

Nuevas estrategias para un mejor uso del Interferon pegilado asociado a la Ribavirina en el tratamiento de la hepatitis crónica C y nuevas drogas con acción específica contra el virus C de la hepatitis

Alberto E Muñoz

Acta Gastroenterol Latinoam 2007;37:126-133

Introducción

En la actualidad el virus C de la hepatitis (HCV) provoca hepatitis crónica en más de 170 millones de personas en todo el mundo. Datos a resaltar de la hepatitis crónica C: en general es una enfermedad clínicamente silente, hasta que aparecen los síntomas de las complicaciones de la cirrosis; sólo el 20% de los casos desarrollará cirrosis; ésta tiene una tasa de incidencia anual de hepatocarcinoma del 1% al 4%; es la principal indicación de trasplante hepático y es la única infección viral crónica que en la actualidad puede curarse.¹

Los tratamientos aprobados para la hepatitis crónica C fueron el Interferon- α 2b (IFN- α 2b) en 1991, y su combinación con la Ribavirina (RBV) en 1998. En 2002 fueron registrados el Interferon pegilado- α 2a (180 μ g/semana) y el Interferon pegilado- α 2b (1.5 μ g/kg/semana) (PEG-IFN) asociados a la RBV (1.000 ó 1.200 mg/día) para ser administrados durante 48 semanas.^{2,3} Estos son los tratamientos aceptados hoy día para la hepatitis crónica C.

Los distintos esquemas terapéuticos aprobados desde 1991 hasta 2002 se asociaron con un aumento de la curación (respuesta virológica sostenida-RVS-) de la hepatitis crónica C. Sin embargo, el tratamiento actual está aún lejos de ser el ideal ya que la asociación de PEG-IFN/RBV es efectiva en sólo el 50% de los pacientes, el costo es elevado, su duración es prolongada, no es aplicable a todos los pacientes y se asocia con una morbilidad significativa.^{2,3}

Hasta los estudios de IFN/RBV, las dosis y la duración del tratamiento eran fijas. A partir de dichos estudios se comenzaron a utilizar las "stopping rules", que adecuaban la duración del mismo a la respuesta virológica, con el objeto de evitar tratamientos inútiles. La detección del HCV-RNA en la semana 24, indica que la mayoría de los pacientes no logrará una RVS, aún si completara un año de tratamiento. En forma más reciente surgió la "regla de la semana 12" para los pacientes naïve con HCV genotipo 1 y tratados con PEG-IFN y RBV.⁴ El no reducir el nivel de HCV-RNA en la semana 12 en al menos 2 logs con respecto al valor basal o negativizar la PCR, tiene un valor predictivo negativo del 100%, lo que justifica la suspensión del tratamiento en ese momento; a esta evaluación se denomina respuesta virológica temprana (RVT). La aplicación de esta regla en los pacientes con genotipo 1 evita tratar por un tiempo innecesario a pacientes que no van a responder. Sin embargo, actualmente se piensa que se estarían tratando por demás a algunos pacientes que lograrían una RVS con un tratamiento más corto. Para Ferenci y col.,⁵ estos pacientes representan el 10 al 20% de los infectados con el genotipo 1. Por el contrario, también se considera que el no cumplir con la "regla de la semana 12", haría que algunos pacientes naïve genotipo 1 sean tratados por un tiempo insuficiente, ya que algunos con respuesta virológica lenta se beneficiarían con la prolongación del tratamiento con PEG-IFN y RBV.⁶

Un paso más en la optimización del tratamiento fue hecho por Hadziyannis y col.⁷ Ellos utilizaron un diseño de 4 ramas para evaluar la relevancia de la duración (24 vs. 48 semanas) y de la dosis de la RBV (800 vs. 1.000-1.200 mg/día). De esta manera demostraron que en los pacientes con genotipo 1 la mayor eficacia se obtiene con el tratamiento más

Médico de la Sección de Hepatología del Hospital de Gastroenterología Dr Carlos Bonorino Udaondo. Av. Caseros 2061 (1264) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

E-mail: aemunoz@intramed.net

intenso (48 semanas y las dosis más altas de RBV), mientras que en los pacientes con genotipos 2 y 3 se obtiene una RVS similar con cualquiera de los esquemas, con lo quedó establecido que el menos intenso (24 semanas y 800 mg/día de RBV) es el adecuado para tratar a estos pacientes. Sin embargo, actualmente hay evidencias que sugieren que el tratamiento de estos pacientes podría ser aún de menor duración.

Un problema que se observa con frecuencia en la actualidad y de difícil resolución, es el de los pacientes no respondedores a IFN/RBV. Al respecto, en este momento están en marcha tres estudios a largo plazo que incluyen todos a un gran número de pacientes.⁸⁻¹⁰ Ya han comenzado a publicarse resultados de la respuesta virológica y cómo la función hepática influye sobre la misma y de los efectos del IFN a largo plazo sobre las complicaciones de la cirrosis.

