



Hepatitis C crónica

RETRATAMIENTO *pág. 119* PERSPECTIVAS. NUEVOS FÁRMACOS *pág. 133* MANEJO DE LOS EFECTOS ADVERSOS *pág. 139*

Puntos clave

La individualización del tratamiento consiste básicamente en acortar o prolongar la duración del tratamiento atendiendo a varios factores, de los que los más importantes son el genotipo, la viremia basal y, sobre todo, la respuesta viral durante las primeras semanas del tratamiento.

En los pacientes con genotipo 1, viremia baja y respuesta viral rápida, el tratamiento de 24 semanas es generalmente muy eficaz y sus resultados son similares a los que se obtienen con un tratamiento de 48 semanas.

En los pacientes con genotipo 1 y respuesta lenta, el mantenimiento del tratamiento durante 72 semanas consigue aumentar de forma significativa la tasa de respuesta viral sostenida. Los pacientes con respuesta mala después de 12 semanas de tratamiento no se benefician de la prolongación de éste.

En los pacientes con genotipo 2 o 3 es posible reducir a la mitad la duración del tratamiento estándar si la viremia cae a valores indetectables después de 4 semanas de tratamiento, particularmente en pacientes con viremia inicial baja.

Individualización del tratamiento en pacientes *naïve*

JOSÉ M. SÁNCHEZ TAPIAS

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

A la espera de nuevos fármacos, la administración de interferón pegilado y ribavirina todavía es el tratamiento de elección de la hepatitis C crónica. Esta combinación fue la que mostró una efectividad mayor en 2 grandes estudios realizados hace unos años^{1,2}.

Muchos estudios previos y la práctica diaria habían demostrado la gran importancia del genotipo del virus C respecto a la respuesta al tratamiento. Más recientemente, un amplio estudio controlado mostró que en pacientes con genotipo 1 el tratamiento durante 48 semanas con dosis de ribavirina de 1.000-1.200 mg/día era el que obtenía la mejor tasa de respuesta viral sostenida (RVS), mientras que los pacientes con genotipo 2 o 3 la administración de este tratamiento más agresivo no mejoraba, de forma global, los resultados obtenidos con un tratamiento de 24 semanas con la dosis de 800 mg/día de ribavirina³.

Por otra parte, en los estudios de registro se comprobó que los pacientes que no presentan una respuesta viral temprana (RVT) no tienen prácticamente ninguna posibilidad de conseguir una RVS, aunque el tratamiento se prolongue durante 48 semanas^{2,4}. La RVT se definió como una caída del ácido ribonucleico del virus de la hepatitis C (ARN-VHC) de al menos 2 log₁₀ después de 12 semanas de tratamiento.

A partir de estas y otras observaciones, las recomendaciones actuales para el tratamiento de la hepatitis C en pacientes *naïves* incluyen el uso de interferón pegilado en combinación con ribavirina durante 24-48 semanas, según el genotipo del virus, con dosis de ribavirina de 1.000-1.200 mg/día, según el peso corporal, o de 800 mg/día de ribavirina para pacientes con genotipo 2 o 3 si se utiliza el interferón pegilado alfa-2a. Las guías actuales también reco-

miendan la interrupción del tratamiento en los pacientes con genotipo 1 que no alcanzan una RVT suficiente^{5,6}.

Sin embargo, un número creciente de estudios indica claramente que estas recomendaciones pueden no ser las más adecuadas. En primer lugar, muchos pacientes con RVT, especialmente si están infectados con el genotipo 1, no consiguen alcanzar una RVS, aunque reciban tratamiento durante 48 semanas, lo que indica que este tratamiento puede no ser suficiente en algunos casos. En segundo lugar, por el contrario, muchos pacientes infectados con genotipo 2 o 3 y algunos con genotipo 1 podrían alcanzar una RVS con tratamientos cortos y estarían expuestos innecesariamente a los efectos secundarios y soportarían el coste de un tratamiento estándar recomendado. En el momento actual, se están proponiendo pautas de tratamiento individualizado, a medida de las necesidades de cada paciente, a fin de mejorar la relación entre coste, en términos económicos y de efectos secundarios, y beneficio, en términos de RVS.

Tratamiento individualizado en pacientes con genotipo 1

La individualización del tratamiento tiene especial interés en estos pacientes, ya que la infección con genotipo 1 es la más frecuente y la que comporta más dificultades para conseguir el éxito terapéutico. Recientemente, se ha realizado un importante esfuerzo investigador para explorar la utilidad de acortar o prolongar el

Lectura rápida



El tratamiento actualmente recomendado para la hepatitis C crónica no es plenamente satisfactorio. Por este motivo, se está explorando la posibilidad de racionalizar el uso de los medicamentos disponibles, interferón pegilado y ribavirina, con el fin obtener la máxima eficacia al mínimo coste.

La racionalización del tratamiento consistiría en ajustarlo a las necesidades de cada paciente. El genotipo viral, la viremia basal y la respuesta viral inicial son los factores clave que pueden permitirlo.

tratamiento según el perfil de la respuesta inicial de cada paciente.

