

Tratamiento antiviral en la cirrosis hepática por el virus de la hepatitis C

E. Martínez-Bauer y X. Forns

Servicio de Hepatología. Institut de Malalties Digestives. Hospital Clínic. Barcelona. España.

El virus de la hepatitis C (VHC) constituye la causa más frecuente de hepatitis crónica y cirrosis hepática (CH) en el mundo occidental, siendo la primera indicación de trasplante hepático en Europa y EE.UU. En la actualidad se estima que la infección por el VHC afecta al 2% de la población de los países desarrollados. De los pacientes infectados, entre un 5 y un 20% desarrollarán una CH a los 20 años de la infección. Los factores de riesgo identificados para el desarrollo de CH son, entre otros, la edad en el momento del contagio, la duración de la infección, el grado de actividad histológica y el consumo de alcohol. Con el tiempo, algunos de estos pacientes presentarán una descompensación de su hepatopatía y hepatocarcinoma. Por todo ello, es fundamental disponer de un tratamiento que evite la progresión a CH de la hepatitis C o que disminuya la incidencia de complicaciones una vez establecida la CH.

Hacia mediados de los ochenta se empezó a usar interferón (IFN) en el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC, aunque su eficacia como monoterapia era muy baja. Posteriormente, con la introducción de la ribavirina (RBV) se consiguió doblar la eficacia del tratamiento, consiguiéndose una respuesta virológica sostenida en aproximadamente el 40% de los pacientes tratados. Recientemente ha aparecido el IFN pegilado, obtenido al unir polietilenglicol a una molécula de IFN alfa recombinante polietilenglicol, con lo cual se consigue alargar la vida media del principio activo y mantener valores adecuados en sangre durante aproximadamente una semana. De esta manera, se consigue evitar los picos y valles derivados de la administración intermitente del interferón recombinante. Los estudios realizados indican que este nuevo interferón administrado en combinación con la ribavirina mejora discretamente la tasa de respuesta sostenida en pacientes con infección crónica por VHC.

Correspondencia: Dr. X. Forns.
 Servicio de Hepatología.
 Institut de Malalties Digestives. Hospital Clínic.
 Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.

De todos los estudios realizados, se puede concluir que existen una serie de factores, tanto relacionados con el huésped como con el virus infectante, que se asocian a una mayor eficacia terapéutica: el sexo femenino, la ausencia de cirrosis, la edad < 45 años, el genotipo viral diferente al 1 y la carga viral baja, siendo estos dos últimos los más determinantes.

TRATAMIENTO EN PACIENTES CON CH COMPENSADA

Inicialmente, la existencia de una CH se consideraba una contraindicación para la monoterapia con IFN, debido al escaso porcentaje de pacientes que obtenían una respuesta virológica sostenida (un 0-5%, según los estudios).

Shiratori et al¹ realizaron un estudio que incluyó 157 pacientes con CH compensada, en el que examinaban la eficacia de dosis más altas de IFN que las administradas en estudios anteriores. La respuesta al tratamiento se monitorizaba mediante la desaparición del ARN del VHC en sangre periférica. El estudio se diseñó para que todos los pacientes recibieran 9 MU tres veces a la semana durante un mínimo de 56 semanas. Se realizaban determinaciones del ARN del VHC cada 8 semanas, y aquellos pacientes que presentaban dos determinaciones consecutivas con viremia indetectable eran aleatorizados para recibir 16 o 32 semanas adicionales de tratamiento. Se consideró respuesta virológica sostenida si el ARN del VHC continuaba negativo 24 semanas tras finalizar el tratamiento. La respuesta virológica global fue del 20%, incrementándose hasta el 32% en pacientes que recibieron 16 semanas adicionales de tratamiento y hasta el 50% en pacientes que recibieron 32 semanas adicionales de tratamiento. Al igual que en estudios anteriores, los pacientes con genotipo 1b respondieron peor que los que tenían un genotipo 2a, aunque aproximadamente en una tercera parte de los pacientes con genotipo 1b en los que se consiguió negativización del ARN del VHC durante el tratamiento se obtuvo una respuesta virológica sostenida. También se observó que los pacientes con negativización precoz del ARN

del VHC tenían una mayor tasa de respuesta virológica, por lo que ésta puede considerarse como factor predictivo de buena respuesta al tratamiento también en pacientes cirróticos.