En estos últimos años el aislamiento del genoma del HCV en forma completa¹¹ y el mejor conocimiento sobre su replicación y de la respuesta inmune celular del huésped, han permitido desarrollar tratamientos dirigidos a diferentes pasos específicos del ciclo replicativo del HCV.¹²

En esta introducción he procurado resumir los progresos que en tan poco tiempo se han producido en el tratamiento de la hepatitis crónica C. A continuación presentaré y luego comentaré, una serie de artículos que tuvieron como objetivo mantener o aumentar la eficacia del tratamiento reduciendo los efectos adversos y su costo. Luego revisaré las pautas actualmente aceptadas para el manejo de los pacientes no respondedores a IFN/RBV, en base a los datos preliminares que están publicados hasta la fecha y por último me referiré a aquellos artículos que aportaron las primeras ideas sobre el futuro del tratamiento dirigido a bloquear la infección y replicación del HCV.

1. Identificación temprana de pacientes con hepatitis C genotipo 1 que responden a 24 semanas de tratamiento con PEG-IFN/RBV.

Jensen D, Morgan T, Marcellin P y col. *Hepatology* 2006;43:954-960.

La hipótesis de este estudio es que la probabilidad de lograr una RVS está en relación directa con la velocidad con que se obtiene la supresión del HCV

RNA (respuesta virológica rápida - RVR).⁵ Para ello, realizaron un análisis retrospectivo de un estudio ya publicado y del cual sólo evaluaron a los pacientes con genotipo 1 que recibieron PEG-IFN- α 2b y RBV durante 24 semanas.⁷ Se analizaron: porcentaje de pacientes con RVR (PCR HCV-RNA negativa en la semana 4 del tratamiento) y factores asociados con las RVR y respuesta virológica sostenida (RVS) (PCR HCV-RNA negativa en la semana 24 postratamiento).

De un total de 216 pacientes tratados durante 24 semanas, 51 (24%) lograron una RVR. La RVS fue significativamente mayor en los pacientes con RVR que sin ella 89% vs. 19%, respectivamente.

Del análisis multivariado se obtuvo que los pacientes con HCV-RNA basal $< 2 \times 10^5$ UI/mL (OR 9.7) o entre 2×10^5 - 6×10^5 UI/mL (OR 3.6), tenían una mayor probabilidad de lograr una RVR que aquellos con HCV-RNA basal $> 6 \times 10^5$ UI/mL. En lo que respecta a la RVS, el HCV RNA basal $< 2 \times 10^5$ UI/mL (OR 2.7) y en especial la RVR (OR 23.7) fueron significativos para predecir una RVS.

Conclusiones: la determinación basal del HCV-RNA permitiría seleccionar a un subgrupo de pacientes con HCV genotipo 1 que tendría alta probabilidad de lograr RVR, baja recaída y elevada RVS, con 24 semanas de tratamiento con PEG-IFN/RBV. La RVR es el mejor factor predictivo de RVS.

2. Tratamiento de duración extendida para la hepatitis C genotipo 1: comparación de 48 versus 72 semanas de Peginterferon-alfa-2a más Ribavirina.

Berg T, von Wagner M, Nasser S y col. *Gastroenterology* 2006;133:1086-1097.

El tratamiento de la hepatitis C genotipo 1 es insatisfactorio ya que la RVS es menor al 50%.^{2,3} Ello podría ser atribuido a varias razones, entre ellas a que el recambio de los hepatocitos infectados por el genotipo 1 es más lento que los hepatocitos infectados por otros genotipos¹³ o a que la duración del tratamiento con PEG-IFN/RBV actualmente aceptado es corto, pues de acuerdo a lo observado la recaída es menor luego de 48 que de 24 semanas de tratamiento.⁷ En base a estas observaciones, estos autores randomizaron a pacientes de 18 centros de Alema-

nia con HCV genotipo 1 a recibir PEG-IFN- α 2a/RBV durante 48 semanas (Grupo A, n = 230) ó 72 semanas (Grupo B, n = 225) y luego evaluaron la RVS, la recaída virológica postratamiento y los efectos adversos. Los pacientes con descenso del HCV- RNA < a 2 logs en la semana 24, fueron clasificados como no respondedores y excluidos del tratamiento.