Tratamiento de 24 semanas

La base racional para acortar el tratamiento reside en la idea, ya antigua, de que la respuesta en la semana 4 tiene un alto valor predictivo del resultado final del tratamiento en pacientes con genotipo 1⁷⁻⁹. En un estudio reciente se observó que aproximadamente el 30% de los pacientes con genotipo 1 que recibieron tratamiento durante 24 semanas alcanzaron una RVS³. Un análisis retrospectivo de los datos de este estudio mostró que el factor con potencia mayor para predecir la obtención de una RVS tras un tratamiento de sólo 24 semanas es la negativización de la viremia tras 4 semanas de tratamiento¹⁰.

La posible utilidad de acortar el tratamiento en pacientes con genotipo 1 se ha explorado en varios estudios prospectivos¹¹⁻¹⁴, que se resumen en la tabla 1. El primero de ellos, realizado en varios países europeos, exploró la eficacia de un tratamiento de 24 semanas con interferón pegilado alfa-2b (1,5 µg/kg/semana) y ribavirina (800-1.400 mg/día) en pacientes con una viremia basal inferior a 600.000 U/ml, medida por una reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real con un límite inferior de detección de 29 U/ml. El estudio incluyó a un grupo control histórico formado por pacientes comparables que habían recibido tratamiento durante 48 semanas en un estudio previo¹. La RVS observada en el estudio fue del 50%, mientras que en los pacientes control fue del 71%, lo que indicaba que un tratamiento de 24 semanas no debe utilizarse en paciente con genotipo 1, incluso en casos con viremia basal baja. Sin em-

bargo, un análisis más detallado mostró que, en los pacientes en que la viremia era indetectable tras 4 semanas de tratamiento, la RVS fue del 89% en los pacientes tratados durante 24 semanas y del 85% en los pacientes control. La negativización de la viremia en la semana 4 se observó en el 47% de los pacientes. El principal mensaje de este estudio fue que los pacientes con genotipo 1, viremia basal inferior a 600.000 U/ml y que son capaces de aclarar el virus tras 4 semanas de tratamiento tienen una probabilidad muy elevada de alcanzar una RVS, tanto si se tratan durante 48 semanas, como sólo durante 24 semanas.

Otros 3 estudios¹²⁻¹⁴ apuntan en la misma dirección. Sus resultados indican que el tratamiento durante 24 semanas con interferón pegilado y dosis de ribavirina ajustadas al peso corporal permite alcanzar una tasa de RVS cercana al 90% en pacientes con baja viremia inicial y negativización del ARN-VHC en la semana 4 de tratamiento.

Las observaciones de estos estudios tienen importantes implicaciones clínicas, si bien la proporción de pacientes con genotipo 1 con viremia baja y respuesta rápida, que podría beneficiarse de un tratamiento corto, es relativamente pequeña, probablemente no superior al 20%. Además, persisten algunos interrogantes. En primer lugar, la definición de viremia baja es algo imprecisa, a causa del diferente punto de corte utilizado en distintos estudios, y, por otra parte, debido a las fluctuaciones espontáneas de la viremia y a la variabilidad inherente a las técnicas que se utilizan para determinarla, puede no ser fácil decidir, en la práctica, si un paciente tiene o no una viremia baja. En segundo lugar, la definición de respuesta rápida como viremia

Tabla 1. Tasa de respuesta viral sostenida en pacientes con genotipo 1 según la duración del tratamiento y la obtención de respuesta viral rápida (RVR) en la semana 4 de tratamiento

Referencia	Tipo de interferón	Dosis de ribavirina (mg/día)	Semanas de tratamiento	Pacientes	
				Todos, n/N (%)	Con RVR, n/N (%)
Zeuzem et al ^{11,a}	Alfa-2b	600-1.400	48	27/38 (71)	11/13 (85)
			24	117/235 (50)	98/110 (89)
Mangia et al ^{12,b}	Ambos	1.000-1.200	48	—	54/62 (87)
			24	—	95/123 (77)
Yu et al ^{13,c}	Alfa-2a	1.000-1.200	48	79/100 (79)	42/42 (100)
			24	59/100 (59)	40/45 (89)
Ferenci et al ^{14,c,d}	Alfa-2a	1.000-1.200	48	—	—
			24	—	89/113 (79)

^aSólo incluye a pacientes con viremia basal inferior a 600.000 U/ml. Los pacientes tratados durante 48 semanas pertenecen a un grupo control histórico. RVR definida por viremia inferior a 29 U/ml.

^bRVR definida por viremia inferior a 50 U/ml. Sólo los pacientes con RVR recibieron 24 semanas de tratamiento.

^cRVR definida por viremia inferior a 50 U/ml. Tasa de respuesta sostenida superior en pacientes con viremia basal inferior a 400.000 U/ml o ausencia de fibrosis avanzada.

^dSólo incluye a pacientes con RVR tratados durante 24 semanas.



indetectable en la semana 4 tampoco es totalmente concreta, por la diferente sensibilidad de las técnicas usadas en distintos estudios que, además, es distinta de las técnicas más sensibles actualmente en uso. Por último, el estadio de fibrosis hepática de los pacientes incluidos en los 4 estudios mencionados¹¹⁻¹⁴ fue más bien bajo, lo que indica que la mayoría de pacientes estudiados no tenía una enfermedad hepática avanzada. Por tanto, es difícil saber si los pacientes con genotipo 1, viremia baja y respuesta rápida, pero con fibrosis avanzada, también podrían recibir los beneficios de un tratamiento de sólo 24 semanas.

