



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1<sup>o</sup> Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica  
 Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario  
 Rosario - Santa Fe - República Argentina

## Artículo especial

## Hepatitis C

### Cambios potenciales del esquema actual de tratamiento

Prof. Dr. Hugo Tanno (\*)

**E**l tratamiento de la Hepatitis C ha mejorado considerablemente su respuesta desde la identificación del Virus C (HVC); hace poco más de 15 años

Desde el tratamiento con interferón utilizado como monoterapia<sup>(1-3)</sup>, pasando a la combinación con ribavirina<sup>(4-5)</sup>, llegando a la actualidad el uso del interferón pegilado asociado a ribavirina<sup>(6-7)</sup>, la respuesta sostenida ha crecido del 10 al 50% para el genotipo 1 y del 20 al 80% para los genotipos 2 y 3.

Los estudios controlados realizados con la combinación de estos fármacos han demostrado que el tiempo de tratamiento, así como la dosis de la ribavirina son diferentes según el genotipo considerado<sup>(8)</sup>.

Para el genotipo 1 se requieren 48 semanas de tratamiento combinado y dosis de ribavirina ajustadas al peso del paciente entre 1000 y 1200 mg. Para los genotipos 2 y 3 el tiempo de tratamiento se reduce a 24 semanas y la dosis de ribavirina de 800 mg resulta suficiente.

Sin embargo al consenso actual en tiempos y dosis se enfrentan otras realidades:

- 1) Un 50% de los pacientes con genotipo 1 y un 20% de los genotipos 2 y 3 no responden a las terapéuticas actuales<sup>(6-7)</sup>.

- 2) Los efectos secundarios dados por la terapéutica combinada trae como consecuencia una frecuente reducción de la dosis y en otros la suspensión del tratamiento<sup>(6)</sup>. Ambas circunstancias traen como consecuencia el mayor fracaso terapéutico.
- 3) Los altos costos del tratamiento combinados impactan los recursos de la Salud Pública<sup>(9)</sup>.

Como resultante de lo arriba mencionado, se comprende el esfuerzo por mejorar los resultados terapéuticos con el desarrollo y la investigación de nuevos fármacos y por otro el optimizar el tiempo de tratamiento con el objeto de disminuir los efectos secundarios y reducir el costo innecesario. En este último aspecto debe considerarse que los estudios controlados realizados para la aprobación de los interferones pegilados y la ribavirina se utilizaron dosis elevadas, razón por la cual hay pacientes tratados mayor tiempo del que debieran y otros con dosis mayores a aquellas necesarias para la efectividad de la respuesta.

No es el objetivo de esta presentación considerar el desarrollo de nuevas drogas, motivo por el cual vamos a canalizar el relato en los cambios potenciales del actual esquema terapéutico.

Los cambios dinámicos del RNA HCV resultantes de la terapia con interferón pegilado asociado a ribavirina han sido analizados con el objeto de identificar variables útiles de aplicación clínica para evaluar lo más precozmente posible a los pacientes que decididamente no van a responder a la terapia combinada<sup>(10-12)</sup>.

Es interesante destacar que hasta hace pocos años los factores predictivos de respuesta estaban relacionados con las variables registradas

## (\*) Prof. Dr. Hugo Tanno

- Profesor Titular de la Cátedra de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Provincial del Centenario. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario.
- Director de la Carrera de Post-Grado en Gastroenterología. Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Rosario.
- Miembro correspondiente Nacional de la Academia de Medicina de Buenos Aires.
- Ex - Presidente de la Asociación Latinoamericana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado.

previas al tratamiento. Éstas tenían en cuenta factores del virus y factores del huésped<sup>(13)</sup>.

Los factores virales estuvieron siempre relacionados al genotipo y a la carga viral<sup>(14-16)</sup>. Es así que el genotipo 1 presenta una menor respuesta al interferón por producir una inhibición de la protein quinasa indispensable para la efectividad en la acción antiviral<sup>(17)</sup>. La alta carga viral potencia la inhibición que el HCV produce en la respuesta del sistema inmune, complemento para la eficacia en la acción del interferón. La gran diversidad viral (quasiespecies) considerada un factor predictivo negativo de respuesta, no pareciera actualmente tener una definitiva significación pronóstica<sup>(18)</sup>.