La RVS fue similar para ambos grupos (Grupo A 53% vs. Grupo B 54%). Al analizar la RVS en función de las RVR (semana 4) y RVT (semana 12), fue similar en pacientes sin RVR (Grupo A 44% vs. Grupo B 49%) pero mayor en el grupo tratado durante 72 semanas en ausencia de RVT (Grupo A 17% vs. Grupo B 29%, OR 2.02, p = 0.04). La recaída global fue similar en pacientes tratados por 48 (29%) y 72 semanas (21%). Por el contrario el no lograr una RVR hizo que la recaída fuera mayor en el grupo A que en el B, 37% vs. 23%, respectivamente (OR 1.98, p = 0.016) al igual que no alcanzar una RVT (64% en el Grupo A vs. 40% en el Grupo B, respectivamente (OR 2.60, p < 0.02). El porcentaje de pacientes con efectos adversos fue similar en ambos grupos. Sin embargo, la discontinuación del tratamiento fue mayor en el grupo B (41%) que en el grupo A (24%) y en especial luego de la semana 48 de tratamiento.

En resumen, la RVS fue similar entre ambos grupos analizada en forma global y en aquellos que lograron las RVR y RVT ("respondedores rápidos"). El tratamiento por 72 semanas estaría indicado en aquellos pacientes "respondedores lentos", definidos por la presencia del HCV-RNA en la semana 12 pero no en la semana 24, en los que se lograría una mayor RVS por una menor recaída virológica postratamiento. Estos datos apoyarían el concepto de que extender el tratamiento mas allá de lo actualmente aceptado, prolongaría la fase HCV-RNA negativa, lo cual disminuiría la tasa de recaída en pacientes respondedores lentos.

3. Peginterferon-alfa-2b y Ribavirina por 12 vs. 24 semanas en HCV genotipos 2 ó 3 Mangia A, Santero R, Minerva N y col. *N Eng J Med* 2005;352:2609-2617

Estudios de la cinética del HCV durante el tratamiento con IFN han demostrado que su efectividad antiviral es mayor en pacientes con genotipo 2 que

con genotipo 1.¹³ La RVR en pacientes con genotipo 1 y no 1 es un factor predictivo independiente de la RVS.¹⁴ En base a estos datos se postuló que en pacientes con genotipo 2 ó 3 y RVR, 12 semanas de tratamiento serían tan efectivas como 24. Pacientes de 12 centros de Italia fueron randomizados para recibir PEG-IFN- α 2b 1 μ g/kg/semana más RBV (1.000 ó 1.200 mg/día) durante 12 semanas, si presentaban RVR o 24 semanas si no la obtenían. El objetivo primario de eficacia fue la RVS. La misma se obtuvo en 53 de 70 pacientes con 24 semanas (76%) y en 164 de 213 pacientes con 12 semanas de tratamiento (77%). La RVS global en pacientes con genotipo 2 fue del 80% y del 66% en aquellos con genotipo 3 (p < 0.001). Sin embargo, al analizar los pacientes con genotipo 2 y 3 en forma separada según 12 ó 24 semanas de tratamiento, las RVS fueron similares. Los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo 24 semanas (13%) que en el grupo 12 semanas (6%) (p = 0.056). Un paciente en el grupo 12 semanas y 8 en el grupo 24 semanas suspendieron el tratamiento (p = 0.045). La recaída postratamiento fue del 3.6% en el grupo 24 semanas y del 8.9% en el grupo 12 semanas (p = 0.16). Los hallazgos de este estudio muestran que pacientes con genotipos 2 ó 3 que logran una RVR con PEG-IFN/RBV, no requieren de 24 semanas de tratamiento, ya que la RVS con 12 semanas es comparable a la observada en los grandes estudios de tratamiento del HCV.^{2,3,7}

4. Impacto de la severidad de la enfermedad sobre el resultado del tratamiento de la hepatitis crónica C: lecciones del estudio HALT-C.

Everson G, Hoefs J, Seeff L y col. *Hepatology* 2006; 44:1675-1684.

El estudio HALT-C (Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment against Cirrhosis), actualmente en marcha, evalúa el tratamiento combinado PEG-IFN- α 2a/RBV, en personas con hepatitis crónica C no respondedoras a IFN asociado o no a RBV y fibrosis avanzada o cirrosis en la biopsia. En este análisis, los autores examinaron qué implicancia tiene la severidad de la enfermedad hepática en la respuesta virológica al PEG-IFN/RBV, durante la fase inicial del estudio. El mismo se realiza en 10 centros de Estados Unidos y los pacientes incluidos en este análisis