Tratamiento de 72 semanas

La tasa global de RVS que puede esperarse del tratamiento estándar de 48 semanas en pacientes con genotipo 1 es de alrededor del 50%, lo que constituye una cifra poco satisfactoria. Por este motivo, se han realizado varios estudios para explorar la eficacia posible de la prolongación del tratamiento de hasta 72 semanas (tabla 2). En un ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico que se llevó a cabo en Alemania¹⁵, se compararon la eficacia y la seguridad del tratamiento con interferón pegilado alfa-2a y ribavirina administrados durante 48 o 72 semanas en 455 pacientes con infección por genotipo 1. La dosis de ribavirina fue de 800 mg/día. No se observó que la prolongación del tratamiento a 72 semanas incrementara la tasa de RVS. Sin embargo, en un subgrupo de pacientes que presentó una respuesta viral lenta, la prolongación del tratamiento determinó una disminu-

ción significativa de la tasa de recaída postratamiento desde el 60% en los tratados durante 48 semanas hasta el 40% en los tratados durante 72 semanas. La respuesta viral lenta se definió por la presencia de ARN-VHC detectable en la semana 12, pero indetectable en la semana 24, utilizando una técnica cualitativa con límite de sensibilidad en 50 U/ml. La prolongación del tratamiento no determinó beneficios en los pacientes con ARN-VHC detectable en la semana 24. La prolongación del tratamiento no determinó un incremento de los efectos adversos; no obstante, la tasa de abandono del tratamiento fue muy alta, del 42% en los pacientes que recibieron tratamiento prolongado y del 24% en los que recibieron el de duración estándar.

En otro estudio multicéntrico, realizado en España¹⁶, también se evaluó la eficacia y la seguridad de la prolongación del tratamiento, pero, a diferencia del estudio referido anteriormente, sólo se incluyó a los pacientes que no habían presentado respuesta viral tras 4 semanas de tratamiento (ARN-VHC detectable con una técnica con límite de sensibilidad de 50 U/ml). En este estudio se incluyó a 336 pacientes, el 90% de los cuales estaba infectado con genotipo 1, a los que se aleatorizó para recibir tratamiento con interferón pegilado alfa-2a más ribavirina (800 mg/día) durante 48 o 72 semanas. La respuesta viral al finalizar el tratamiento fue similar, de alrededor del 60%, en los 2 grupos, pero la tasa de recaída fue mayor en el grupo de pacientes tratados durante 48 semanas, por lo que la tasa de RVS fue significativamente mejor en los pacientes tratados durante 72 semanas

Lectura rápida



En numerosos estudios se ha demostrado que la individualización del tratamiento es factible, aunque, debido a diferencias metodológicas entre estudios, no es posible diseñar una estrategia óptima y aplicable en la totalidad de los casos.

En los pacientes con genotipo 1, viremia baja y respuesta viral en la semana 4, el tratamiento administrado durante 24 semanas tiene una eficacia similar a la del tratamiento estándar administrado durante 48 semanas.

Tabla 2. Tasa de respuesta viral sostenida (RVS) en pacientes con genotipo 1 tratados durante 48 o 72 semanas según el tipo de respuesta viral observada en la semana 12 de tratamiento

Referencia	Tipo de interferón	Dosis de ribavirina (mg/día)	Duración del tratamiento	Respuesta en la semana 12	
				Completa ^a , n/N (%)	Parcial ^b , n/N (%)
Berg et al ¹⁵	Alfa-2a	800	48	59/79 (75)	15/46 (33)
			72	63/87 (72)	21/46 (46)
Sanchez-Tapias et al ^{16,c}	Alfa-2a	800	48	30/58 (52)	5/31 (16)
			72	45/74 (61)	11/25 (44)
Ferenci et al ^{17,c}	Alfa-2a	1.000-1.200	48	47/59 (80)	11/25 (44)
			72	36/44 (82)	11/16 (69)
Pearlman et al ^{18,d}	Alfa-2b	800-1.400	48	—	9/49 (18)
			72	—	20/52 (38)
Mangia et al ¹²	Ambos	1.000-1.200	48	8/21 (38) ^e	0/21 (0)
			72	33/52 (63)	4/53 (7)

^aRespuesta completa definida por ácido ribonucleico del virus de la hepatitis C (ARN-VHC) indetectable en la semana 12.

^bRespuesta parcial en la semana 12 definida ARN-VHC detectable pero habiendo caído 2 log₁₀ respecto al basal y con ARN-VHC indetectable en la semana 24.

^cSólo incluye a pacientes con ARN-VHC detectable en la semana 4.

^dSólo incluye a pacientes con respuesta parcial en la semana 12.

^eSólo incluye a pacientes con ARN-VHC indetectable por primera vez en la semana 12.



Lectura rápida



En los pacientes con genotipo 1 y respuesta viral lenta, la prolongación del tratamiento durante 72 semanas consigue aumentar la tasa de respuesta viral sostenida. No obstante, hay discrepancias entre estudios sobre cómo debe definirse la respuesta viral lenta. La prolongación del tratamiento no es eficaz en los pacientes con genotipo 1 que no muestran una caída de la viremia superior a $2 \log_{10}$ tras 12 semanas de tratamiento.



