considerar constituido por la carga viral basal, de forma que los pacientes con una RVR que parten de una viremia más baja (< 400.000 U/ml) parecen ser los que alcanzan mayores tasas de RVS.

Sin embargo, en el metaanálisis²⁰ presentado en el último congreso de la AASLD, en el que se analizaron 7 estudios, el tratamiento durante 24 semanas parecía superior a los tratamientos más cortos, incluso en los pacientes con RVR. Exclusivamente los pacientes con RVR tratados durante 16 semanas y con unas dosis de ribavirina ajustadas al peso parecían逼近arse a los resultados obtenidos con el tratamiento de 24 semanas.

La utilidad de la prolongación del tratamiento en los genotipos 2 y 3 que no consigan una RVR deberá ser evaluada en estudios prospectivos.

Conclusiones

El genotipo del VHC es uno de los principales factores predictores de respuesta. Sin embargo, una vez que se inicia el tratamiento, la respuesta viral durante éste, basada en los estudios de cinética viral, se constituye como el principal predictor de RVS.

Se pueden establecer 2 momentos decisivos durante el tratamiento del VHC que nos permitirán tomar decisiones pronósticas.

El primer punto de decisión es la ausencia de replicación viral en la semana 4 del tratamiento, definido como RVR, que tiene un valor predictivo positivo elevado (90%) y que, asociado con otros factores, nos permitirá tomar decisiones en algunos subgrupos de pacientes para poder individualizar el tratamiento clásico a la baja (estrategias de acortamiento).

El segundo punto de decisión se define por la reducción de la viremia mayor de $2 \log_{10}$ o la negativización del ARN viral en la semana 12 del tratamiento, denominado RVT. Si durante el tratamiento no se alcanza la primera definición de RVT se podrá suspender la medicación al haber escasas posibilidades de conseguir una RVS (valor predictivo negativo del 97%); si, por el contrario, no se alcanza la segunda definición, estaremos ante una RVT parcial y nos permitirá individualizar el tratamiento clásico al alza (estrategias de prolongación).

Con las pruebas científicas disponibles, no es apropiado continuar denominando de forma generalizada a los pacientes infectados por los genotipos 1 y 4 como «difíciles de tratar», al igual que tampoco todos los pacientes con los genotipos 2 y 3 son «fáciles de curar».

Bibliografía

1. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonzales FL Jr, et al. Combination of peginterferon alfa-2a (40 kd) plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347:975-82.
2. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, Rustgi 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 randomized trial. *Lancet.* 2001;358:958-65.
3. Neuman AU, Lam NP, Dehari H, Gretch DR, Wiley TE, Layden TJ, et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon alpha therapy. *Science.* 1998;282:103-7.
4. Zeuzem S, Herrmann E, Lee JH, Fricke J, Neumann AU, Modi M, et al. Viral kinetics in patients with chronic hepatitis C treated with standard or peginterferon α 2a. *Gastroenterol.* 2001;120:1438-47.
5. Marcellin P, Jensen D, Hadziyannis SJ, Ferenczi P. Differentiation of early virologic response (EVR) into RVR, complete EVR (cEVR) and partial EVR (pEVR) allows for a more precise prediction of SVR in HCV genotype 1 patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS) and ribavirin (COPEGUS). *Hepatology.* 2007;46 Suppl 1:818A.
6. Ferenczi P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G, Gonzales FL Jr, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD)/ribavirin. *J Hepatol.* 2005;43:425-33.
7. Drusano GL, Preston SL. A 48-week duration of therapy with pegylated interferon α 2b plus ribavirin may be too short to maximize long-term response among patients infected with genotype-1 hepatitis C virus. *J Infect Dis.* 2004;189:964-70.
8. Zeuzem S, Buti M, Ferenczi P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol.* 2006;44:97-103.
9. Zeuzem S, Pawlotsky JM, Lukasiewicz E, Von Wagner M, Gouli I, Lurie Y, et al. International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2005;43:250-7.
10. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, Pockros PJ, Reddy KR, Hadziyannis S, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon α -2a (40KD)/ribavirin therapy. *Hepatology.* 2006;43:954-60.
11. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alfa2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004;140:346-55.
12. Ferenczi P, Bergholz U, Laferl H, et al. 24 week treatment regimen with peginterferon-alpha-2a (40 KD) (Pegasys) plus ribavirin (Copegus) in HCV genotype 1 or 4 «super-responders». *J Hepatol.* 2006;44 Suppl 2:S6.
13. Yu ML, Dai CY, Huang JF, Chiu CF, Yang YHC, Hou NJ, et al. Rapid virological response and treatment duration for chronic hepatitis C genotype 1 patients: a randomized trial. *Hepatology.* 2008;47:1884-93.
14. Mangia A, Minerva N, Bacca D, Cozzolongo R, Ricci GL, Carreretta V, et al. Individualized treatment duration for chronic hepatitis c genotype 1 patients: a randomized controlled trial. *Hepatology.* 2008;47:43-50.
15. Berg T, Von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology.* 2006;130:1086-97.
16. Sánchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, Enriquez J, Romero-Gómez M, Barcena R, et al. Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology.* 2006;131:451-60.
17. Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis C genotype 1-infected slow responders. *Hepatology.* 2007;46:1688-94.
18. Ferenczi P, Laferl H, Scherzer T-M, Gschwantler M, Maierov A, Brunner H, et al. Response-guided therapy with peginterferon alfa-2a (40 KD) plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C genotype 1 or 4: prospective randomized study of extended therapy in patients without a rapid virological response. *Hepatology.* 2008;48 Suppl 1:357A.
19. Brugera M, Bañares R, Córdoba J, Jardí R, Lahoz JG, Ladero JM, et al. Documento de consenso de la AEEH sobre el tratamiento de las infecciones por los virus de las hepatitis B y C. *Gastroenterol Hepatol.* 2006;29 Supl 2:216-30.
20. Di Martino V, Richou C, Thévenot T, Sánchez-Tapias JM, Ferenczi P. Modulations of peg-interferon plus ribavirin duration according to HCV-genotype and virlogic response at W4 and W12: meta-analyses of RCTS with individual data. *Hepatology.* 2008;48 Suppl 1:404A.
21. Kamal SM, El Kamary SS, Shardell MD, Hashem M, Ahmed IN, Muhammadi M, et al. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in patients with genotype 4 chronic hepatitis C: the role of rapid and early virologic response. *Hepatology.* 2007;46: 1732-40.
22. Yu ML, Dai CY, Huang JF, Hou NJ, Lee LP, Hsieh MY, et al. A randomised study of peginterferon and ribavirin for 16 versus 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C. *Gut.* 2007;56:553-9.
23. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Solá R, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med.* 2007;357:124-34.
24. Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Eng J Med.* 2005;352:2609-17.
25. 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.
26. Dalgard O, Bjørk K, Hellum KB, Myrvang B, 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.
27. Willems B, Hadziyannis SJ, Morgan TR, et al. Should treatment with peginterferon plus ribavirin be intensified in patients with HCV genotype 2/3 without a rapid virological response? *J Hepatol.* 2007;46 Suppl 1:S6.