sis fueron 1.046. Se administró PEG-IFN- α 2a 180 μ g/semana asociado a RBV 1.000 o 1.200 mg/día durante 48 semanas y sólo se analizaron aquellos que en la semana 20 tenían PCR negativa. La severidad de la hepatopatía fue evaluada mediante el estadio de fibrosis medido por el score de Ishak y el recuento de plaquetas (PLT). Ambos parámetros correlacionaron fuertemente con: bilirrubina, albúmina, RIN, hallazgos endoscópicos de gastropatía hipertensiva o várices y esplenomegalia por ecografía ($p < 0.0001$, para todas las variables). Los pacientes fueron divididos en 4 grupos de acuerdo al valor de las PLT (valor de corte 125.000/mm³, que es la media de los pacientes cirróticos en este estudio) y al estadio de la fibrosis (Fibrosis, score de Ishak 3 ó 4 y Cirrosis, score de Ishak 5 ó 6). Grupo A: Fibrosis y PLT > 125.000, Grupo B: Fibrosis y PLT < 125.000, Grupo C: Cirrosis y PLT > 125.000 y Grupo D: Cirrosis y PLT < 125.000. Se evaluaron la RVS y los factores predictivos independientes de la misma. La RVS fue: Grupo A 23%, Grupo B 17%, Grupo C 10% y Grupo D 9% ($p < 0.001$). Al analizar la RVS en función sólo de la plaquetopenia (< 125.000/mm³) o sólo de la cirrosis (score de Ishak 5 ó 6), la misma fue parecida, 11% y 10%, respectivamente y para destacar, similares a los observados en los Grupos C y D. En el análisis multivariado, el disminuir la dosis de PEG-IFN en los pacientes con cirrosis (OR 1.44), la plaquetopenia menor a 125.000/mm³ (OR 1.16) y en especial la cirrosis (OR 2.36), se asociaron con una reducción de la RVS. El resultado más destacable de este estudio es que el aumento de la severidad de la enfermedad hepática, en especial la evaluada por la presencia de cirrosis, al igual que en los sujetos naïve, disminuye en forma independiente la RVS al PEG-IFN/RBV. Estos datos avalarían que los pacientes no respondedores con fibrosis avanzada o cirrosis y plaquetopenia, no sólo son una "población difícil de tratar" sino que también son una "población difícil de curar".

5. Nuevos enfoques en el tratamiento de la hepatitis crónica C.

Stauber R, Stadlbauer V. *J Clin Virol* 2006;36:87-94

En base a los nuevos conocimientos sobre la entrada del HCV al hepatocito, su replicación y la res-

puesta inmune celular del huésped, la investigación del tratamiento de la hepatitis crónica C se ha orientado hacia lo que se denomina STAT-C (Specifically-Targeted Antiviral Therapy for HCV) y hacia la modulación de la respuesta inmune celular. En este artículo se hace una revisión de estos nuevos enfoques terapéuticos. De todas las moléculas que están actualmente en desarrollo, sólo me referiré a aquellas que hoy aparecen con mayor posibilidad de uso clínico en el futuro cercano.

Tratamientos que tienen como objetivo al genoma del HCV (STAT-C).

Inhibidores de la proteasa NS3/NS4A: El HCV es un virus RNA de cadena positiva. Al ingresar al hepatocito el virus pierde su envoltura y la cadena positiva del RNA es liberada de la nucleocápside. Dicha cadena se dirige al ribosoma y allí es utilizada como un mensajero para la traducción y transcripción de proteínas virales. De esa manera se codifica una poliproteína, de aproximadamente 3.000 aminoácidos, la cual es procesada por proteasas virales (una de ellas es la NS3/NS4A), dando origen a numerosos polipéptidos, a partir de los cuales se sintetizarán cadenas positivas de RNA que se incorporarán a nuevas partículas virales. Se han identificado varios inhibidores de la NS3/NS4A que parecen tener un gran potencial clínico, ya que la misma es la responsable de cuatro divisiones de la poliproteína que son necesarias para la replicación viral, por lo cual su inhibición en forma efectiva debería producir importantes alteraciones en el ciclo vital del HCV. En un estudio fase 1b, 36 pacientes no respondedores a PEG-IFN/RBV fueron tratados por 14 días con placebo o Telaprevir con tres dosis diferentes. El HCV-RNA disminuyó en promedio 4.4 logs en los pacientes que recibieron Telaprevir y sólo se observaron leves efectos adversos gastrointestinales. Sin embargo la eficacia a largo plazo de esta droga podría estar limitada por la aparición de varias mutaciones dentro del ámbito de la proteasa NS3/NS4A. El SCH 503034 fue evaluado en un estudio fase 2a, realizado en 61 pacientes con HCV genotipo 1 no respondedores a PEG-IFN/RBV. Los pacientes fueron randomizados para recibir placebo o droga durante 14 días. La viremia disminuyó 1.5 logs en el grupo SCH 503034 y el mismo fue bien tolerado.

Inhibidores de la polimerasa NS5B: es otra vía de síntesis de RNA del HCV. La cadena positiva de RNA se acopla al ribosoma y codifica a la cadena incipiente negativa del RNA que es alargada por la

NS5B polimerasa y luego separada por acción de la helicasa. Dichas cadenas negativas sirven como matriz para la producción de cadenas positivas, requeridas para la producción de nuevas partículas virales. En un estudio fase 2b, 178 pacientes no respondedores a PEG-IFN/RBV recibieron Valopicitabina asociada a PEG-IFN- α 2a. En la semana 12 el HCV-RNA se redujo en 2.77 logs con respecto a su valor basal y sólo se registraron leves a moderados efectos adversos gastrointestinales.

