

# Hepatitis C

## TERAPÉUTICA

MARIA BUTI

Servicio de Hepatología-Medicina Interna. Hospital General Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona. España.

## Tratamiento de la hepatitis crónica C. Factores relacionados con la respuesta

### Puntos clave

El tratamiento recomendado para la hepatitis crónica C es la asociación de interferón pegilado alfa y ribavirina durante 24-48 semanas. La eficacia del tratamiento definida como respuesta virológica sostenida es de alrededor del 55%.

La duración del tratamiento depende fundamentalmente del genotipo del virus de la hepatitis C. En los pacientes infectados por genotipo 1, el tratamiento debe realizarse durante 48 semanas, mientras que en los infectados por los genotipos 2 o 3 se realizará durante 24 semanas.

La respuesta al tratamiento está relacionada con el genotipo del VHC. En los pacientes con infección por genotipo 1 la respuesta virológica sostenida es, aproximadamente, del 40%, mientras que en los infectados por los genotipos 2 o 3 la respuesta es del 80%. Otros factores, como la carga viral, el sexo, la edad del paciente, el peso corporal y el grado de lesión histológica desempeñan un papel menos importante.

La determinación cuantitativa del ARN-VHC a las 12 semanas del tratamiento permite predecir la respuesta virológica sostenida. Si no existe una caída de más de 2 logaritmos en la concentración de ARN-VHC se aconseja suspender el tratamiento en los pacientes con genotipo 1.

La respuesta virológica sostenida se acompaña de normalización en los valores de las transaminasas y de mejoría de la actividad inflamatoria hepática. Esta respuesta suele ser duradera.

La hepatitis C es la causa más frecuente de hepatitis crónica en España. Se calcula que aproximadamente 5 millones de personas están infectadas en la Unión Europea<sup>1</sup>. De ellas, aproximadamente un 60% presenta una enfermedad hepática crónica<sup>2,3</sup>. En la actualidad, el tratamiento de la hepatitis crónica C está indicado en aquellos pacientes con valores elevados de transaminasas, positividad de anticuerpos anti-VHC y del ARN del VHC en el suero, y lesiones de hepatitis crónica en la biopsia hepática. Son, por lo tanto, los pacientes que con mayor riesgo de desarrollar una enfermedad hepática progresiva y evolucionar a una cirrosis hepática<sup>2-4</sup>.

### Tratamiento inicial de la hepatitis crónica C

El tratamiento actual de la hepatitis crónica C es la combinación de interferón pegilado y ribavirina<sup>4</sup>. La pegilación es un proceso que consiste en la unión de una sustancia inerte, el polietilén glicol, al interferón, lo que da lugar a una molécula de mayor peso molecular. El interferón pegilado se caracteriza por tener una vida media más prolongada que el interferón recombinante<sup>5</sup>. Existen dos formas de interferón pegilado, el peginterferón alfa-2b y el peginterferón alfa-2a. En ambos casos, la molécula original de interferón recombinante ha sido pegilada y el resultado ha sido la obtención de un producto que puede administrarse una vez por semana<sup>6-8</sup>. La dosis varía según el tipo de interferón pegilado. El interferón alfa-2b se administra según el peso corporal. La dosis recomendada es de 1,5 µg/kg de peso por semana, mientras que la dosis de interferón pegilado alfa-2a es fija, de 180 µg por semana. La ribavirina se administra por vía oral, depen-

diendo del peso corporal (1.000 mg para sujetos de menos de 75 kg y 1.200 mg para aquellos cuyo peso sea  $\geq 75$  kg<sup>4,9,10</sup>). La duración del tratamiento depende de una serie de factores de predicción de respuesta, de los cuales el más importante es el genotipo viral. Se recomienda tratar a los pacientes infectados por genotipo 1 durante 48 semanas, mientras que el tratamiento de los infectados por los genotipos 2 o 3 tendrá una duración de 24 semanas. Para los pacientes infectados por otros genotipos (genotipos 4, 5, 6 o no tipificables) no existe todavía suficiente información, por lo que se recomienda un tratamiento de 48 semanas, como si estuvieran infectados por el genotipo 1<sup>3,4,9,10</sup>.