(45%) que en los tratados durante 48 semanas (32%). La extensión del tratamiento a 72 semanas aumentó la tasa de RVS en el subgrupo de pacientes que había presentado una caída del ARN-VHC superior a $2 \log_{10}$ respecto al valor basal, pero no en los que no habían presentado esta respuesta, ni en los que el ARN-VHC era detectable en la semana 24 de tratamiento. La frecuencia de efectos adversos fue similar en los 2 grupos y el tratamiento se interrumpió en el 18 y en el 36% de los pacientes que recibieron tratamiento durante 48 o 72 semanas, respectivamente.

Los 2 estudios precedentes ofrecen al menos 2 problemas. Uno es que la dosis de ribavirina utilizada fue de 800 mg/día, muy probablemente insuficiente, ya que una dosis más alta de ribavirina es esencial para conseguir buena respuesta en pacientes difíciles de curar. El otro problema es la tasa de interrupción prematura del tratamiento, que fue muy alta, lo cual dificultó la interpretación de los resultados en ambos estudios.

La posible eficacia de la prolongación del tratamiento en estos pacientes se ha explorado en otros estudios presentados recientemente. En un estudio aleatorizado realizado en Austria¹⁷, pacientes con genotipo 1 o 4 fueron tratados inicialmente con interferón pegilado alfa-2a y ribavirina (1.000-1.200 mg/día) y separados en 4 brazos según la respuesta inicial. A los pacientes con ARN-VHC negativo en la semana 4 (inferior a 50 U/ml) se les trató durante 24 semanas (ver más arriba)¹⁴. Los pacientes con ARN-VHC positivo en la semana 4 continuaron tratamiento y fueron separados en 2 categorías, según los resultados de la determinación de ARN-VHC en la semana 12: los pacientes sin respuesta viral en este punto (caída del ARN-VHC inferior a $2 \log_{10}$ respecto a la viremia basal) recibieron tratamiento durante 72 semanas, mientras que los pacientes con respuesta viral (definida por un descenso de la viremia superior a $2 \log_{10}$ o con una viremia indetectable por un método cuantitativo con un límite de sensibilidad de 600 U/ml) fueron separados al azar en 2 grupos para recibir tratamiento por un total de 48 o de 72 semanas, respectivamente. La extensión del tratamiento a 72 semanas en los pacientes sin respuesta viral en la semana 12, como se ha definido arriba, consiguió una tasa de RVS de sólo el 3%. El análisis por intención de tratamiento de los pacientes con la respuesta viral en la semana 12 no mostró beneficios en términos de RVS global en los pacientes tratados durante 72 semanas (43%), en comparación con los tratados durante 48 semanas (56%). Sin embargo, un análisis más profundo de los datos mostró un claro beneficio del tratamiento prolongado en los pacientes con respuesta vi-

ral parcial en la semana 12 (caída de la viremia superior a $2 \log_{10}$, pero ARN-VHC detectable superior a 50 U/ml), pero no en aquéllos con respuesta viral completa (ARN-VHC indetectable) en la semana 12.

En otro estudio aleatorizado realizado en un hospital de Atlanta¹⁸, se incluyó a 86 pacientes con respuesta lenta al tratamiento con interferón pegilado alfa-2b más ribavirina (1.000-1.400 mg/día). La respuesta lenta se definió por la demostración en la semana 12 de un descenso de ARN-VHC superior a $2 \log_{10}$, pero con ARN-VHC aún detectable, utilizando una técnica cualitativa con un límite de detección de 10 U/ml. La tasa de RVS fue significativamente superior en los pacientes tratados durante 72 semanas (39%) que en los tratados durante 48 semanas (18%). En este estudio las tasas de respuesta fueron llamativamente inferiores a las observadas en los estudios europeos mencionados previamente, posiblemente a causa de la inclusión de pacientes afroamericanos o con sobrepeso. No obstante, el mensaje principal de todos estos estudios es el mismo: los pacientes con respuesta viral lenta se pueden beneficiar de la prolongación del tratamiento a 72 semanas.

Recientemente, se han comunicado los resultados de un análisis retrospectivo de los datos obtenidos en 3 estudios¹⁵⁻¹⁷ en los que se intentó evaluar la eficacia de la prolongación del tratamiento en pacientes difíciles de curar¹⁹. Casi todos los pacientes incluidos en el análisis estaban infectados con genotipo 1 y todos los pacientes recibieron interferón pegilado alfa-2a, pero la dosis de ribavirina fue de 800 mg en 2 estudios^{15,16} y de 1.000-1.200 mg en uno¹⁷. La tasa de RVS sostenida global fue significativamente mayor tras el tratamiento de 72 semanas en sólo un estudio¹⁶, en el que únicamente se incluyó a pacientes que no habían respondido en la semana 4. Sin embargo, los 3 estudios mostraron que los pacientes que presentan una respuesta temprana parcial pueden beneficiarse de la extensión del tratamiento de 48 a 72 semanas (tabla 2). La respuesta temprana parcial se definió en la semana 12 de tratamiento por un descenso de la viremia superior a $2 \log_{10}$ respecto a la basal, pero con ARN-VHC aún detectable superior a 50 U/ml. Los pacientes que en la semana 12 no habían presentado un descenso de la viremia superior a $2 \log_{10}$ no se beneficiaron de la prolongación del tratamiento. En este estudio, se observó que alrededor del 20% de los pacientes con infección por genotipo 1 presenta una respuesta viral lenta y que la extensión del tratamiento de 48 o 72 semanas aumenta las probabilidades de que alcancen una RVS.