Los inhibidores de la proteasa NS3/NS4A y de la polimerasa NS5B son drogas que se administran por vía oral.

Modulación de la respuesta inmune del huésped.

Nuevos Interferones: el Albuferon es el resultado de la fusión de IFN- α con albúmina sérica humana. Esto hace que su vida media sea de 150 horas, lo cual permitiría su administración cada 2 a 4 semanas. Datos preliminares de un estudio fase 2 en 71 pacientes no respondedores a IFN- α , muestran que el Albuferon asociado a la RBV produciría una respuesta virológica importante durante el tratamiento: 42-52% en la semana 12 y 25-35% en la semana 24.

Análogos de la Ribavirina: la Viramidina es una prodroga de la RBV. Es captada preferentemente por el hepatocito, donde es transformada en RBV. Teóricamente al no acumularse en los glóbulos rojos, la anemia hemolítica sería de menor magnitud. En un estudio fase 2 recientemente realizado, la Viramidina (400-800 mg/día) combinada con PEG-IFN- α 2a, mostró una respuesta virológica similar y menos anemia con respecto a PEG-IFN- α 2a/RBV luego de 24 semanas de tratamiento. La mayor RVS se obtuvo con Viramidina 1200 mg/día. Sin embargo, un estudio fase 3 que compara dicha dosis con la dosis estándar de RBV, la RVS fue significativamente menor: 52% vs 62%, respectivamente.

Discusión

Los resultados del estudio de Jensen¹ son similares a los presentados poco antes por Zeuzem y col.¹⁵ También éste es un análisis retrospectivo, y en este caso, del estudio de Manns y col.³ Los resultados de estos artículos tienen significado práctico, ya que pacientes infectados con HCV genotipo 1 muy sensibles al PEG-IFN/RBV ("respondedores rápidos"), permitiría acortar el tratamiento y con ello reducir los efectos adversos y el costo del mismo. Sin embar-

go, para autores como Davis y col,¹⁶ la detección de la RVR tendría algunas limitaciones. Primero, se beneficiarían pocos pacientes, 10-20%, (genotipo 1 y con bajo HCV RNA basal), que son los que tendrían una alta probabilidad de lograr una RVS con 24 semanas de tratamiento. Segundo, su uso incrementaría la complejidad del algoritmo del tratamiento de la hepatitis crónica C, ya que la RVR no sería un indicador de RVS. Sólo el 30-35% de los pacientes con RVR alcanzaron una RVS en el estudio de Jensen, por lo tanto no obtenerla no implica que el paciente sea un no respondedor. Para predecir la RVS debería realizarse otra determinación cuantitativa del HCV-RNA en la semana 12 (RVT). Obviamente para Davis la RVR no reemplazaría a la RVT ya que sólo permitiría identificar a los pacientes con genotipo 1 que responderían a 24 semanas de tratamiento. Sin embargo, concluye que ambas serían complementarias y permitirían un ajuste más preciso del tratamiento. Asimismo, para Craxi y col.¹⁷ hay que tomar con cuidado los resultados de Jensen y Zeuzem,¹⁵ ya que ambos estudios son retrospectivos y el número de pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis es escaso y en los estudios de registro del PEG-IFN estos hallazgos histológicos han surgido como un factor predictivo de resistencia a la combinación PEG-IFN/RBV.^{2,3} Ellos sugieren que hasta que estudios prospectivos y randomizados ratifiquen los hallazgos de Jensen y Zeuzem,¹⁵ solo sujetos con: genotipo 1, baja carga viral basal, RVR y ausencia o modesta fibrosis en la biopsia, podrían ser tratados con PEG-IFN/RBV durante 24 semanas.

El estudio de Berg y col.² concluye que con el tratamiento de duración extendida se beneficiarían sólo los pacientes con respuesta virológica lenta, definidos como aquellos con HCV-RNA positivo en semana 12 y negativo en semana 24, lo que representaría aproximadamente el 20% de pacientes con HCV genotipo 1. Recientemente Sánchez Tapias y col.¹⁸ presentaron datos de otro estudio que también analizó el efecto del tratamiento prolongado con PEG-IFN- α 2a/RBV en pacientes con HCV genotipos 1, 2 y 3 sin RVR (PCR positiva en semana 4). Al analizar en forma específica a los pacientes con genotipo 1, la RVS fue también significativamente mayor en los tratados por 72 semanas que en aquellos tratados por 48 semanas (44% vs. 28%, $p = 0.003$). Sin embargo, al analizar la RVS en función de la viremia basal, dicha diferencia no se observó cuando el HCV-RNA era mayor de 8×10^5 UI/mL,

