

Tratamiento de la hepatitis crónica C en pacientes no respondedores al tratamiento estándar

J.M. Sánchez Tapias

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

Los resultados del tratamiento de la hepatitis crónica C han mejorado progresivamente gracias a la introducción de sucesivas modificaciones, tales como la prolongación de la monoterapia con interferón, el tratamiento combinado con ribavirina y, muy recientemente, el empleo de interferón pegilado. Sin embargo, cada uno de estos tratamientos ha dejado tras de sí una amplia población de pacientes no respondedores cuyo manejo terapéutico presenta notables dificultades¹.

El virus de la hepatitis C (VHC) fue descubierto a finales de la década de 1980. Inmediatamente, clínicos y epidemiólogos dispusieron de técnicas serológicas para el diagnóstico de la infección por VHC y en pocos meses se puso de manifiesto su enorme relevancia como agente etiológico responsable de algunas hepatitis agudas y, sobre todo, de una gran parte de las enfermedades crónicas del hígado. Simultáneamente, numerosos estudios pusieron de manifiesto la notable habilidad del VHC para causar infecciones crónicas de muy larga duración, que con frecuencia daban lugar a un daño hepático progresivo hasta la instauración de una cirrosis hepática, que, con o sin la adición de un carcinoma hepatocelular, acababa con la vida del paciente.

Ya en 1986, un estudio piloto había mostrado que la administración de interferón alfa era capaz de inducir un rápido y notable descenso de los valores de transaminasas, hasta su normalización en pacientes con hepatitis crónica no-A, no-B². Estas observaciones condujeron a la realización de un estudio controlado con placebo que se llevó a cabo en 40 pacientes con hepatitis crónica C confirmada serológicamente, en el que se observó una normalización de las transaminasas y una mejoría significativa de las lesiones hepáticas en aproximadamente la mitad de los pacientes que habían recibido interferón durante 6 meses³. Desafortunadamente, la actividad de la enfermedad reapareció, bien durante las últimas semanas de tratamiento

o al poco tiempo de interrumpirlo, en la mayoría de los pacientes que habían respondido, de forma que, tras 6 a 12 meses de seguimiento sin tratamiento, las transaminasas permanecían normales en sólo 2 de los 20 pacientes tratados.

En este estudio se definieron 4 tipos de respuesta al interferón, que siguen vigentes hoy en día: respuesta sostenida, respuesta seguida de recaída al interrumpir el tratamiento, respuesta con recaída durante el tratamiento y ausencia de respuesta. Con la utilización de las técnicas para la determinación del ARN-VHC en el suero se puso de manifiesto que los cambios bioquímicos siguen un paralelismo estrecho, aunque no absoluto, con los cambios serológicos, de forma que la presencia de transaminasas elevadas durante o después del tratamiento se acompaña casi siempre de la positividad del ARN-VHC en el suero, indicativa de actividad replicativa del VHC, mientras que la negativización de este marcador se acompaña, en general, de la normalización de las transaminasas. En la actualidad, la generalización del uso de técnicas muy sensibles para la determinación del ARN-VHC en el suero ha hecho posible que la respuesta al tratamiento pueda ser definida con más precisión en términos virológicos.

El descubrimiento de que la hepatitis crónica C era una enfermedad potencialmente progresiva y a menudo de fatales consecuencias, la posibilidad de diagnosticarla de forma fiable y la disponibilidad de un fármaco que podía ser eficaz, despertaron en los inicios de la década de 1990 un enorme interés por la investigación clínica del tratamiento de la hepatitis crónica con interferón alfa. Tras la aprobación por las autoridades sanitarias para utilizar este fármaco, bajo la presión de los propios pacientes y, a menudo, con la ayuda, tal vez interesada, de la industria farmacéutica, hepatólogos, gastroenterólogos e internistas de todo el mundo iniciaron el uso a gran escala del interferón en el tratamiento de la hepatitis crónica C. El empleo intensivo del interferón alfa en monoterapia logró la curación de la hepatitis crónica C en alrededor del 10-20% de los pacientes que recibieron tratamiento, pero generó una nutrida población de pacientes que no mostraron una respuesta sostenida, entre los que se incluían pacientes que respondieron pero recayeron al interrumpir el tratamiento