Muy recientemente se han presentado los resultados de un estudio italiano que señalan en la misma dirección¹². Se aleatorizó a pacientes

con genotipo 1 en proporción 1:2 para recibir tratamiento con interferón pegilado y ribavirina durante 48 semanas o durante un tiempo variable (24, 48 o 72 semanas), según el momento en que se comprobó por primera vez la negativización del ARN-VHC durante el tratamiento (a las 4, 8 o 12 semanas). La dosis de ribavirina utilizada fue la de 1.000-1.200 mg/día. En los pacientes en que el ARN-VHC se negativizó por vez primera en la semana 12, la tasa de RVS fue superior en los pacientes que recibieron tratamiento durante 72 semanas (33/52 [63%]) que en los tratados durante 48 semanas (7/15 [37%]). En estos pacientes la tasa de recaída fue del 26 o del 13%, según fueran tratados durante 48 o 72 semanas, respectivamente.

En su conjunto, todos los estudios precedentes indican que un subgrupo de pacientes infectados por el genotipo 1, aquéllos con una respuesta viral inicial lenta, tienen más probabilidades de alcanzar una RVS si el tratamiento se prolonga durante 72 semanas, que si reciben el tratamiento convencional de 48 semanas. Sin embargo, los criterios para definir lo que es "una respuesta lenta" en los distintos estudios no son uniformes y, por otra parte, no se han realizado estudios aleatorizados con suficiente potencia estadística para aclarar definitivamente el papel del tratamiento prolongado en la hepatitis C con genotipo 1. Muy recientemente se ha completado un amplio estudio controlado diseñado para evaluar de forma prospectiva y definitiva la utilidad de la prolongación del tratamiento en pacientes con respuesta viral lenta, pero sus resultados no se han comunicado todavía.

Tratamiento individualizado en pacientes con genotipo 2 o 3

Es bien conocido que los pacientes infectados con genotipo 3, y aún más los infectados con genotipo 2, responden mejor al tratamiento antiviral que los infectados con genotipo 1 o 4. De acuerdo con estas premisas, las guías terapéuticas actuales recomiendan que los pacientes con genotipo 2 o 3 sean tratados durante 24 semanas, ya que tratamientos más prolongados no parecen proporcionar mejores resultados³. Sin embargo, hay evidencias recientes que indican que es muy posible que esta estrategia terapéutica no sea adecuada y, al igual que ocurre con los pacientes infectados con genotipo 1, hay buenas evidencias de que la individualización del tratamiento de acuerdo con la cinética de la respuesta viral inicial puede ser ventajosa. En la

tabla 3 se resumen los principales datos de los estudios al respecto.

A finales de 2004, Dalgard et al²⁰ publicaron los resultados de un amplio estudio piloto realizado en Noruega, en el que se exploró la eficacia de un tratamiento de corta duración en pacientes infectados con genotipo 2 o 3. De los 122 pacientes incluidos, los 95 que negativizaron el ARN-VHC en las semanas 4 y 8 recibieron tratamiento durante sólo 14 semanas, mientras que en los 27 pacientes restantes se mantuvo durante 24 semanas. La tasa de RVS fue excelente (del 90%) en los respondedores rápidos que recibieron un tratamiento corto, mucho mejor que en los no respondedores rápidos, pese a que se trató a éstos durante más tiempo.

Un buen número de estudios aleatorizados posteriores apuntan en la misma dirección. En un estudio multicéntrico italiano²¹, se incluyó a 283 pacientes, de los que el 75% tenía una infección por genotipo 2, y a los que se separó al azar en 2 grupos: 70 pacientes recibieron un tratamiento de 24 semanas y los 213 restantes recibieron un tratamiento de duración variable que dependía de que el ARN-VHC fuera o no detectable en la semana 4, utilizando un test cualitativo con un límite de sensibilidad de 50 U/ml. En los pacientes que respondieron en la semana 4, la tasa de RVS fue muy elevada y similar en los pacientes que recibieron tratamiento durante 24 semanas (91%) que en los tratados durante sólo 12 semanas (85%). Por el contrario, la tasa de RVS fue baja en los no respondedores en la semana 4, tanto en el grupo que recibió tratamiento de duración estándar (48%), como en el grupo de duración variable (51%). Globalmente, el 71% de los pacientes había respondido en la semana 4. En el análisis univariado, la respuesta rápida se asoció a una viremia basal baja (< 800.000 U/ml) y a una alanina-amino-transferasa basal elevada (> 3 veces el valor normal), pero el análisis multivariado no detectó ningún factor que permitiera predecir una respuesta viral rápida. La respuesta al tratamiento en los pacientes con genotipo 2 o con genotipo 3 fue similar, pero el número de pacientes con genotipo 3 incluidos en el estudio fue bajo. Es interesante notar que en este estudio la dosis de interferón pegilado alfa-2b fue de sólo 1 µg/kg/semana, pero se utilizaron dosis de 1.000-1.200 mg/día de ribavirina.