Los factores del huésped son más numerosos y están relacionados con la edad y el género<sup>(4-5)</sup>, obesidad<sup>(19)</sup>, fibrosis<sup>(16)</sup>, respuesta inmune, consumo de etanol<sup>(19)</sup>, sobrecarga de hierro<sup>(19)</sup> y coinfección con HBV<sup>(20)</sup> y HIV<sup>(21)</sup>.

La edad menor de 40 años, asociada al sexo femenino en mujeres no obesas, ni alcoholistas, pareciera condicionar un escenario ideal con un clearance viral espontáneo del 50% y con una mayor respuesta al tratamiento.

Por el contrario el hombre mayor de 40 años, obeso, etilista, constituye un escenario de difícil éxito terapéutico. La raza negra americana es un factor predictivo desfavorable de respuesta.

Los estudios realizados con interferón convencional asociado a ribavirina comenzaron a individualizar la mayor respuesta de los genotipos 2 y 3, en un tiempo menor (24 semanas) de aquel que se utilizaba para el genotipo 1 (48 semanas)<sup>(6-7)</sup>.

De esta forma los estudios controlados que se realizaron para la combinación de interferón pegilado asociado a ribavirina utilizaron esquemas de seis meses para los genotipos 2 y 3 y de doce meses para el genotipo 1.

La alta proporción de pacientes no respondedores en el genotipo 1 motivó la búsqueda de factores predictivos tempranos de respuesta con el fin de no continuar tratamientos prolongados. Es aquí que los cambios dinámicos en el RNA del HCV durante el tratamiento combinado comenzaron a ser analizados con el objetivo de poder predecir los fracasos terapéuticos<sup>(22-26)</sup>.

Diferentes estudios definieron entonces la respuesta temprana viral (RTV) como la negativización o el descenso de al menos dos logaritmos de la carga viral a los tres meses de

tratamiento (12 semanas) referidos a la carga viral previa al inicio del mismo. Estos estudios tenían una respuesta predictiva negativa entre el 97 y el 100% en aquellos que no presentaban respuesta temprana<sup>(6)</sup>.

Si bien estos estudios incluían pacientes con todos los genotipos, el alto porcentaje de respuesta sostenida observado en pacientes con genotipos 2 y 3 hizo que el estudio de la RTV no sea recomendable aplicarlo en pacientes con estos genotipos. La aplicabilidad de este factor predictivo precoz de respuesta excluía a pacientes con manifestaciones extrahepáticas de hepatitis crónica C, pacientes renales crónicos, transplantados e inmuno deprimidos, en los cuales el tratamiento debía ser siempre de 48 semanas.

Finalmente en aquellos pacientes con genotipo 1 con un descenso de la carga viral del HCV pero que mantuvieran positiva la PCR deberán ser nuevamente chequeados a las 24 semanas. Solo aquellos que negativizaran la PCR del HCV deberán continuar el tratamiento 24 semanas más para completar el total de 48<sup>(6-7)</sup>.

Recientemente algunas observaciones que comunicaban resultados exitosos en pacientes con genotipos 2 y 3, que tuvieron que interrumpir el tratamiento en forma precoz hicieron pensar que había pacientes que podían tener buena respuesta con tiempos menores de tratamiento (12 semanas). Las primeras comunicaciones surgen de publicaciones aisladas en las que comunicaban éxitos terapéuticos en pacientes que abandonaban el tratamiento por efectos adversos<sup>(27-29)</sup>.

Tratando de evaluar esta posibilidad se comenzaron a realizar estudios de dinámica viral evaluando la caída del RNA del HCV durante el tratamiento, demostrándose que los pacientes, con una respuesta precoz a la semana 4 del tratamiento, que evidenciaban una negativización del RNA por PCR tenían usualmente una respuesta temprana (negativización del RNA en la semana 12) que se traducía con una respuesta sostenida en el seguimiento de 24 semanas post-tratamiento<sup>(30-31)</sup>.

A fines del 2004 se publicó un estudio piloto<sup>(32)</sup> en el que se utilizó interferón pegilado alfa 2b en dosis de 1,5 MU/kg semanal subcutáneo y ribavirina en dosis de 800 a 1400 mg/día según el peso. Los niveles del RNA fueron evaluados en la semana 4 y 8 después del tratamiento. A los pacientes que negativizaban precozmente el RNA en estas dos determinaciones se le suspendía el tratamiento en

la semana 14. Los pacientes con respuesta precoz tenían un 90% de respuesta sostenida. Aquellos que por el contrario no presentaron esta respuesta y debía ser prolongado su tratamiento por 24 semanas solo el 56% de ellos tenían respuesta sostenida. La respuesta sostenida en el genotipo 3a lograda a la semana 14, se evidenció especialmente en pacientes con baja carga viral previa al tratamiento.