Los resultados de varios estudios indican que la terapia combinada con RBV duplica la eficacia de la monoterapia con IFN incluso en pacientes cirróticos. A partir de datos individuales obtenidos de pacientes que recibieron tratamiento durante 6 meses, y que estaban incluidos en diversos ensayos en los que existía un grupo de tratamiento con IFN + RBV, Schalm et al² realizaron un análisis para evaluar el beneficio del tratamiento combinado en pacientes cirróticos. Se observó una respuesta global del 28% en el grupo de IFN + RBV, frente a un 9% con monoterapia con IFN. Cuando analizaron el subgrupo de pacientes con CH, de los 24 tratados con monoterapia con IFN ninguno presentó respuesta sostenida, mientras que de los 51 pacientes cirróticos que recibieron terapia combinada, 9 (17%) presentaron una respuesta virológica sostenida. Por tanto, la terapia combinada con interferón y ribavirina sería el tratamiento de elección en pacientes con VHC y CH o fibrosis avanzada.

Heathcote et al³ publicaron los resultados de un ensayo clínico realizado con 271 pacientes con hepatitis crónica por el VHC en fase de CH hepática (78% de los casos) o con puentes de fibrosis (22% de los casos). Los pacientes fueron aleatorizados en tres grupos de tratamiento: el primer grupo recibió tratamiento con IFN alfa-2a a dosis de 3 millones de unidades 3 veces por semana, y los otros dos grupos recibieron IFN pegilado alfa-2a una vez a la semana a dosis de 90 y 180 µg, respectivamente, en todos los casos durante 48 semanas. Los tres grupos terapéuticos presentaban características demográficas, analíticas y virológicas similares. La respuesta virológica sostenida fue del 8, el 15 y el 30% en cada grupo, respectivamente. La diferencia entre los pacientes que recibieron tratamiento con 180 µg de IFN pegilado 2a y los pacientes tratados con IFN alfa-2a convencional a dosis estándares alcanzó significación estadística ($p < 0,05$). En los 26 pacientes que respondieron de forma sostenida a 180 µg de IFN pegilado se produjo un descenso de la viremia superior a 2 logaritmos en la semana 12, y en 23 de ellos el ARN del VHC era ya indetectable. Se observó una buena correlación entre la respuesta histológica y la respuesta virológica, e incluso en los pacientes sin respuesta virológica sostenida se produjo mejoría de los parámetros necroinflamatorios. Como en otros estudios, los factores virológicos desempeñaron un papel fundamental en el tipo de respuesta: en los pacientes tratados con 180 µg de IFN pegilado respondieron un 12% con genotipo 1 frente al 51% con otros genotipos. Dado que en nuestro medio la mayoría de los pacientes cirróticos está infectado por el genotipo 1, la eficacia de los tratamientos actuales en estos pacientes no supera el 20%.

En un estudio publicado por Manns et al⁴ se evaluó la eficacia del IFN pegilado alfa-2b en combinación con la ribavirina frente a tratamiento combinado convencional en pacientes con hepatitis crónica C. En este estudio multicéntrico en el que participaron 62 hospitales, se incluye-

ron 1.530 pacientes que fueron distribuidos aleatoriamente en tres grupos de tratamiento: *a*) un grupo (505 pacientes) que recibió IFN alfa-2b, 3 millones de unidades tres veces por semana, y ribavirina a dosis ajustada según el peso (1.000 mg/día si el peso era inferior a 75 kg y 1.200 mg/día el resto); *b*) un grupo (514 pacientes) que recibió 1,5 µg/kg/semana de IFN pegilado alfa-2b junto a 800 mg/día de ribavirina, y *c*) un grupo (511 pacientes) que recibió 1,5 µg/kg/semana de IFN pegilado alfa-2b durante las primeras 4 semanas, seguido de 0,5 µg/kg/semana durante 44 semanas asociado a 800 mg/día de ribavirina durante todo el tratamiento. En los tres grupos el tratamiento se administraba durante 48 semanas. En este estudio, el número de pacientes con puentes de fibrosis o cirrosis en la biopsia inicial fue significativo: 136 en el primer grupo, 146 en el segundo y 132 en el tercero. Globalmente, se produjo una respuesta virológica en el 54% de los pacientes tratados con dosis altas de IFN pegilado frente al 47% de los tratados con dosis inferiores de IFN pegilado o con IFN alfa-2b, alcanzando esta diferencia significación estadística. Sin embargo, si se analizaba de forma aislada a los pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis, la respuesta virológica sostenida fue significativamente inferior a la de pacientes sin fibrosis avanzada en cada uno de los 3 grupos (oscilando del 41 al 44%) y no había diferencias en cuanto a las 3 pautas terapéuticas.