En otro estudio multicéntrico realizado en Alemania²², se trató inicialmente a 153 pacientes con interferón pegilado alfa-2a (180 µg/semana) y ribavirina (800-1.200 mg/día) y, tras 4 semanas de tratamiento, se aleatorizó a los pacientes en que el ARN-VHC era inferior a 600 U/ml para continuar tratamiento hasta completar 16 o 24 semanas. El 93% de los pacientes alcanzaron en la semana 4 la respuesta

Lectura rápida



Globalmente, en los pacientes con genotipo 2 o 3, el tratamiento durante 24 semanas ofrece mejores resultados que el tratamiento durante menos tiempo. Sin embargo, una proporción muy importante de pacientes infectados con estos genotipos puede alcanzar una respuesta viral sostenida tras tratamientos de corta duración.

La respuesta en la semana 4 es esencial para considerar la reducción del tratamiento en pacientes con genotipo 2 o 3, pero se deben considerar otros factores, como la viremia basal y la edad. Algunos datos indican que la administración de ribavirina ajustada a peso puede aumentar el éxito del tratamiento corto en estos pacientes.



Lectura rápida



Los pacientes con genotipo 2 o 3 que no han respondido tras 4 semanas de tratamiento constituyen una población difícil de curar, ya que la tasa de respuesta al tratamiento estándar de 24 semanas es demasiado baja. Es posible que alargar el tratamiento a 48 semanas sea más eficaz, pero este hecho no está bien documentado.

viral definida arriba. La tasa de RVS, medida con test cualitativo con límite de sensibilidad de 50 U/ml, fue similar en los pacientes tratados durante 24 semanas (80%) o durante 16 semanas (82%). De forma global, los pacientes con genotipo 2 respondieron mejor que los pacientes con genotipo 3. Es importante señalar que, aunque hubieran presentado un descenso rápido de la viremia por debajo de 600.000 U/ml en la semana 4, los pacientes con genotipo 3 y viremia basal superior a 800.000 U/ml no se beneficiaron de la reducción del tratamiento a 16 semanas.

Con el fin de estudiar más a fondo la posible eficacia de la reducción de la duración del tratamiento, se ha llevado a cabo un estudio muy amplio y sus resultados se han comunicado recientemente²³. Este estudio incluyó a 1.469 pacientes a los que se aleatorizó para tratarlos durante 16 o 24 semanas. A diferencia de los anteriores, en este estudio se utilizó una dosis fija de 800 mg/día de ribavirina. Globalmente, la tasa de RVS fue significativamente superior en los pacientes tratados durante 24 semanas (76%) que en los tratados durante 16 semanas (65%). En un subanálisis de los resultados ob-

Tabla 3. Resumen de los estudios realizados para evaluar la eficacia de la reducción de la duración del tratamiento en pacientes infectados por genotipo 2 o 3

Referencia	Aleatorizado	Fármacos y dosis	RVRa	Semanas de tratamiento	Casos (n)	RVS (%)
Dalgard et al ²⁰	No	PEG-IFN α_2b (1,5 μ g/kg/s) Ribavirina (800-1.400 mg/día)	No	24	27	56
			Sí	14	95	90
Mangia et al ²¹	Sí	PEG-IFN α_2b (1 μ g/kg/s) Ribavirina (1.000-1.200 mg/día)	No	24	25	48
			Sí	24	45	91
			No	24	80	51
			Sí	12	133	85
Von Wagner et al ²²	Sí	PEG-IFN α_2a (180 μ g/s) Ribavirina (1.000-1.200 mg/día)	Sí ^b	16	71	94
			Sí	24	71	85
			No	24	11	36
Shiffman et al ²³	Sí	PEG-IFN α_2a (180 μ g/s) Ribavirina (800 mg/día)	Sí	24	410	90
			Sí	16	461	82
			No	24	215	49
			No	16	205	27
Dalgard et al ²⁴	Sí	PEG-IFN α_2b (1,5 μ g/kg/s) Ribavirina (800-1.400 mg/día)	Sí	24	148	81
			Sí	14	150	91
Laggin et al ²⁵	Sí	PEG-IFN α_2a (180 μ g/s) Ribavirina (800 mg/día)	Sí	24	111	91
			Sí	12	120	71
			No	24	71	62
			No	12	68	41
Yu et al ²⁶	Sí ^c	PEG-IFN α_2a (180 μ g/s) Ribavirina (1.000-1.200 mg/día)	Sí	24	87	98
			Sí	16	43	100
			No	24	13	77
			No	16	7	57

ARN: ácido ribonucleico; PEG-IFN: interferón pegilado; RVR: respuesta viral rápida; RVS: respuesta viral sostenida; VHC: virus de la hepatitis C.

^aRVR definida por ARN-VHC indetectable (< 50 U/ml) en la semana 4 de tratamiento.

^bRVR definida por ARN < 600 U/ml.