Un estudio más reciente publicado el año pasado<sup>(33)</sup> realizado en Italia comparó pacientes con genotipos 2 y 3 tratados con interferón pegilado alfa 2b 1 MU/kg de peso asociado a ribavirina en dosis de 1000 a 1200 mg durante 24 semanas vs un grupo con un régimen de duración variable de 12 a 24 semanas que dependía de la negatividad o positividad de RNA HCV en la semana 4 del tratamiento. Los resultados demostraron que en el grupo de tiempo fijo (24 semanas) la negativización del HCV por PCR a la cuarta semana fue del 64% comparada con el 62% del grupo con duración variable. El 76% del grupo con tiempo fijo y el 77% del grupo de duración variable tuvo respuesta sostenida. La respuesta sostenida fue del 80% en aquellos pacientes con genotipo 2 y del 66% en aquellos con genotipo 3.

En las opciones de cambio del actual tratamiento surge como propuesta interesante para los genotipos 2 y 3 el de determinar la negativización del HCV por PCR a la cuarta semana de tratamiento. La negativización precoz del RNA para los genotipos 2 y 3 tienen similar comportamiento ya que no existe un porcentaje de recaídas diferente entre ambos. Sin embargo al considerar independientemente del tiempo de tratamiento (12 o 24 semanas) la respuesta sostenida es superior para el genotipo 2 (80%) que para el genotipo 3 (66%). Es interesante considerar que la alta carga viral en el inicio del tratamiento para el genotipo 3 se ha asociado a un mayor porcentaje de recaídas post-tratamiento<sup>(34)</sup>.

Más recientemente a comienzos de este año un estudio multicéntrico<sup>(35)</sup> comunicó la eficacia de un tratamiento combinado reducido a 24 semanas en pacientes con genotipo 1 y bajos niveles de viremia pre-tratamiento (<600.000 IU/mL). En el análisis de los resultados al final del tratamiento el total del grupo mostró una respuesta del 80% que se reduce al 50% al final del seguimiento (respuesta sostenida), sin embargo en aquellos pacientes que negativizaron por PCR el RNA del HCV en la cuarta semana la respuesta sostenida fue del 89%. Este estudio tiene como cuestionamiento al carecer de grupo de control y

utilizar un control histórico publicado en el 2001<sup>(6)</sup>.

En este trabajo se consideran nuevamente dos variables que individualizan a pacientes que pudieran responder con tratamientos combinados de duración más corta que los actualmente usados. Estos son la carga viral baja previa al tratamiento y la respuesta viral precoz a la cuarta semana de tratamiento.

Utilizando interferón pegilado alfa 2a combinado con ribavirina, fue publicado en el 2005 un trabajo multicéntrico, randomizado y controlado en el cual se establecía en función a la dinámica del descenso de HCV la respuesta de los pacientes<sup>(36)</sup>. Se observó que la caída del RNA del HCV se hacía en una primera fase rápidamente dentro de las primeras semanas del tratamiento, seguida luego por una segunda más lenta. Se observó en un grupo de pacientes una caída de la carga viral  $\geq$  a 2 log a las cuatro semanas del tratamiento, este grupo se denominó de rápidos respondedores. Otro grupo cuya caída inicial fue más lenta ( $\geq$  0.5 log) caracterizó al llamado de respuesta parcial plana. Finalmente aquellos que no respondían pertenecían al grupo de respuesta nula.

Es evidente que en el genotipo 1 la carga viral de inicio condiciona a un grupo de pacientes que va a tener una negativización de RNA a las cuatro semanas. Considerando la importancia que adquieren estas variables la estandarización de la carga viral en el inicio del tratamiento es una condición indispensable para individualizar pacientes con genotipo 1, que teniendo una desaparición precoz del RNA por PCR (también estandarizado), pueden acceder a un tratamiento de menor tiempo.