En pacientes "naïve" (previamente no tratados), el tratamiento combinado con interferón pegilado y ribavirina consigue una respuesta virológica sostenida global del 55%, independientemente del tipo de interferón pegilado utilizado. Los pacientes con infección por genotipo 1 presentan una respuesta virológica sostenida de aproximadamente el 40%, y en los pacientes con infección por genotipos 2 o 3 la respuesta es del 80%. Otros factores, como la carga viral, el sexo, la edad del paciente, el peso corporal y el grado de lesión histológica, desempeñan un papel menos importante<sup>4,5</sup>.

**Tabla 1.** Indicaciones de tratamiento de hepatitis crónica C

Hepatitis crónica C compensada
Elevación persistente de transaminasas
ARN-VHC positivo en suero
Biopsia hepática
Actividad necroinflamatoria moderada-grave
Fibrosis

## Lectura rápida

El tratamiento de la hepatitis crónica C está indicado en aquellos pacientes con los valores de transaminasas persistentemente elevados, presencia de ARN-VHC en el suero y lesiones de hepatitis crónica en la biopsia hepática.

El tratamiento actual de los pacientes con hepatitis crónica C es la combinación de interferón pegilado alfa y ribavirina. El interferón pegilado se administra por vía subcutánea una vez por semana. La dosis es distinta según el tipo de interferón pegilado. La dosis del interferón alfa-2b es de 1,5 µg/kg de peso por semana, mientras que para el interferón pegilado alfa-2a es de 180 µg por semana. La ribavirina se administra por vía oral, dependiendo del peso corporal (1.000 mg para sujetos de menos de 75 kg y 1.200 mg para sujetos de peso ≥ 75 kg).

Antes de iniciar el tratamiento es recomendable la determinación del genotipo del VHC para establecer la duración del tratamiento.

En los pacientes infectados por el genotipo 1 el tratamiento debe realizarse durante 48 semanas, mientras que en los infectados por los genotipos 2 o 3 el tratamiento combinado debe administrarse durante 24 semanas.

**Tabla 2.** Tratamiento de hepatitis crónica C en pacientes no tratados previamente

	Peginterferón	Ribavirina
<b>Genotipo 1</b>	Peginterferón alfa-2b, 1,5 µg/kg/semana × 48 semanas Peginterferón alfa-2a, 180 µg/semana × 48 semanas	1.000-1200 mg/día según peso corporal × 48 semanas
<b>Genotipo 2-3</b>	Peginterferón alfa-2b, 1,5 µg/kg/semana × 24 semanas Peginterferón alfa-2a, 180 µg/semana × 24 semanas	800 mg/día × 24 semanas

## ¿Cómo definir la respuesta al tratamiento?

La respuesta al tratamiento se define atendiendo a criterios bioquímicos (normalización de las transaminasas), criterios virológicos (negativización del ARN-VHC) y criterios histológicos (mejoría en el índice de actividad inflamatoria hepática). La respuesta más utilizada es la virológica, y debe medirse al final del tratamiento y al cabo de 6 meses de haber finalizado, lo que se conoce como respuesta virológica sostenida. Se sabe que en los pacientes que presentan una respuesta virológica sostenida esta tiene una duración de más de 10 años como mínimo<sup>2,3</sup>.

## Factores de predicción de respuesta

Existe una serie de factores de predicción de respuesta al tratamiento que puede dividirse en dos apartados: factores de predicción basales y factores de predicción durante el tratamiento. Dentro de los factores basales, el más importante es el genotipo viral. Los pacientes con genotipo 1 presentan una respuesta inferior al tratamiento, de alrededor del 40% utilizando peginterferón y ribavirina durante 48 semanas, mientras que en los pacientes con infección por los genotipos 2 o 3, la respuesta al tratamiento combinado durante 24 o 48 semanas es la misma, aproximadamente del 80%. Además, en los pacientes infectados por los genotipos 2 o 3 se puede utilizar una dosis de ribavirina inferior a 800 mg al día, dado que estos pacientes responden de forma similar tanto si se utilizan dosis de 1.000, 1.200 o 800 mg de ribavirina, por lo que se aconseja tratarlos con 800 mg de ribavirina<sup>3,9-11</sup>. En los pacientes infectados por genotipo 1, especialmente si presentan una elevada carga viral, la respuesta virológica sostenida es inferior y deben ser tratados durante 48 semanas con dosis de ribavirina ajustadas al peso corporal<sup>4</sup>.