^cSólo incluye a pacientes con genotipo 2.



tenidos en los pacientes que habían respondido en la semana 4, se mostró que la tasa de RVS fue del 90% en los pacientes tratados durante 24 semanas y del 82% en los tratados durante 16 semanas. Esta diferencia fue estadísticamente significativa. La tasa de RVS fue decepcionalmente baja en los pacientes sin respuesta viral en la semana 4 que recibieron tratamiento durante 16 semanas (27%), pero tampoco fue brillante en los tratados durante 24 semanas (49%), lo que indica que es necesario investigar otras formas de tratamiento en estos pacientes. En otro estudio aleatorizado, diseñado para comprobar que un tratamiento corto no es inferior a un tratamiento de duración estándar, se incluyó a 298 pacientes con RVR. En un análisis por intención de tratamiento, la tasa de RVS fue del 81 o del 91% en los pacientes tratados durante 14 o 24 semanas, respectivamente²⁴. En un análisis por protocolo, en el que sólo se incluyó a los pacientes que habían recibido tratamiento completo, la RVS se alcanzó en el 90 y en el 95% de los pacientes a los que se trató durante 14 y 24 semanas, respectivamente.

En otro estudio en el que se incluyó a una proporción elevada de pacientes con fibrosis hepática avanzada y en el que se utilizó una dosis fija de 800 mg/día de ribavirina, globalmente se obtuvieron peores resultados tras un tratamiento de 12 semanas en comparación con un tratamiento de 24 semanas²⁵. Sin embargo, en este estudio se observó que pueden beneficiarse de un tratamiento corto los pacientes menores de 40 años que presentan una respuesta rápida, así como en los mayores de esta edad que responden muy rápidamente, con caída de ARN-VHC por debajo de 1.000 U/ml tras una semana de tratamiento.

Finalmente, en un estudio realizado en Taiwán²⁶, en el que se incluyó exclusivamente a pacientes infectados con genotipo 2, se mostró que la eficacia de un tratamiento de 16 semanas es similar a la de un tratamiento de 24 semanas en los pacientes con respuesta viral rápida.

Los datos que se han expuesto indican que es posible reducir la duración del tratamiento en muchos pacientes infectados por genotipo 2 o 3. Los candidatos a recibir tratamiento corto son los que consiguen aclarar el ARN-VHC del suero de forma rápida o muy rápida, particularmente si son jóvenes, tienen una viremia basal baja y no presentan evidencias de enfermedad hepática avanzada. Sin embargo, debido a la falta de homogeneidad entre los diferentes estudios, que utilizaron diferentes interferones y diferentes dosis de ribavirina, así como distintas duraciones de tratamiento, no se ha establecido la pauta terapéutica óptima.

Los pacientes con genotipo 2 o 3 que no aclaran el ARN-VHC del suero tras pocas semanas

de tratamiento se sitúan en el extremo opuesto del espectro. Como se ha mencionado anteriormente, la tasa de RVS que se puede conseguir con 24 semanas de tratamiento es decepcionalmente, pero la posibilidad de incrementarla utilizando tratamientos más intensivos o más prolongados no se ha estudiado bien. Recientemente se han reanalizado los datos de pacientes en esta situación a los que se había incluido en estudios previos^{2,3}. Los resultados muestran que el tratamiento mantenido durante 48 semanas y con dosis de 1.000-1.200 mg/día de ribavirina consigue una tasa menor de recaída (4%) y una tasa mayor de RVS (74%) que con otros tratamientos menos agresivos²⁷. Sin embargo, el número de pacientes que se pudo analizar fue escaso, por lo que está claro que es necesario realizar estudios prospectivos específicos para identificar pautas que aumenten la eficacia del tratamiento estándar de 48 semanas en estos pacientes.

Tratamiento individualizado en pacientes con genotipo 4

Se han dedicado menos esfuerzos al estudio del tratamiento de la hepatitis C en pacientes con genotipo 4. Sin embargo, hay un acuerdo general en que la eficacia del tratamiento antiviral en estos pacientes es mayor que en los pacientes con genotipo 1 y menor que en los pacientes con genotipo 2 o 3²⁸. Hay muy poca información en relación con la individualización del tratamiento en los pacientes con genotipo 4 y las recomendaciones que aparecen en las guías terapéuticas actuales indican que estos pacientes deben recibir el mismo tratamiento que los infectados con genotipo 1. En un estudio aleatorizado realizado en Egipto, se analizó la eficacia del tratamiento con interferón pegilado alfa-2b (1,5 µg/kg/semana) más ribavirina (1.000-1.200 mg/día) en 287 pacientes *naïves* infectados con genotipo 4²⁹. Se observó que la tasa de RVS fue del 26, el 66 o el 69% en los pacientes tratados durante 24, 36 o 48 semanas, respectivamente. Ningún paciente que no hubiera presentado un descenso de la viremia en la semana 12 de al menos 2 log₁₀ respecto a la basal alcanzó una RVS. En este estudio, desafortunadamente, no se analizó qué pacientes con genotipo 4 habrían obtenido RVS tras recibir tratamiento durante sólo 24 semanas.

En otro estudio más reciente, se administró interferón pegilado alfa-2b y ribavirina ajustada a peso durante 24, 36 o 48 semanas dependien-

Lectura rápida



La posibilidad de individualizar el tratamiento en los pacientes con genotipo 4 se ha estudiado poco. Sin embargo, al menos un estudio indica que un tratamiento de 24 o 36 semanas, en vez de las 48 semanas actualmente recomendadas, es suficiente en los pacientes que aclaran el virus tras 4 o 12 semanas de tratamiento, respectivamente.