37% y 28% para 48 y 72 semanas, respectivamente. Por el contrario, en aquellos con HCV-RNA menor a 8×10^5 UI/mL la RVS fue significativamente mayor ($p=0.007$) en pacientes tratados por 72 semanas (51%) comparado con los tratados por 48 semanas (27%). Al igual que en el estudio de Berg, el porcentaje de pacientes con efectos adversos fue similar en aquellos tratados por 48 ó 72 semanas y la discontinuación del tratamiento fue mayor en el grupo tratado por 72 semanas, en especial luego de la semana 48. En el estudio de Sánchez Tapias, se eligió la RVR (eliminación del HCV-RNA en semana 4) para determinar la duración del tratamiento, ya que con PEG-IFN/RBV se ha demostrado que la misma está asociada con la RVS.^{5,15} Por el contrario, según los datos de Berg y col. sería prioritario el uso de la RVT, ya que la RVS fue similar en aquellos pacientes que lograron RVR o RVT y que recibieron tratamiento durante 48 ó 72 semanas, y sólo fue mayor en aquellos sin RVT ("respondedores lentos") y que recibieron 72 semanas de tratamiento. Para ambos autores, la "regla de la semana 12" (reducción del HCV-RNA en 2 logs con respecto al valor basal), debería aplicarse sólo a aquellos pacientes que van ser tratados por 48 semanas y no a los que recibirán 72 semanas. Berg demostró que con 72 semanas la RVS aumenta al 11%, comparado a lo ya publicado del 4% de RVS en pacientes que no cumplen con dicha regla y que realizan 48 semanas de tratamiento. Asimismo, Sánchez Tapias¹⁸ observó que su valor predictivo negativo del 100% se redujo al 85% en pacientes tratados por 72 semanas. Un editorial publicado en *Gastroenterology*¹⁹ junto a los artículos de Berg y Sánchez Tapias, propone que el tratamiento extendido por 72 semanas beneficiaría a un grupo limitado pacientes naïve genotipo 1 y que la tolerancia probablemente sería un problema. Por lo tanto, se necesitan de estudios adicionales con dosis adecuada de RBV (en ambos trabajos se administró 800 mg/día) que confirmen los resultados de los trabajos antes mencionados, antes de poder recomendar el tratamiento de duración extendida en "pacientes respondedores lentos".

En pacientes infectados con HCV genotipos 2 y 3 se han publicado otros dos estudios en los cuales también se evaluó un tratamiento más corto al actualmente recomendado.^{20,21} El primero es un trabajo multicéntrico noruego y el otro es un trabajo multicéntrico alemán. Al igual que en el estudio de Mangia, los pacientes con RVR en la semana 4 recibían un tratamiento corto (12 y 16 semanas, respec-

tivamente) y aquellos sin RVR, 24 semanas de tratamiento. En los tres trabajos, la RVS en los pacientes con genotipo 3 fue menor que los infectados con genotipo 2. Un parámetro bien evaluado en estos tres estudios fue la RVR. La misma ha sido postulada como un factor predictivo fuerte de la RVS, independientemente del genotipo.^{5,15} Además, en estos pacientes sería más importante que la RVT, ya que menos del 2% de los pacientes con HCV genotipos 2 ó 3, no alcanza una RVT. Una diferencia observada entre los estudios fue el porcentaje de pacientes con RVS. En el estudio italiano fue similar entre los que recibieron 12 (RVR ve +) ó 24 (RVR ve -) semanas, 77% y 76%, respectivamente; en el trabajo noruego la misma fue del 90% en aquellos con 14 semanas de tratamiento (RVR ve +) y del 56% en los tratados por 24 semanas (RVR ve -); por último en el estudio alemán la RVS fue similar en los grupos tratados por 16 ó 24 semanas si habían logrado una RVR, 82% y 80% respectivamente, y de sólo del 36% si no la habían alcanzado. Mangia no halló factores predictivos independientes de RVS; por el contrario sí los hallaron Dalgard y col:²⁰ ausencia de fibrosis o de cirrosis y von Wagner y col:²¹ HCV genotipo 2, HCV-RNA < 8×10^5 UI/mL. Por último, al igual que en el estudio italiano, von Wagner y col. observaron que los efectos adversos fueron más frecuentes y la discontinuación del tratamiento fue mayor en el grupo tratado por 24 que en el tratado por 16 semanas (1.4% vs. 9.8% respectivamente y 7% vs. 20%, respectivamente). En resumen, aquellos pacientes con genotipo 2 (independientemente del HCV-RNA basal) o aquellos con genotipo 3 y viremia menor a 8×10^5 UI/mL, con escasa fibrosis en la biopsia y una RVR, podrían ser tratados durante 12-16 semanas ("pacientes fáciles de tratar"). Por el contrario, a pacientes con genotipo 3, HCV-RNA > 8×10^5 UI/mL, fibrosis avanzada o cirrosis o sin RVR, no sería aconsejable ofrecerles un tratamiento corto.