Otros factores basales capaces de predecir la respuesta sostenida son la carga viral, el grado de lesión histológica, el sexo y el peso corporal<sup>3,4</sup>.

La cuantificación del ARN se realiza mediante técnicas de PCR, la mayoría de ellas comerciales. Se ha observado que aquellos pacientes con cargas virales superiores a 2.000.000 copias/ml o 800.000 UI/ml presentan una peor respuesta al tratamiento que aquellos con cargas virales más bajas. El problema principal de la cuantificación del ARN-VHC reside en las técnicas para su determinación que no están todavía bien estandarizadas y que ofrecen resultados distintos, incluso en unidades diferentes dependiendo de la prueba, lo que dificulta la comparación e interpretación de los resultados. Es importante estandarizar estas determinaciones para su uso clínico.

Los pacientes con lesiones de cirrosis hepática también presentan un porcentaje más bajo de respuesta virológica sostenida<sup>7</sup>. Otro factor relacionado con la respuesta es el sexo: las mujeres responden mejor que los varones. Los pacientes con bajo peso corporal también presentan un porcentaje más elevado de respuesta sostenida, así como aquellos pacientes con una menor duración de la infección<sup>3,4</sup>.

Durante el tratamiento, los factores de predicción de respuesta son la negativización precoz o el descenso rápido de las concentraciones de ARN-VHC y la adherencia o cumplimiento del tratamiento. La mayoría de los pacientes que consiguen una respuesta sostenida al tratamiento combinado normaliza las transaminasas y negativiza el ARN-VHC durante las primeras 24 semanas<sup>3,4,10</sup>. Más recientemente se ha comprobado que el descenso de las concentraciones de ARN-VHC de más de 2 logaritmos durante las primeras 12 semanas de tratamiento es un factor de predicción de respuesta virológica sostenida, especialmente para los pacientes más difíciles de tratar, los infectados por genotipo 1. El valor de predicción negativo de esta determinación es del 100%, es decir, aquellos pacientes que no alcancen un descenso de las concentraciones del ARN-VHC su-

perior a 2 logaritmos durante las 12 primeras semanas del tratamiento difícilmente van a presentar una respuesta virológica sostenida. Por esto se recomienda a estos pacientes suspender el tratamiento. El valor de predicción positivo de la determinación del ARN-VHC a las 12 semanas de tratamiento es inferior, de alrededor del 80%. Esto significa que algunos enfermos, a pesar de negativizar rápidamente el ARN-VHC, no van a presentar una respuesta virológica sostenida.

Otro factor importante durante el tratamiento y que está asociado a la respuesta virológica sostenida es el cumplimiento del mismo<sup>12</sup>. En algunas ocasiones, la realización y cumplimiento del tratamiento es difícil debido a los efectos adversos o a la mala tolerancia de ambos fármacos, y a menudo es necesario reducir las dosis de los fármacos o, más raramente, suspender el tratamiento. Es conveniente explicar al paciente la importancia del cumplimiento en el tratamiento, ya que se ha observado que el porcentaje de respuesta virológica sostenida se incrementa en más del 10% en aquellos enfermos que son capaces de recibir más del 80% de las dosis de peginterferón y ribavirina durante más del 80% de la duración del tratamiento. Esto es especialmente importante en los pacientes infectados por genotipo 1.

En los pacientes que presentan una respuesta virológica sostenida, esta se mantiene durante un período de tiempo superior a 10 años, como se puede comprobar en los estudios de seguimiento prolongado, y probablemente la persistencia de la respuesta virológica e histológica supone la curación de la enfermedad<sup>8-10</sup>.