Si bien el trabajo de Zeuzem y col<sup>(35)</sup> es optimista en conseguir en pacientes con genotipo 1 respuestas sostenidas con la mitad del tiempo de tratamiento (24 semanas), las objeciones puestas a la falta de grupo control y a la selección de enfermos, genera la necesidad de obtener similares resultados con estudios de mejor diseño<sup>(37)</sup>.

Definitivamente las sugerencias de este estudio deben ser extrapoladas a pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis, ya que la cantidad de pacientes incluidos con un Knodell elevado fue muy escasa en los pacientes tratados por 24 semanas. En la mayoría de los estudios numéricamente importantes la fibrosis surge como un factor predictivo de respuesta negativa. Teniendo en cuenta que la viremia puede ser baja

en pacientes cirróticos, este punto debe ser considerado como de relevancia práctica.

De lo arriba mencionado pueden realizarse algunas reflexiones que ayudan a replantearse lo que más arriba hemos denominado **optimización** del tratamiento combinado en pacientes con hepatitis crónica C.

Una primera reflexión debe hacerse sobre la utilización de la dinámica viral para decidir la continuidad del tratamiento combinado con interferones pegilados como es el caso de la falta de respuesta temprana (12 semanas) en pacientes con genotipo 1, en aquellos pacientes en los que no descienden  $\geq 2$  log. la carga viral de inicio. Esto evita prolongar tratamientos costosos con numerosos efectos colaterales. La carga viral de inicio debe ser realizada en todos los pacientes para poder evaluarlos a la semana 12.

Una segunda reflexión debe hacerse sobre la posibilidad de reconocer pacientes con genotipos 2 y 3 y muy probablemente con genotipo 1 que pueden obtener respuesta sostenida con menos tiempo del actualmente aceptado para estos genotipos.

Se sabe que la Ribavirina aportó en la respuesta combinada el beneficio de mejorar la respuesta sostenida evitando las recaídas una vez finalizado el tratamiento. Sin embargo, en la era de los interferones pegilados se observó que el descenso del RNA del HCV era dependiente de ellos y no de la Ribavirina.

En esa caída, la respuesta precoz se evidencia como un factor predictivo que individualizaría pacientes cuya "sensibilidad" a los pegilados condiciona una respuesta con menor tiempo. Esto demuestra el interés de no tratar más tiempo a aquellos pacientes que con tiempos menores se obtienen beneficios similares.

Como resumen puede decirse que existen fuertes evidencias que para genotipos 2 y 3 la negativización de la PCR a las 4 semanas puede acortar el tratamiento a 12 semanas. Más discutible, pero probable, pacientes con genotipo 1 con baja carga viral de inicio ( $>600.000$  mU) negativizando la PCR a las 4 semanas pudieran ser tratados solo por 24 semanas.

Es importante considerar que en esta individualización del paciente, deberá definirse la aplicabilidad de estos tiempos reducidos a pacientes con cirrosis o fibrosis avanzada.

Finalmente, para que esta propuesta pueda llevarse a la práctica, deben ser eliminadas las técnicas de PCR (no validadas) en especial las cuantitativas, estandarizando los métodos para

mejorar su sensibilidad preferentemente a bajas cargas.

## Bibliografía

1. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. *N.Engl.J.Med* 1986; 315: 1575-1578.
2. Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C, et al. Recombinant interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N.Engl.J.Med* 1989; 321: 1506-1510.
3. Poynard T, Leroy V, Cohard M, et al. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C : effects of dose and duration. *Hepatology* 1996; 24: 778-789.
4. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N.Engl.J.Med* 1998; 339: 1485-1492.
5. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomized trial of interferon alpha 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426-1432.
6. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C : a randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 958-965.
7. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Combination of Peginterferon alpha-2a plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus infection. *N.Engl.J.Med* 2002; 347: 975-982.
8. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of duration and ribavirin dose. *Ann. Intern.Med* 2004; 140: 346-355.
9. Buti M, San Miguel R, Brosa M, et al. Estimating the impact of hepatitis C virus therapy on future liver-related morbidity, mortality and costs related to chronic hepatitis C. *J.Hepatol* 2005; 42: 639-645.
10. Layden-Almer JE, Layden TJ. Viral kinetics in hepatitis C virus : special patient populations. *Semin Liver Dis* 2003; 23(Suppl.1): 29-33.
11. Layden-Almer JE, Ribeiro RM, Wiley T, Perelson AS, Layden TJ. Viral dynamics and response differences in HCV- infected African American and white patients treated with IFN and ribavirin. *Hepatology* 2003; 37: 1343-1350.
12. Davis GL. Monitoring of viral levels during therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S145-S151.
13. Ferenci P. Predictors of response to therapy for chronic hepatitis C. *Sem.L.Dis* 2004; 24 (Suppl.2): 25-31.
14. Davis GL, Lau JY. Factors predictive of a beneficial response to therapy of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26: 1225-1275.
15. Poynard T, McHutchison J, Goodman Z, et al. Is an a la carte combination interferon alpha-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C ? *Hepatology* 2000; 31: 211-218.