En el estudio HALT-C la reducción de la RVS fue del 61% al comparar los Grupo A y D (pacientes con menor y mayor severidad de la hepatopatía, respectivamente). La misma es mayor a la observada en pacientes naïve con fibrosis o cirrosis, que oscila entre el 10% al 30%.^{2,3,7} Dicha reducción no se justificaría por los factores predictivos considerados como clásicos de una escasa RVS, ya que el genotipo 1 estaba presente entre el 80% y el 90% de los pacientes y la viremia basal media era de 6 logs en los cuatro grupos. Asimismo, hay que resaltar que la RVS

fue similar en pacientes con plaquetopenia o con cirrosis aisladas al ser analizadas en forma separada. Esta última observación reforzaría que las variables elegidas por los autores de este estudio como parámetros de enfermedad hepática avanzada, serían las correctas y que la reducción de la RVS desde el Grupo A al D se relacionaría con una mayor progresión de la misma. Otro estudio de pacientes no respondedores al IFN es el denominado COPILOT. Es un estudio multicéntrico, controlado de Colchicina 1.2 mg/día vs. PEG-IFN- α 2b 0.5 μ g/kg/semana, en pacientes con fibrosis avanzada (score de Ishak > 3). Hasta la fecha se ha publicado un análisis interino⁹ en el que se evalúan los resultados de los objetivos clínicos primarios (sangrado por várices esofágicas, incremento > 2 puntos en el score de Child-Pugh, desarrollo de hepatocarcinoma, trasplante hepático y muerte). Hasta los dos años se habían incluido 264 pacientes en el grupo Colchicina y 270 en el grupo PEG-IFN. En el grupo Colchicina 39 pacientes y 20 en el grupo PEG-IFN, habían presentado un objetivo clínico primario, lo que corresponde a una tasa anual de eventos del 7% para la Colchicina y del 3.5% para el PEG-IFN (Kaplan-Meier $p = 0.003$). Los autores concluyen que el PEG-IFN administrado a una dosis baja y en forma de mantenimiento, sería superior a la Colchicina para prevenir las complicaciones de la cirrosis. El tercer estudio actualmente en marcha a largo plazo para evaluar la eficacia y la seguridad del PEG-IFN- α 2b/RBV en pacientes no respondedores o con recaída a un tratamiento previo de IFN asociado a RBV es el EPIC³ (Evaluation of PegIntron in Control of Hepatitis C Cirrhosis).¹⁰ Incluye sujetos con una fibrosis evaluada por el score de METAVIR \geq a F2. El año pasado se presentó en la reunión de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AASLD), un análisis interino cuyo objetivo fue evaluar la RVT (PCR en semana 12) como factor predictivo de la RVS. Se incluyeron en el análisis 711 pacientes, que en la semana 12 habían presentado una PCR negativa o una reducción del HCV-RNA > a 2 logs con respecto al basal. La RVS global fue del 23%. Sin embargo, al analizar la RVS en función de la RVT, la misma fue del 56% si el HCV-RNA era menor a 29 UI/mL, del 16.9% si el HCV-RNA estaba entre 29 y 100 UI/mL y prácticamente nula si era mayor a 100 UI/mL. Los autores concluyen que en pacientes no respondedores al IFN/RBV, la RVT sería una buena herramienta para evaluar la probabilidad de alcanzar una RVS con

PEG-IFN/RBV.

En la reunión de la AASLD de 2006 surgieron novedades alentadoras con el Telaprevir y la Valopicitabina. Con respecto al primero²² se analizó la cinética de variantes resistentes luego de administrar Telaprevir sólo o junto a PEG-IFN- α 2a en pacientes naïve. La administración de la droga durante 14 días produjo una brusca reducción del virus salvaje. Si el mismo era eliminado, no surgían variantes resistentes. Al administrar Telaprevir en forma aislada y aparecer variantes resistentes se originaron dos situaciones diferentes; en la primera la viremia continúa descendiendo aun en presencia de la variante de alta resistencia A 156V/T y en la segunda se produce una recaída virológica porque surge la variante de alta resistencia 36/155, la cual tendría una mejor capacidad de adaptación al Telaprevir que la otra variante. La combinación de Telaprevir y PEG-IFN- α 2a evitó la aparición de variantes resistentes, lo cual indicaría que dichas variantes son sensibles al PEG-IFN. Por último, se presentaron los resultados finales de semana 12 y preliminares de la 24, de un estudio en el cual se administró a 173 pacientes HCV naïve, genotipo 1, PEG-IFN- α 2a asociado a Valopicitabina en distintas dosis.²³ En la semana 12 la reducción del HCV-RNA fue de 4 logs y en la semana 24 de 4.5 logs. Evaluados por PCR TaqMan (real-time PCR, límite de detección de 20 UI/mL), el 55% de los pacientes eran negativos en la semana 12 y el 65% en la semana 24. Si bien hoy hay mucho optimismo por estos últimos resultados, hay que hacer algunas observaciones: estas drogas han sido usadas por poco tiempo y en escaso número de pacientes, lo cual no permite afirmar que sean seguras; en todos los estudios los resultados de eficacia son preliminares y por último la administración aislada de las mismas se asocia con la aparición de variantes resistentes.