Fried et al han publicado recientemente un estudio en el que se valoraba la eficacia del IFN pegilado alfa-2a, solo o con ribavirina, frente a IFN alfa-2b con ribavirina⁵. Se evaluaron 1.121 pacientes con hepatitis crónica por el VHC. Se produjo una respuesta virológica sostenida en el 56% de los pacientes que recibieron IFN pegilado alfa-2a y ribavirina, frente a un 44% en aquellos que recibieron IFN alfa-2b y ribavirina o un 29% en aquellos que fueron tratados con IFN pegilado alfa-2a en monoterapia; estas diferencias alcanzaron significación estadística ($p < 0,001$). Como era de esperar, el mayor porcentaje de curaciones se produjo en pacientes infectados con genotipos 2 o 3. En este estudio se incluyeron 144 pacientes con CH. Dentro de este grupo se produjo una respuesta virológica sostenida en 7 (21%) de los 34 pacientes que recibieron IFN pegilado alfa-2a en monoterapia, en 18 (33%) de los 54 que recibieron IFN alfa-2b y ribavirina, y en 24 (43%) de los 56 que recibieron terapia combinada con IFN pegilado alfa-2a y ribavirina. A diferencia del estudio anterior, estos datos sugieren que la combinación de IFN pegilado y ribavirina es la pauta que consigue una mayor eficacia en este grupo de pacientes.

Hay estudios que apuntan que el IFN solo o asociado con ribavirina reduce la actividad necroinflamatoria y progresión de la fibrosis, incluso en aquellos pacientes con una CH ya establecida. Este efecto sería más pronunciado en los pacientes que realizan 48 semanas de tratamiento y en aquellos con una respuesta virológica sostenida⁶. En un estudio publicado recientemente⁷ se analizaron las biopsias obtenidas antes y después del tratamiento de 3.010 pacientes con hepatitis crónica C, que habían sido incluidos en diversos ensayos terapéuticos. Todos ellos eran pacientes *naïve* que recibieron diferentes pautas de trata-

miento antiviral. Se tomó como grupo control a aquellos pacientes que habían recibido monoterapia con IFN alfa-2b, 3 MU 3 veces a la semana durante 24 semanas, y se compararon con otros 9 grupos: 4 de ellos recibieron monoterapia con IFN alfa-2b o con diferentes dosis de IFN pegilado (0,5, 1 y 1,5, respectivamente) durante 48 semanas, y los otros 5 habían recibido terapia combinada con IFN alfa-2b o IFN pegilado a diferentes dosis, durante 24 o 48 semanas y con diferentes dosis de ribavirina. De los pacientes incluidos el 25% presentaba una fibrosis significativa (F2/F3/F4), ya en la primera biopsia. Como era previsible, los resultados demostraron que la mayor tasa de respuesta viral sostenida se produjo en pacientes que recibieron IFN pegilado 1,5 y ribavirina a altas dosis ($> 10,6 \text{ mg/kg}$) durante 48 semanas, alcanzando un 63%. Por el contrario, las menores tasas de respuesta viral sostenida se observaron en pacientes que recibieron monoterapia con IFN alfa-2b durante 24 semanas (5%). En cuanto a la mejoría histológica, se observó una disminución de la fibrosis en el 20% de los pacientes, se mantuvo estable en el 65% y se observó un empeoramiento en el 15%. Analizando los diferentes subgrupos de tratamiento, la proporción de pacientes en que se produjo progresión de la fibrosis fue inferior en aquellos que recibieron IFN pegilado 1,5 y ribavirina a dosis altas durante 48 semanas (8 frente al 23% en el grupo control). Cuando se analizaron los resultados según la respuesta virológica, se observó una menor progresión de la fibrosis en el grupo de pacientes respondedores (7%) que en los que presentaban una recaída (17%) y en los no respondedores (21%), alcanzando esta diferencia significación estadística ($p < 0,001$). De los 153 pacientes con CH establecida antes del tratamiento se observó una mejoría histológica (definida como disminución de la fibrosis en al menos un grado según la escala METAVIR) en el 49% de los pacientes tratados con monoterapia durante 48 semanas o con terapia combinada, y en ninguno del grupo control (tratados con IFN convencional durante 24 semanas). Un tercio de los pacientes con cirrosis establecida que presentaron mejoría histológica obtuvieron una respuesta virológica sostenida. Los resultados de este estudio parecen indicar que la progresión de la fibrosis se conseguiría evitar, sobre todo, en los pacientes tratados con IFN pegilado y ribavirina a altas dosis durante 48 semanas y en aquellos que presentan una respuesta virológica sostenida.