16. Lee SS, Heathcote EJ, Reddy KR, et al. Prognostic factors and early predictability of sustained viral response with peginterferon alpha-2a (40 KD). *J.Hepatol* 2002; 37: 500-506.
17. Pawlotsky JM. Mechanism of antiviral treatment efficacy and failure in chronic hepatitis C. *Antiviral Res* 2003; 59: 1-11.
18. Farci P, Strazzera R, Alter HJ, et al. Early changes in hepatitis C viral quasispecies during interferon therapy predict the therapeutic outcome. *Proc.Natl.Acad.Sci USA* 2002; 99: 3081-3086.
19. Rubbia-Brandt L, Giostra E, Mentha G, Quadri R, Negro F. Expression of liver steatosis in hepatitis C virus infection and pattern of response to alpha interferon. *J.Hepatol* 2001; 35: 307.
20. Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, et al. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N.Engl.J.Med* 1999; 341: 22-26.
21. Soriano V, Sulkowski M, Bergin C, et al. Care of patients with chronic hepatitis C and HIV co-infection : recommendations from the HIV-HCV International Panel. *AIDS* 2002; 16: 813-828.
22. Bekkering FC, Brouwer JT, Leroux-Roels G, et al. Ultra rapid hepatitis C virus clearance by daily high-dose interferon in non-responders to standard therapy. *J. Hepatol* 1998; 28: 960-964.
23. Neumann AU, Lam NP, Dahari H, et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. *Science* 1998; 282: 103-107.
24. Neumann AU, Lam NP, Dahari H, et al. Differences in viral dynamics between genotypes 1 and 2 of Hepatitis C virus. *J. Infect Dis* 2000; 182: 28-35.
25. Zeuzem S, Herrmann E, Lee JH, et al. Viral kinetics in patients with chronic hepatitis C treated with standard or peginterferon alpha 2a. *Gastroenterology* 2001; 120: 1438-1447.
26. Pawlotsky JM. Current and future concepts in hepatitis C therapy. *Sem.L.Dis* 2005 ; 25 :72-83.
27. Moreaux X, Poggi C, Chollet L, et al. Eradication du virus de l'hépatite C après 3 mois de traitement par interféron alpha pour une hépatite chronique virale C (letter). *Gastroenterol Clin Biol* 2001 ; 25 : 715-716.
28. Hrycewycz N, Sandres K, Barangue K, et al. Guérison d'une hépatite chronique virale C chez un malade non répondeur à l'interféron alpha 2b, après 3 mois de traitement par l'association interféron alpha 2b et ribavirine (letter). *Gastroenterol Clin Biol* 2001 ; 25 : 1041-1042.
29. Nousbaum JB, Cadranet JF, Savary O, et al. Sustained virological response after a short course of treatment with interferon and ribavirin in two chronic hepatitis C patients. *J.Hepatol* 2003; 39: 655-659.
30. Ferenci P. Predicting the therapeutic response in patients with chronic hepatitis C: the role of viral kinetic studies. *J.Antimicrob Chemother* 2004; 53: 15-18.
31. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD)/ ribavirin. *J.Hepatol* 2005; 43: 425-433.
32. Dalgard O, Bjoro K, Hellum KB, 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.
33. Mangia A, Santoro R, Minerva N, 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.
34. Zeuzem S, Hulterantz R, Bourliere M, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J.Hepatol* 2004; 40: 993-9.
35. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, 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.
36. Zeuzem S, Pawlotsky JM, Lukasiewicz E, et al. International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C. *J.Hepatol* 2005; 43:250-257.
37. Craxi A, Camma C. Treating patients with HCV genotype 1 and low viraemia: More than meets the eye. *J.Hepatol* 2006; 44: 4-7.