Como concepto final en el futuro cercano muy probablemente mejorará la eficacia del tratamiento de la hepatitis crónica C, debido al uso combinado de PEG-IFN, RBV y drogas STAT-C. Ello tendría varios beneficios. En primer lugar aumentaría la curación de los pacientes que hoy son candidatos para PEG-IFN/RBV. Asimismo, permitirá ampliar el espectro de pacientes a tratar. Se tratarían pacientes que hoy no son considerados candidatos, por tener una hepatitis crónica C leve y en quienes la morbilidad del tratamiento actual tiene más peso que el pronóstico de la enfermedad, en el momento de decidir si iniciar o no el tratamiento. Por último, ese aumento de la eficacia permitiría tratar a aquellos

pacientes con "hepatitis de difícil tratamiento" en los cuales el beneficio con el tratamiento actual es casi nulo.

Referencias

- Pawlotsky J. Therapy of Hepatitis C: from empiricism to eradication. *Hepatology* 2006;43:S207-S230.
- Fried M, Shiffmann M, Reddy K y col. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2003;347:975-982.
- Manns M, McHutchinson J, Gordon S y col. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-965.
- Davis G, Wong J, McHutchinson J y col. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:645-652.
- Ferenci P, Fried M, Shiffman L y col. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a/ribavirin. *J Hepatol* 2005;43:425-433.
- Buti M, Valdes A, Sánchez Avila F y col. Extending combination therapy with peginterferon alfa-2b plus ribavirin for genotype 1 chronic hepatitis C late responders: a report of 9 cases (letter). *Hepatology* 2003;37:1226-1227.
- Hadziyannis S, Sette H, Morgan T y col. Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-355.
- Everson G, Hoefs J, Seeff L y col. Impact of disease severity on outcome of antiviral therapy for chronic hepatitis C: lessons from the HALT-C trial. *Hepatology* 2006;44:1675-1684.
- Afdhal N, Freilich B, Levine R y col. Colchicine versus peg-intron long term (COPILOT) trial: interim analysis of clinical outcomes at year 2. *Hepatology* 2004;40(Suppl 1):239A.
- Poynard T, Schiff E, Terg R y col. HCV-RNA negativity after 12 weeks of therapy is the best predictor of sustained viral response in the re-treatment of previous interferon-a/ribavirin non-responders: results from the EPIC3 Program. *Hepatology* 2006;44(Suppl 1):606A.
- Lindenbach B, Evans M, Syder A y col. Complete replication of hepatitis C virus in cell culture. *Science* 2005;309:623-626.
- Davis G. Current and new therapy for hepatitis C. En: Gores G, Lu S. American Association for the Study of Liver Diseases. Postgraduate Course 2006. Mechanisms of liver injury in emerging therapeutics. Boston, Massachusetts. 2006:70-83.
- Neumann A, Lam N, Dahari H y col. Differences in viral dynamics between genotypes 1 and 2 of hepatitis C virus. *JID* 2000;182:28-35.
- Zeuzem S, Pawlotsky J, Lukasiewicz E y col. International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005;43:250-257.
- Zeuzem S, Buti M, Ferenci P y col. 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.
- Davis G. Tailoring antiviral therapy in hepatitis C. *Hepatology* 2006;43:909-911.
- Craxi A, Camma C. Treating patients with HCV genotype 1 and low viraemia: more than meets the eye. *J Hepatol* 2006;44:4-7.
- Sánchez Tapias M, Diago M, Escartín P y col. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 2006;131:451-460.
- Fontana R. Optimizing outcomes in hepatitis C: is treatment beyond 48 weeks ever justified? *Gastroenterology* 2006;130:1357-1362.
- Dalgard O, Bjoro K, Hellum K y col. Treatment with pegylated interferon and ribavirin in HCV infection with genotype 2 or 3 for 14 weeks: a pilot study. *Hepatology* 2004;40:1260-1265.
- von Wagner M, Huber M, Berg T y col. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;129:522-527.
- Kieffer T, Sarrazin C, Miller J y col. Combination of telaprevir (VX-950) and Peg-IFN-alfa suppresses both wild type virus and resistance variants in HCV genotype 1-infected patients in a 14-day phase 1b study. *Hepatology* 2006;44(Suppl 1):222A.
- Dieterich D, Lawitz E, Nguyen T y col. Valopicitabine (NM283) plus Peg-Interferon in treatment-naïve hepatitis C patients with HCV genotype-1 infection: HCV-RNA clearance during 24 weeks of treatment. *Hepatology* 2006;44(Suppl 1):223A.