Bibliografía recomendada

Hoefs JC, Morgan TR. Seventy-two weeks of peginterferon and ribavirin for patients with partial early virologic response? *Hepatology*. 2007;46:1671-4.

Editorial en la que se analizan y discuten la eficacia, las ventajas, los inconvenientes y las posibles indicaciones de alargar el tratamiento en pacientes con genotipo 1.

Mangia A. Short-duration therapy for hepatitis C. Suitable for all? *J Viral Hepatitis*. 2007;14:221-7.

Artículo de revisión en el que se analizan críticamente los estudios que han servido de base para acortar el tratamiento a 24 semanas en pacientes infectados con genotipo 1 y a 12-16 semanas en pacientes con genotipo 2 o 3.

do del momento en que el ARN-VHC se hizo indetectable por primera vez durante el tratamiento (semana 4, semana 12 o aún detectable en semana 12, respectivamente)³⁰. Un grupo control recibió tratamiento durante 48 semanas. Se observó que la RVS fue del 86, el 76 y el 56% en los pacientes tratados durante 24, 36 y 48 semanas, respectivamente, y del 58% en el grupo control. Estos resultados indican que también en los pacientes con genotipo 4 es posible ajustar la duración del tratamiento según la respuesta viral inicial.

Bibliografía



- 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 M, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves F, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347:975-82.
- Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004;140:346-55.
- Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2008;38:645-52.
- Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*. 2004;39:1147-71.
- Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C. *Gastroenterology*. 2006;130:225-30.
- Ampurdanes S, Olmedo E, Maluenda MD, Fornis X, Lopez-Labrador FX, Costa J, et al. Permanent response to alpha-interferon therapy in chronic hepatitis C is preceded by rapid clearance of HCV-RNA from serum. *J Hepatol*. 1996;25:827-32.
- Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G, Goncalves FL Jr, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *J Hepatol*. 2005;43:425-33.
- Martinez-Bauer E, Crespo J, Romero-Gomez M, Moreno-Otero R, Sola R, Tesei N, et al. Development and validation of two models for early prediction of response to therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2006;43:72-80.
- Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, Pockros P, Reddy KR, Hadziyannis SJ, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon a-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology*. 2006;43:954-60.
- Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianiara 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.
- Mangia A, Minerva N, Bacca D, Cozzolongo R, Ricci GL, Carretta V, et al. Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: A randomized controlled trial. *Hepatology*. 2008;47:43-50.
- Yu ML, Dai CY, Huang JF, Chiu CF, Yang YH, 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.
- Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, Gschwanner M, Maieron A, Brunner H, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response. *Gastroenterology*. 2008;135:451-8.
- 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.
- Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, Enriquez J, Romero-Gomez 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.
- Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, Maieron A, Gschwanner M, Brunner H, et al. Customizing treatment with peginterferon alfa-2a (40Kd) (Pegasis) plus ribavirin (Copegus) in patients with HCV genotype 1 or 4 infection. Interim results of a prospective randomized trial. *Hepatology*. 2006;44(Suppl 1):336A.
- 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.
- Sanchez-Tapias JM, Ferenci P, Diago M, Romero-Gomez M, Zeuzem S, Berg T. How can we identify HCV genotype patients who may benefit from an extended treatment duration with peginterferon alfa-2a (40 Kd) (Pegasis) plus ribavirin (Copegus)? *J Hepatol*. 2007;46(Suppl 1):S242.
- Dalgard O, Bjoro 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.
- 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 Engl J Med*. 2005;352:2609-17.
- Von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, et al. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;129:522-7.
- Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Sola 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.
- Dalgard O, Bjoro K, Ring-Larsen H, Bjornsson E, Holberg-Petersen M, Skovlund E, et al. Pegylated interferon alfa and ribavirin for 14 versus 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response. *Hepatology*. 2008;47:35-42.
- Lagging M, Langeland N, Pedersen C, Farkkila M, Buhl MR, Morch K, et al. Randomized comparison of 12 or 24 weeks of peginterferon alfa-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 2/3 infection. *Hepatology*. 2008;47:1837-8.
- Yu ML, Dai CY, Huang JF, Hou NJ, Lee LP, Hsieh MY, et al. A randomized study of peginterferon and ribavirin for 16 versus 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C. *Gut*. 2007;56:553-9.
- Willems B, Hadziyannis S, Morgan TR, Diago M, Marcellin P, Bernstein D, 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.
- Hasan F, Asker H, Al Khaldi I, Siddique I, Al Ajmi M, Owaid S, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1733-7.
- Kamal SM, El Tawil AA, Nakano T, He Q, Rasenack J, Hakam SA, et al. Peginterferon {alpha}-2b and ribavirin therapy in chronic hepatitis C genotype 4: impact of treatment duration and viral kinetics on sustained virological response. *Gut*. 2005;54:858-66.
- Kamal SM, El Kamary SS, Shardell MD, Hashem M, Ahmed IN, Muhammad M, et al. Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin in patients with genotype 4 chronic hepatitis C: The role of rapid and early virologic response. *Hepatology*. 2007;46:1732-40.