Recientemente, se ha iniciado un estudio multicéntrico (HALT-C)⁸ encaminado a evaluar la influencia del tratamiento con IFN pegilado alfa-2a administrado de forma prolongada en la progresión de la hepatitis crónica por VHC. Se incluyen pacientes que no han respondido a una terapia previa con IFN, asociado o no a ribavirina, o a IFN pegilado en monoterapia. Inicialmente, se tratan con IFN pegilado alfa-2a a dosis de 180 $\mu\text{g}/\text{semana}$ y ribavirina ajustada según el peso. Los pacientes que no hayan conseguido negativizar en ARN del VHC tras 48 semanas desde el inicio del tratamiento serán aleatorizados para recibir monoterapia con IFN pegilado alfa-2a a dosis de 90 $\mu\text{g}/\text{semana}$ durante 42 meses más o continuar los controles sin tratamiento. Se realizarán biopsias al inicio y

tras 2 y 4 años de tratamiento. Los objetivos primarios de dicho estudio son evaluar la eficacia del IFN en la reducción de la progresión de la enfermedad (progresión a cirrosis, aparición de descompensación hepática o aparición de hepatocarcinoma). Un estudio similar (EPIC³), que utiliza IFN pegilado alfa-2b y que incluye pacientes no respondedores con cirrosis (F4) o fibrosis avanzada (F2 y F3), analizará también el papel del tratamiento antiviral prolongado en cuanto a la progresión de la fibrosis (en pacientes F2/F3) y en la prevención de descompensaciones y la aparición de carcinoma hepatocelular (en los pacientes con una CH ya establecida).

TRATAMIENTO EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA DESCOMPENSADA

En estudios realizados en pacientes con CH por el VHB, se observó que el tratamiento con IFN podía producir brotes de hipertransaminasemia, que en algunos casos comportaba un empeoramiento de la función hepática. Por ello, y por sus efectos adversos hematológicos, hasta hace poco la cirrosis por el VHC en fase avanzada se consideraba una contraindicación formal para el tratamiento antiviral.

Sin embargo, esta actitud está cambiando debido a que todos los pacientes con CH por el VHC que se someten a un trasplante hepático presentan una recurrencia de la infección en el injerto. De éstos, un 30% habrán desarrollado una cirrosis *de novo* a los 5-7 años del trasplante.

Halprin et al⁹ han comunicado recientemente los resultados del tratamiento antiviral en 12 pacientes cirróticos descompensados. Seis se encontraban en lista de trasplante convencional. De éstos, dos recibieron IFN sin que se obtuviera respuesta al tratamiento. En 4 casos los pacientes recibieron tratamiento combinado estándar con IFN y ribavirina: dos enfermos no respondieron al tratamiento y los otros dos presentaron una respuesta que fue sostenida en uno de los casos, permaneciendo el ARN del VHC negativo tras el trasplante hepático. En los otros 6 casos el tratamiento se efectuó en pacientes receptores del lóbulo hepático derecho de un donante vivo. En estos pacientes se realizó un tratamiento con dosis inicialmente bajas de IFN y ribavirina, que se incrementaron de forma progresiva en función de la tolerancia a la medicación: en tres pacientes no se obtuvo respuesta, mientras que tres presentaron una respuesta virológica, aunque sólo uno en forma de respuesta sostenida.

Agrawal et al¹⁰ evaluaron la eficacia y la tolerancia del tratamiento antiviral en 89 pacientes con cirrosis hepática por el VHC candidatos a trasplante hepático. El tratamiento pudo realizarse únicamente en 28 pacientes (11 Child B y 17 Child C). De éstos, sólo 3 presentaron respuesta sostenida (dos pacientes infectados por el genotipo 1a y uno infectado por el genotipo 3). Los efectos secundarios fueron frecuentes y en ocasiones graves.

En otro estudio publicado recientemente¹¹ se evaluó la eficacia del IFN alfa-2b como monoterapia o asociado a ribavirina en pacientes que se encontraban en lista de es-

pera para trasplante hepático. De todos los pacientes evaluados, más de la mitad no pudieron participar en el estudio por presentar contraindicaciones para el tratamiento (las más frecuentes fueron la trombopenia y la leucopenia graves). Finalmente, se incluyeron 15 pacientes. En un tercio de los pacientes se produjo la negativización del ARN del VHC y en la mitad un descenso significativo de la carga viral. Ninguno de los dos pacientes que llegaron a trasplantarse durante el estudio negativizaron el ARN del VHC. Los efectos adversos fueron frecuentes (en 13 de los 15 pacientes) y muchos de ellos graves, obligando a reducir la dosis o interrumpir el tratamiento.