## Monitorización y efectos adversos del tratamiento

Antes de empezar el tratamiento debe realizarse un análisis completo que incluya autoanticuerpos, anticuerpos frente al virus de la inmunodeficiencia humana, TSH y prueba del embarazo. Durante el tratamiento se recomienda repetir las determinaciones de TSH cada 3-6 meses, ya que el interferón puede desencadenar alteraciones tiroideas. Además de los controles de función hepática se deben realizar hemogramas a las 4 semanas del inicio de tratamiento y, después, cada 6 semanas<sup>2,3</sup>. Los efectos adversos del tratamiento son los característicos del interferón. Algunos son muy frecuentes y aparecen al inicio del tratamiento, como la fiebre, la fatiga, el cansancio, la astenia, la irritabilidad, los cambios de carácter, el insomnio, la caída del cabello, etc. Más raramente y durante el tratamiento

pueden detectarse datos analíticos de supresión de la médula ósea (leucopenia y plaquetopenia) y problemas neuropsiquiátricos (depresión, irritabilidad). Alrededor de un 15% de los pacientes precisa una reducción de la dosis de peginterferón como consecuencia de los efectos adversos, y en aproximadamente el 5% es necesario interrumpir el tratamiento. Otros efectos adversos muy poco frecuentes son las alteraciones tiroideas, hipo o hipertiroidismo, lesiones cutáneas como el liquen plano, crisis convulsivas, retinopatía y fibrosis pulmonar<sup>13</sup>. Los efectos adversos de la ribavirina son el desarrollo de una anemia hemolítica, la genotoxicidad (por lo que se recomienda utilizar medidas contraceptivas tanto en varones como en mujeres), y otros efectos menores y menos frecuentes, como el prurito, el exantema cutáneo y la tos.

## Pacientes que no responden al tratamiento

No existe ninguna alternativa terapéutica eficaz para estos pacientes<sup>2,3</sup>. Los pacientes que previamente no respondieron al interferón pueden ser retratados con interferón y ribavirina, con una tasa de respuesta virológica de entre el 15 y el 20%<sup>4</sup>. En los pacientes que no responden al tratamiento combinado, la combinación de peginterferón y ribavirina no está indicada, ya que los resultados preliminares muestran una tasa de respuesta muy baja.

## Pacientes con recidiva tras monoterapia con interferón

En los pacientes con recidiva tras tratamiento con interferón, el tratamiento combinado ofrece unos resultados excelentes. El tratamiento combinado durante 6 meses en los pacientes con respuesta transitoria proporciona una respuesta sostenida del 50% y su prolongación hasta un año incrementa la respuesta hasta el 72%<sup>14</sup>.

## Futuro

En la actualidad se dispone de un buen tratamiento para la hepatitis C, aunque todavía no se trata del tratamiento óptimo. Quedan distintos grupos de pacientes con hepatitis C que no pueden beneficiarse de estos tratamientos, bien porque esta contraindicado (caso de los pacientes con cirrosis descompensada), bien

### Lectura rápida



A las 12 semanas de tratamiento los pacientes que no presenten una caída de más de 2 logaritmos en la carga viral (ARN-VHC) tienen muy escasas posibilidades de presentar una respuesta virológica sostenida y, por lo tanto, se aconseja suspender el tratamiento.

Durante el tratamiento y en los 6 meses posteriores deben llevarse a cabo medidas anticonceptivas, tanto en varones como en mujeres, ya que la ribavirina es teratogénica.

El factor más importante relacionado con la respuesta es el genotipo viral. Los pacientes infectados por el genotipo 1 son los que presentan una peor respuesta al tratamiento.

Las mujeres jóvenes con infección de corta duración infectadas por los genotipos 2 o 3, baja carga viral, bajo peso corporal y lesiones hepáticas con escasa fibrosis presentan una mejor respuesta al tratamiento.