Correspondencia: Dr. J. M. Sánchez Tapias.
Villarreal, 130. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: sanchez@medicina.ub.es

Recibido el 9-9-2003; aceptado para su publicación el 9-9-2003.

y, más frecuentemente, pacientes que no respondieron al tratamiento.

El tratamiento de estos pacientes ha sido motivo permanente de preocupación durante la última década, preocupación que aún persiste, puesto que todavía no se ha encontrado una solución satisfactoria. Numerosos intentos de tratar por segunda vez con interferón en monoterapia a estos enfermos tuvieron poco éxito, ya que, casi indefectiblemente, la respuesta al segundo tratamiento era similar a la del primero: recaída o no respuesta. Sólo algunos pacientes presentaban una respuesta sostenida tras un segundo tratamiento más enérgico o más prolongado con interferón en monoterapia⁴. Por este motivo, el Panel de la Primera Conferencia de Consenso sobre el manejo de la hepatitis C auspiciada en 1997 por el NIH de los Estados Unidos no aconsejaba repetir el tratamiento con monoterapia con interferón de los pacientes no respondedores a una primera tanda de tratamiento⁵.

La introducción del tratamiento combinado con interferón alfa 2b y ribavirina a finales de la década de 1990 supuso una mejora sustancial de la terapia de la hepatitis crónica C, puesto que esta combinación, administrada durante 48 semanas, aumenta la tasa de respuesta sostenida hasta cerca del 30% en pacientes infectados por genotipo 1 y hasta cerca del 70% en los pacientes infectados por genotipos 2-3^{6,7}. Más recientemente, el empleo de interferón alfa-2b o alfa-2a pegilado en combinación con ribavirina ha determinado un nuevo incremento de la eficacia terapéutica en enfermos *naïve*, que se acerca al 50% en los pacientes con genotipo 1 y al 90% en los pacientes con genotipo 2-3^{8,9}.

Los mejores resultados de la terapia combinada en pacientes *naïve* impulsaron a examinar su posible eficacia en pacientes sin respuesta sostenida a la monoterapia con interferón. Un estudio exploró de forma controlada la efectividad de la terapia combinada con interferón alfa-2b y ribavirina en un amplio grupo de pacientes recaedores¹⁰. Sus resultados demostraron que el tratamiento combinado constituye una buena opción para los pacientes que han recaído tras una tanda de monoterapia con interferón. Tras 6 meses de tratamiento combinado se obtuvo una respuesta virológica sostenida en el 30% de los pacientes infectados por genotipo 1 y en más del 70% de los infectados por otros genotipos; estas tasas de respuesta fueron superiores en los pacientes con viremia baja, ya que alcanzaron el 100% en los pacientes con genotipo no 1 y viremia inferior a 2×10^6 copias/ml. En pacientes recaedores infectados por genotipo 1, el tratamiento combinado administrado durante 12 meses puede alcanzar una tasa de respuesta del 70% o incluso mayor si la viremia inicial es baja¹¹. Es razonable pensar que la administración combinada de interferón pegilado y ribavirina permita mejorar estas tasas de respuesta en los recaedores a la monoterapia con interferón, si bien este aspecto todavía no ha sido explorado específicamente.

