

Hepatitis C: opciones terapéuticas para no respondedores

Actualmente se consigue curar algo más de la mitad de los pacientes con hepatitis crónica C tratados con la mejor opción terapéutica disponible (peginterferón y ri-bavirina). Por tanto casi la mitad de los pacientes serán no respondedores, la mayoría de ellos infectados por genotipo 1, mostrando fibrosis avanzada y resistencia a la insulina (1).

La evolución de la enfermedad hepática en pacientes no respondedores ha sido objeto de controversia. En estudios iniciales, con biopsias pareadas en seguimientos cortos, se apreciaba una tendencia a mejorar la fibrosis, debido al efecto antifibriogénico del interferón alfa. No obstante, estudios recientes confirman que los pacientes no respondedores a tratamiento conforman un grupo de mal pronóstico, ya que es una cohorte seleccionada de pacientes con enfermedad progresiva. En una serie de 188 pacientes no cirróticos tratados con interferón alfa o con interferón más ribavirina seguidos durante una media de 89 ± 25 meses, se comprobó que la progresión de la enfermedad es la norma y que hasta un 27% de los pacientes podían hacerse cirróticos en un plazo de seguimiento de 10 años (2). Los factores asociados con la progresión de la fibrosis fueron el cociente AST/ALT > 1 , la fibrosis basal $> F1$ y un descenso en la cifra de plaquetas.

Por tanto, el grupo de pacientes no respondedores a tratamientos previos requieren un alto consumo de recursos sanitarios, ya que conforman un grupo numeroso, seleccionado para una mayor progresión de la fibrosis y además, las opciones terapéuticas actuales siguen siendo subóptimas. En el presente número de la *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, Carciner y cols. (3), presentan un estudio sobre la respuesta sostenida a peginterferón alfa-2b y ribavirina en una cohorte de 124 pacientes no respondedores a tratamiento previos. Se trata de un estudio muy intere-

Editorial

sante, que aporta datos de la práctica clínica habitual, poniendo de manifiesto la necesidad de trabajar en equipo, aunando esfuerzos de varias unidades clínicas, para conseguir resultados solventes. Se trataron pacientes no respondedores a terapias previas, incluyendo recidivantes y no respondedores, tanto a interferón en monoterapia como a terapia combinada (interferón estándar más ribavirina). La tasa de respuesta sostenida fue del 30%, y las variables asociadas fueron el genotipo diferente al 1 y la carga viral baja. En una cohorte de 604 pacientes no respondedores a terapia antiviral previa, que recibieron interferón pegilado alfa 2a a dosis de 180 microgramos semanales más 1.000-1.200 mg de ribavirina al día (4) se ha obtenido una tasa de respuesta sostenida del 18%. La dinámica viral durante el tratamiento previo ejerce una fuerte influencia en la posibilidad de curación con este tratamiento, de forma que los pacientes que alcanzaron una respuesta viral temprana (descenso de al menos dos logaritmos en la carga viral a las 12 semanas de tratamiento), o desarrollaron fenómenos de *breakthrough*, presentan una tasa de respuesta sostenida del 41%, los pacientes respondedores recidivantes responden en un 50%, mientras que los no respondedores "puros", sólo consiguen una respuesta del 12%. Así también, el genotipo 1 sigue siendo muy difícil de curar en pacientes no respondedores, con tasas del 14 frente a un 54-65% en pacientes infectados por genotipos 2 ó 3. Por último, otro factor de selección de pacientes es el tipo de terapia antiviral utilizada en el primer ciclo. Los pacientes no respondedores a interferón más ribavirina presentaron una tasa de respuesta sostenida del 12 frente al 28% de los pacientes tratados con interferón sólo. Por tanto, no todos los no respondedores son iguales, de forma que las características más importantes que afectan a la posibilidad de curación son: el tipo de tratamiento previo, el tipo de respuesta viral durante el tratamiento previo y el genotipo. Así se ha demostrado en un estudio canadiense, basado en práctica clínica habitual, que incluyó 361 pacientes, se detectó una tasa de respuesta sostenida del 70% en pacientes respondedores recidivantes a interferón solo e infectados por genotipo no-1 frente a una tasa del 19% en genotipo 1 y no respondedores a interferón más ribavirina (5).

Las diferencias detectadas entre el estudio publicado por Carnicer y cols. y estos dos no son fáciles de explicar como discuten los autores en su artículo (3). Los peginterferones utilizados son diferentes, las características de las cohortes también son distintas y podría ser que el escaso número de pacientes incluidos en cada grupo ha impedido el análisis por genotipos y ha evitado que se detecten diferencias significativas. Además, otro sesgo puede derivar del tipo de respuesta virológica que cada paciente presentó durante el primer ciclo terapéutico, aspecto que no se ha podido analizar en el estudio de Carnicer y cols.

Los mecanismos que regulan la resistencia al tratamiento con interferón en la hepatitis C no son bien conocidos. Se han implicado factores virales, metabólicos y genéticos. Las proteínas del virus C pueden inhibir la síntesis de proteínas antivirales inducidas por interferón. De forma muy resumida, el mecanismo de acción del interferón tiene lugar mediante su unión al receptor de interferón de membrana y a través de la vía de señalización intracelular Jak/STAT estimula la síntesis de ISGF3 (*interferon-stimulated gene factor 3*) que incrementa la síntesis de proteínas antivirales 5'2'oligoadenilatociclasa, MxA y PKR. Diferentes fragmentos proteicos del virus C como PePHD de la proteína E2 pueden unirse a la PKR e inhibir su actividad quinasa. Además, el extremo carboxiterminal de la región NS5A también puede bloquear las síntesis de esta proteína antiviral. Por último, la serin-proteasa (NS3/4A) bloquea la fosforilación y el transporte al núcleo del ISGF3 (6).