Actualmente se está llevando a cabo otro estudio para evaluar la seguridad del tratamiento antiviral en pacientes en lista de espera y valorar su eficacia en la prevención de la infección por el VHC del nuevo injerto¹². Hasta la fecha, se han incluido 30 pacientes: 13 de ellos en lista por CH descompensada y 17 por hepatocarcinoma. El 88% presentaba infección por el genotipo 1. Los pacientes recibieron terapia combinada con IFN 3 MU/día y ribavirina 400 mg/12 h. En 9 pacientes (30%) se produjo la negativización del ARN del VHC. Los 9 pacientes que presentaron respuesta virológica durante el tratamiento fueron sometidos a trasplante hepático: en 3 de ellos se produjo una reinfección del injerto y en 6 el ARN del VHC permanece indetectable después de un seguimiento superior a 6 meses. En 16 pacientes fue necesaria una reducción de la dosis de IFN o ribavirina, y en uno la interrupción del tratamiento por la aparición de efectos adversos. Habrá que esperar a los resultados de estudios que incluyan un número superior de pacientes para valorar su utilidad real en la prevención de la recidiva de la infección por el VHC. Muy probablemente, el tratamiento antiviral en pacientes en lista de espera será beneficioso únicamente para un grupo muy seleccionado de ellos. Debido a la frecuencia y la posible gravedad de las complicaciones atribuibles al tratamiento, estos estudios deben realizarse únicamente en centros con amplia experiencia en el tratamiento de pacientes con hepatitis C y cirrosis hepática.

CONCLUSIONES

Aunque en pacientes con hepatitis crónica C la fibrosis avanzada es un factor predictivo de mala respuesta al tratamiento, la terapia combinada con IFN y ribavirina consigue una respuesta virológica sostenida en aproximadamente el 40% de los casos. En aquellos pacientes con factores predictivos desfavorables (genotipo 1, carga viral alta), la respuesta virológica sostenida no supera el 25%. En pacientes con CH compensada la tolerancia al trata-

miento es similar a pacientes sin CH, aunque suelen requerir más ajustes en el tratamiento debido al notable desarrollo de plaquetopenia o leucopenia. La posible eficacia del tratamiento antiviral en la reducción o estabilización de la progresión de la fibrosis hepática requiere estudios controlados que ya están en marcha. Finalmente, la utilidad del tratamiento antiviral para evitar la recurrencia de la infección por el VHC en pacientes en lista de espera para trasplante hepático es todavía controvertida; es posible que en pacientes seleccionados (con factores predictivos de buena respuesta) dicho tratamiento resulte eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shiratori Y, Yokosuka O, Nakata R, Ihori M, Hirota K, Omata M. Prospective Study of Interferon Therapy for Compensated Cirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C by Monitoring Serum Hepatitis RNA. *Hepatology* 1999;29:1573-80.
2. Schalm SW, Weiland O, Hansen BE, Milella M, Lai MY, Brouwer JT. Interferon-ribavirin for chronic hepatitis C with and without cirrhosis: analysis of individual patient data of six controlled trials. *Gastroenterology* 1999;117:408-31.
3. Heathcote EJ, Schiffman ML, Cooksley GE, Dusheiko GM, Lee SS, Hofman J. Peginterferon alpha-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343:1673-80.
4. Manns MP, Mc Hutchinson JG, Gordon SC, Rusty UK, Schiffman, Albrecht JK. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared to interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
5. Fried MW, Schiffman ML, Rajender Reddy K, Smith C, Marinos G, Gonçales FL, et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
6. Poynard T, Mc Hutchinson J, Davis GL, Esteban Mur R, Goodman Z, Bedosa P, et al. Impact of interferon alpha-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;32:1131-7.
7. Poynard T, Mc Hutchinson J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122:1303-13.
8. HALT-C Trial. *Hepatology* 2002;36:792-3.
9. Halprin A, Trotter JF, Everson G, Wachs M, Bak T, Kugelman M, et al. Post-transplant eradication of hepatitis C by pre-transplant treatment in living donor living transplant recipients [abstract]. *Hepatology* 2001;34:244A.
10. Agrawal S, Mehta S, Daly J, Bonkovsky HL, Katz E, Halvorsen M, et al. Treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha-2b and ribavirin in decompensated cirrhotics listed for transplant [abstract]. A retrospective study. *Hepatology* 2001;34:322A.
11. Crippin JS, McCashland T, Terrault N, Sheiner P, Charlton MR. A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in hepatitis C virus-infected patients awaiting liver transplantation. *Liver Transplant* 2002;8:350-5.
12. García-Retortillo M, Forns X, Serrano T, Suárez F, García-Valdecasas JC, Navasa M, et al. Efficacy and safety of combinations treatment with interferon and ribavirin in cirrhotic patients awaiting liver transplantation. Annual Meeting of the AASL. Boston, 2002.