Un problema diferente y de solución más difícil es el que plantean los pacientes genuinamente no respondedores a la monoterapia con interferón. En estos pacientes se ha llevado a cabo una multitud de ensayos terapéuticos, la

mayoría no controlados, con muestras de pacientes de tamaño muy diverso aunque en general pequeño, y en pocos estudios se incluyó más de un centenar de pacientes. Las pautas terapéuticas que se han utilizado también son muy variables e incluyen monoterapia con interferón alfa a diferentes dosis y duración, otros interferones como el interferón consenso, terapia combinada con ribavirina, administrando el interferón también a dosis variables y utilizando o no pautas de inducción, combinaciones con otros fármacos, etc. Las poblaciones de pacientes estudiadas también han sido heterogéneas, ya que su tratamiento inicial no fue uniforme y, puesto que muchos de estos estudios utilizaron las transaminasas como criterio de respuesta, es seguro que se estudiaron pacientes con distinto grado de respuesta virológica y, por tanto, con distinta sensibilidad al tratamiento. A pesar de tal heterogeneidad metodológica, los resultados, con pocas discrepancias, indican claramente que el retratamiento con interferón y ribavirina, aunque superior al retratamiento con interferón, todavía es demasiado ineficaz en los pacientes no respondedores a la monoterapia con interferón. Si bien la respuesta virológica al finalizar el tratamiento combinado es de alrededor del 30%, no más del 20% de los pacientes tratados mantienen la respuesta al suspender el tratamiento. La respuesta sostenida es inferior, de alrededor del 10% o menor, en pacientes infectados por genotipo 1. Además, la tasa de interrupción prematura del tratamiento, bien por efectos adversos o por mala tolerancia subjetiva, es elevada, del 10%. La impresión de baja eficacia del retratamiento con interferón y ribavirina que se desprende de la revisión de estos estudios queda corroborada por los resultados de varios metaanálisis publicados recientemente¹²⁻¹⁵.

No obstante, se han identificado algunos factores cuya presencia se asocia a una tasa de respuesta moderadamente más elevada: edad menor de 40 años, infección por genotipo 2 o 3, viremia baja, ausencia de fibrosis avanzada, o gamma-GT normal. Un estudio ha sugerido que la ausencia de respuesta virológica precoz, con persistencia de ARN-VHC en el suero tras 12 semanas de tratamiento, tiene un alto valor predictivo de no respuesta virológica sostenida en estos pacientes. La administración de dosis plenas de ribavirina (1-1,2 g/día), la prolongación del tratamiento combinado durante 48 semanas y, posiblemente, el uso de dosis altas de interferón incrementan, aunque modestamente, las probabilidades de conseguir una respuesta virológica sostenida.

La posible efectividad del tratamiento combinado con interferón pegilado y ribavirina en pacientes no respondedores a monoterapia con interferón o a terapia combinada con interferón convencional y ribavirina se está evaluando en varios estudios controlados. Los resultados preliminares, aún no publicados *in extenso*, sugieren que el tratamiento combinado en no respondedores a monoterapia es algo más eficaz si se utiliza interferón pegilado en vez de interferón convencional, si bien las diferencias no parece que sean espectaculares. Los pacientes no respondedores a la combinación interferón-ribavirina responden poco al tratamiento combinado con interferón pegilado.

Los frecuentes efectos adversos de los tratamientos combinados con interferón y ribavirina, el elevado costo de los medicamentos, el incremento de la actividad asistencial que implica su uso y la interferencia que determinan en la vida normal del paciente, junto con su baja eficacia en pacientes no respondedores, desaconsejan claramente la generalización de su empleo en estos enfermos. Ello no quiere decir que todos los pacientes no respondedores deban necesariamente ser excluidos de cualquier opción terapéutica. Algunos de ellos, cuidadosamente seleccionados atendiendo a criterios predictivos de respuesta, entre los que se debería incluir una valoración cuidadosa de la respuesta al primer tratamiento, pueden beneficiarse de un segundo tratamiento.

Otro aspecto a considerar es el grado de urgencia en conseguir la inactivación de la enfermedad en casos individuales. En una proporción muy considerable, los pacientes con hepatitis crónica C presentan lesiones hepáticas modestas, con fibrosis hepática ausente, leve o moderada. Si estos pacientes no responden al tratamiento inicial, su probabilidad de empeoramiento a corto o medio plazo es remota, lo que hace razonable la abstención terapéutica en tanto no se disponga de fármacos más eficaces.