Editorial

La resistencia a la insulina induce resistencia al interferón. La posibilidad de curar una hepatitis C con peginterferón más ribavirina en pacientes con genotipo 1 es del 60% en pacientes sin resistencia a la insulina y del 32% en pacientes con resistencia (1). Además, la resistencia a la insulina es un común denominador de todos los grupos de pacientes difíciles de curar como los coinfectados, afro-americanos, obesos o cirróticos. Por último, en un modelo de replicación de virus C se ha comprobado que la hiperinsulinemia puede bloquear la acción del interferón de forma que ante altas concentraciones de insulina, la replicación del virus C no es inhibida por interferón debido a una incapacidad para promover la síntesis de proteínas antivirales, básicamente la PKR (7).

Estudios genéticos con técnicas de *microarrays* han permitido identificar perfiles genéticos diferentes en respondedores y no respondedores. Se han detectado genes sobre e infra-expresados, la mayoría de ellos son genes reguladores de la sensibilidad al interferón. Por ejemplo, una sobre-expresión del gen USP18 (*ubiquitin specific protease 18*) se asocia a una falta de respuesta al tratamiento con peginterferón (8). De hecho, la pérdida de expresión de USP18 en ratones *knockout* se asocia a una hipersensibilidad al interferón. Así también, diferentes alelos del gen HLA como el HLA-B44 se han implicado en la posibilidad de curación (9).

Analizando los resultados del retratamiento con interferón + ribavirina en pacientes no respondedores a interferón solo, se ha comprobado que la posibilidad de curación con un segundo ciclo terapéutico puede ser calculado como la diferencia entre la posibilidad de curación en pacientes no tratados con cada uno de los regímenes. De esta forma, en pacientes con hepatitis C genotipo 1 no respondedores a tratamiento con interferón + ribavirina, la posibilidad de curación mediante tratamiento con peginterferón más ribavirina podría estimarse en 15% ($SVR_{\text{peg+R}}: 46\% - SVR_{\text{IR}}: 31\% = 15\%$), lo que coincide con los datos comunicados en diferentes estudios (4,5). Por tanto, el tratamiento con dosis estándar de peginterferón y ribavirina no resulta eficaz en pacientes no respondedores a terapia combinada. Por ello, se han planteado al menos tres opciones terapéuticas en este tipo de pacientes, por un lado el uso de triple terapia incluyendo amantadina, la utilización de altas dosis de peginterferón durante los primeros meses o la administración de dosis bajas de peginterferón durante varios años.

El uso de terapia triple en el tratamiento de los no respondedores ha generado resultados contradictorios con tasas de respuesta que oscilan entre el 0 y el 48%. Los factores que pueden influir en esta disparidad de respuesta no están claros. Inicialmente se especuló que podría haber diferencias farmacocinéticas según la formulación de amantadina (amantadina sulfato frente a clorhidrato de amantadina). Un metanálisis ha demostrado que la mejora de la tasa de respuesta sostenida atribuible a la adición de amantadina a la terapia dual se estima en un 8%, entre el 1,9 y el 14,6%, por lo que no se puede aconsejar el uso de terapia triple, ya que los resultados siguen estando muy lejos de los deseables (10). En un estudio español que incluyó 72 pacientes con hepatitis C genotipo 1 no respondedores a interferón estándar más ribavirina, se utilizaron tres dosis diferentes de peginterferón alfa 2a (180 µg/semana, 270 µg/semana y 360 µg/semana) junto a ribavirina, se comprobó que la tasa de respuesta aumentó de forma proporcional a la dosis empleada, siendo del 18, 30 y 38%, sin que aumentasen los efectos indeseables (11). La mejoría en la tasa de curación se relacionó con un franco descenso en la tasa de recidivas después de finalizar el tratamiento. Por tanto, el uso de dosis altas durante 3 meses en pacientes no respondedores puede conseguir una tasa de respuesta cercana a la que se obtiene en pacientes con genotipo 1 previamente no tratados utilizando dosis habi-

Editorial

tuales de peginterferón y de ribavirina. Además, estudios piloto realizados con interferón pegilado alfa 2b (12) y con interferón consenso (13), confirman que aumentar las dosis consigue aclarar la viremia en mayor número de pacientes sin que aumenten los efectos indeseables. Por último, se encuentran en fase de ensayo clínico aproximaciones terapéuticas basadas en la prolongación del tratamiento. Un estudio está analizando la utilidad del tratamiento con dosis de inducción (360 microgramos a la semana) y tratamiento de 72 semanas en pacientes no respondedores a peginterferón y ribavirina. Así también, se está ensayando el efecto de dosis bajas de peginterferón durante varios años en la progresión de la fibrosis y la aparición de complicaciones de la cirrosis. En el momento actual no disponemos de resultados de estos ensayos y es necesario esperar para conocer si estas hipótesis se confirman y aparecen nuevas formas de tratamiento para este grupo de pacientes.

Por tanto, en el momento actual seguimos teniendo un grave problema de salud, ya que no disponemos de terapias eficaces para los pacientes no respondedores, sobre todo con hepatitis C genotipo 1. La utilización de dosis doble durante los primeros meses de tratamiento puede ser una opción terapéutica, así como futuras combinaciones, aunque tenemos que esperar la aparición de nuevos fármacos que permitan controlar la replicación viral y la progresión de la fibrosis en pacientes con hepatitis C.

M. Romero Gómez

Sección de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de Valme. Sevilla