El principal efecto adverso de la ribavirina es la aparición de una anemia hemolítica, dosis dependiente. Durante el tratamiento deben realizarse controles de hemograma y ajustar la dosis de ribavirina según los valores de hemoglobina.

No existe ninguna alternativa terapéutica recomendada para los pacientes que no responden al tratamiento combinado.



## Bibliografía recomendada

National Institutes of Health  
Consensus Development  
Conference Statement:  
Management of Hepatitis C  
2002 (June 10-12, 2002).  
Gastroenterology  
2002;123:2082-99.

Documento que recoge las recomendaciones de la conferencia de consenso americana sobre la utilización de interferón pegilado y ribavirina, así como las indicaciones y pautas de tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica C.

Manns MP, McHutchison 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.

Fried MW, Shiffman ML, Reddy R, Smith C, Marinos G, Gonçalves 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, Cheinquer H, Morgan T, Diago M, Jensen DM, Sette H, et al. Peginterferon alfa-2a (40kD) (PEGASYS) in combination with ribavirin (RBV): efficacy and safety results from a phase III, randomized, double-blind multicentre study examining effect of duration of treatment and RBV dose. *J Hepatol* 2002;36(suppl 1):3.

Ensayos clínicos controlados que han servido para la aprobación de los interferones pegilados y la ribavirina. Estos estudios multicéntricos realizados en países americanos, europeos y en Australia evaluaron el tratamiento combinado con interferón pegilado y ribavirina, y compararon los resultados frente a la combinación de interferón y ribavirina.

porque su eficacia es muy baja (caso de los pacientes trasplantados hepáticos). Existen todavía algunas preguntas sin contestar, como son la dosis óptima de peginterferón, la importancia de las dosis de interferón pegilado y ribavirina ajustadas al peso corporal en la respuesta virológica sostenida, etc. Para los pacientes que no responden al tratamiento combinado todavía no se dispone de alternativas terapéuticas eficaces. Finalmente, se necesitan nuevos tratamiento más eficaces, mejor tolerados y de coste más asequible para los pacientes con hepatitis crónica C. En la actualidad se están empezando a llevar a cabo estudios con inhibidores de distintas enzimas del VHC, como las proteasas, helicasas o polimerasas de administración oral, que podrían contribuir a mejorar el tratamiento.

## Bibliografía



● Importante ● ● Muy importante

■ Metaanálisis  
■ Ensayo clínico controlado  
■ Epidemiología

1. ● Global Surveillance and Control of Hepatitis C. Report of a WHO Consultation. *Journal of Viral Hepatitis* 1999;6:35-47.
2. ● EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. *Journal of Hepatology* 1999;30:956-61.
3. ● ● National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel Statement. Management of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36S:1-3.

4. Di Bisceglie AH, Hoofnagle JH. Optimal Therapy of Hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:s121-7.

### REVISIÓN ACTUALIZADA DE LA CONFERENCIA DE CONSENSO NIH 2002

5. Glue P, Fang JWS, Rouzier-Panis R, Raffanel C, Sabo R, Gupta SK, et al. Pegylated interferon- $\alpha$ 2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:556-67.

### DESCRIPCIÓN DE LA MOLÉCULA DE PEGINTERFERÓN ALFA-2B

6. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai M-Y, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666-72 (ECC).
7. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WGE, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343:1673-80.
8. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, et al. A randomized, double blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:395-403.
9. Manns MP, McHutchison 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.
10. Fried MW, Shiffman ML, Reddy R, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
11. Hadziyannis SJ, Cheinquer H, Morgan T, Diago M, Jensen DM, Sette H, et al. Peginterferon alfa-2a (40kD) (PEGASYS) in combination with ribavirin (RBV): efficacy and safety results from a phase III, randomized, double-blind multicentre study examining effect of duration of treatment and RBV dose. *J Hepatol* 2002;36(suppl 1):3.
12. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained virologic response in genotype 1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123:1061-1069.

### ESTUDIO DE VALORACIÓN DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

13. Renault PF, Hoofnagle JH. Side effects of alpha interferon. *Seminars in liver disease* 1989;9:273-7.
14. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, 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.