

PUNTO DE VISTA

El factor tiempo en el tratamiento de la hepatitis crónica por virus C

M. A. Serra

Servicio de Hepatología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Universitat de Valencia

Serra MA. El factor tiempo en el tratamiento de la hepatitis crónica por virus C. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100: 230-235.

INTRODUCCIÓN

En el tratamiento de cualquier enfermedad infecciosa para erradicar el ser vivo causante de la misma se considera, aparte del tipo de antiinfeccioso específico, la dosis y el tiempo de tratamiento. En el caso de la infección crónica por virus C de la hepatitis, las diferentes conferencias de consenso han establecido de forma clara la dosis y el tiempo en que deben administrarse estos fármacos. Con relación al tiempo se considera validado que el tratamiento de los enfermos con hepatitis crónica por virus C con genotipo 2 y 3 debe ser de 24 semanas y para los genotipos 1 y 4 el tiempo se establece en 48 semanas (1,2). Estas diferencias de tiempo en razón del genotipo se explican sobre la base de caída de la carga viral mucho más rápida a igualdad de dosis en los genotipos 2 y 3 que en los otros. Básicamente esta más rápida respuesta se debe fundamentalmente a diferencias en la región NS5a del virus C, que dan lugar a diferente grado de inactivación de la PKR, que es un elemento básico de la acción del interferón (3).

En los últimos tiempos se ha cuestionado, basándose en el concepto de tratamiento individualizado o a la carta, si la duración del tratamiento es necesaria en todos los enfermos (3-5) y, por otra parte, si un tiempo de tratamiento más prolongado condicionaría mayor porcentaje de respuestas sostenidas (6).

Un tratamiento más corto si no determina una menor efica-

cacia condicionaría menor duración de efectos secundarios y menor coste económico, pero podría determinar un mayor número de respuestas transitorias. Con respecto al primer punto, el número y la gravedad de los efectos secundarios, es indudable que un tratamiento más corto, si no disminuye el número de estos eventos de forma significativa, sí que da lugar a menor número de retiradas de medicación por los efectos secundarios importantes. Con relación al factor económico es indudable que sólo en coste en fármacos se reduce la carga económica de forma considerable y, dado el precio del interferón pegilado y la ribavirina, este factor es muy importante. En sentido negativo un tratamiento más corto no debería conllevar una pérdida de eficacia.

TRATAMIENTOS MÁS CORTOS

Dado que se ha establecido una duración de tratamiento distinta para cada genotipo, debemos considerar de forma separada según el genotipo del virus C.

Tratamientos más cortos en genotipos 2 y 3

El análisis de la eficacia en los genotipos 2 y 3 no debe considerarse de forma conjunta, sino en base a que el tratamiento estándar de 24 semanas es más eficaz en los genotipos 2 que en los 3 (7). Por ello el análisis de los diferentes estudios obligan a considerar de forma separada el genotipo.

En la actualidad se han publicado diferentes estudios randomizados de tratamientos más cortos frente al estándar en genotipos 2 y 3, cuyas características se resumen en la tabla I.

Recibido: 08-10-07.

Aceptado: 12-10-07.

Correspondencia: M. A. Serra. Servicio de Hepatología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. e-mail: miguel.a.serra@uv.es

Tabla I. Estudios randomizados de tratamientos más cortos

Autor	Randomización	Número	Tiempos	Genotipo	Dosis ribavirina
Mangia (8)	En razón de ARN – 4ª semana	133/150	12 sem/24 sem	75% G2 y 25% G3	1.000-1.200 mg/día
Von Wagner (9)	En razón de ARN – 4ª semana	71/71	16 sem/24 sem	38% G2 y 62% G3	800-1.200 mg/día
Shiffman (10)	Al inicio	736/733	16 sem/24 sem	50% G2 y 50% G3	800 mg/día
Dalgard (11)	No randomizado ARN-: 4ª sem 14 sem ARN+: 4ª sem 24 sem	95/27	14 sem/24 sem	22% G2 y 78% G3 7% G2 y 93% G3	800-1.400 mg/día
Lagging (12)	Al inicio	170/170	12 sem/24 sem	50% G2 y 50% G3	800 mg/día
Yu (13)	Al inicio	50/100	16 sem/24 sem	100% G2	1.000-1.200 mg/día