Desafortunadamente, y ésta es la parte más importante del problema, muchos no respondedores presentan lesiones hepáticas más avanzadas y tienen muchas más probabilidades de desarrollar complicaciones graves a corto o medio plazo. A menudo, estos pacientes presentan un perfil muy desfavorable en cuanto a respuesta virológica sostenida, por su edad más avanzada, infección por genotipo 1 y viremia elevada. En la actualidad no disponemos de recursos terapéuticos bien definidos para estos casos. En diversas ocasiones se ha sugerido que la prolongación del tratamiento con interferón puede detener la progresión de la fibrosis hepática en pacientes sin respuesta virológica, y esta posibilidad ha servido de base para la puesta en marcha de al menos 2 amplios y ambiciosos ensayos clínicos, actualmente en progreso, para evaluar si el tratamiento de mantenimiento a largo plazo con dosis bajas de interferón pegilado es capaz de prevenir la progresión de la enfermedad, la aparición de descompensación clínica o el desarrollo de carcinoma hepatocelular en pacientes con lesiones hepáticas avanzadas no respondedores al tratamiento combinado desde el punto de vista virológico. Hasta que se conozcan los resultados de estos estudios y mientras no se disponga de terapias más eficaces, cuya búsqueda continúa, la hepatitis crónica C que no responde al tratamiento convencional seguirá constituyendo un importante desafío terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shiffman ML. Retreatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S128-S34.
2. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, di Bisceglie A, Peters M, et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human interferon. A preliminary report. *N Engl J Med* 1986;315:1575-8.
3. Di Bisceglie A, Martin P, Kassianides C, Lisker-Melman M, Murray L, Waggoner JG, et al. JH. Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1989;321:1506-10.
4. Alberti A, Chemello L, Noventa F, Cavalletto L, de Salvo G. Therapy of hepatitis C: retreatment with alpha interferon. *Hepatology* 1997;26(Suppl 1):137S-42S.
5. Consensus Development Panel. National Institutes of Health consensus development conference panel statement. *Hepatology* 1997;26(Suppl 1):2S-10S.
6. Reichard O, Norkrans G, Frydén A, Braconier JH, Sönnernborg A, Weiland O. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon α -2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. *Lancet* 1998;351:83-7.
7. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon α -2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92.
8. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon α -2b plus ribavirin compared with interferon α -2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
9. Fried MW, Shiffman M, Reddy R, Smith C, Marinos G, Goncalves FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
10. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon SC, Trepo C, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1493-9.
11. Di Marco V, Almasio P, Vaccaro A, Ferraro D, Parisi P, Cataldo MG, et al. Combined treatment of relapse of chronic hepatitis C with high-dose α -2b interferon plus ribavirin for 6 or 12 months. *J Hepatol* 2000;33:456-62.
12. Cummings KJ, Lee SM, West ES, Cid-Ruzafa J, Fein SG, Aoki Y, et al. Interferon and ribavirin vs interferon alone in the retreatment of chronic hepatitis C previously nonresponsive to interferon: A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001;285:193-9.
13. Cheng SJ, Bonis PA, Lau J, Pham NQ, Wong JB. Interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C who did not respond to previous interferon therapy: a meta-analysis of controlled and uncontrolled trials. *Hepatology* 2001;33:231-40.
14. Cammà C, Bruno S, Schepis F, Lo Iacono O, Andreone P, Gramenzi AG, et al. Retreatment with interferon plus ribavirin of chronic hepatitis C non-responders to interferon monotherapy: A meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2002;51:864-9.
15. San Miguel R, Guillén F, Cabases JM, Buti M. Meta-analysis: combination therapy with interferon alpha 2a/2b and ribavirin for patients with chronic hepatitis C previously non-responsive to interferon. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1611-21.