De todos los estudios publicados se pone de manifiesto en primer lugar que aquellos enfermos que negativizan el ARN-VHC en el primer mes de tratamiento tratados durante 14 semanas responden mejor que los que no responden y son tratados durante 24 semanas, hecho que se demuestra para los genotipos 2 y 3 con cargas virales altas o bajas (8) (Fig. 1). Cuando se comparan los enfermos con ARN negativo a la 4ª semana tratados durante 16 semanas con los tratados 24 semanas, se observa que no existen diferencias en los casos de genotipo 2, con carga viral alta y baja y en genotipo 3 con carga viral baja, pero aquellos enfermos con genotipo 3 y carga viral elevada (> 800.000 UI/ml) responden significativamente más con el tratamiento de 24 semanas que con el de 16 semanas (9) (Fig. 2). El último estudio que valora la respuesta en enfermos con ARN negativo a la 4ª semana está publicado por Mangia (10), valorando tratamientos cortos (12 semanas) y largos (24 semanas) aunque a dosis de interferón pegilado 2b de 1 µg/kg/semana. Los resultados demuestran también, como el anterior, que no existen diferencias entre tratamientos cortos y largos en el caso de

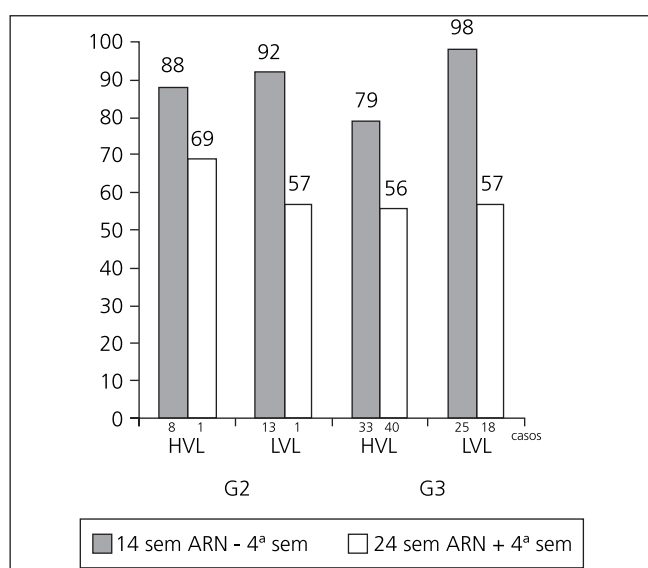


Fig. 1. Respuestas virales sostenidas en el estudio no randomizado de Dalgard (2004) separados según genotipo y alta (HVL) o baja carga (LVL) viral. En la base de las columnas se indica el número de casos de cada grupo.

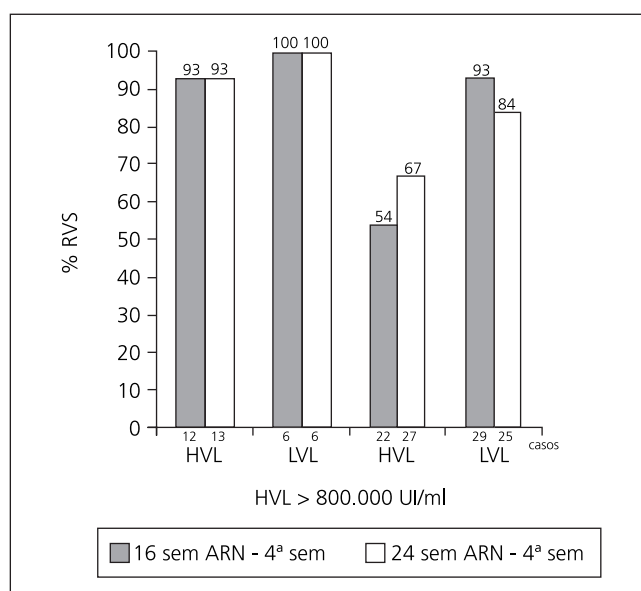


Fig. 2. Respuestas virales sostenidas en el estudio de Wagner (2005) separados según genotipo y alta (HVL) o baja carga (LVL) viral. En la base de las columnas se indica el número de casos de cada grupo.

genotipo 2, pero sí existen a favor de más porcentaje de respuestas sostenidas en genotipos 3 (Fig. 3).

Con respecto a los estudios que randomizan al inicio, no a partir de la negatividad a la 4ª semana, se demuestra para el genotipo 2 que, si se utilizan dosis de ribavirina fijas de 800 mg/día, tanto los genotipos 2 (Fig. 4) como los genotipos 3 (Fig. 5) muestran diferencias significativas en cuanto mayor número de respuestas virales sostenidas en los enfermos tratados durante 24 semanas frente a 16 semanas (11-13), diferencias que se mantienen en los enfermos que negativizan el ARN a la 4ª semana (11) (Fig. 6). Sin embargo, cuando la dosis de ribavirina va ajustada a peso (14) en el caso de genotipos 2 no existen diferencias significativas. La importancia de la dosis de ribavirina se pone también en evidencia en los genotipos 2 y 3 tratados durante 24 semanas (15).

Así, de todos los datos anteriores se puede recomendar, aunque no existen datos suficientes para establecer de forma inequívoca esta recomendación, que puede acortarse el tratamiento en enfermos que negativizan el

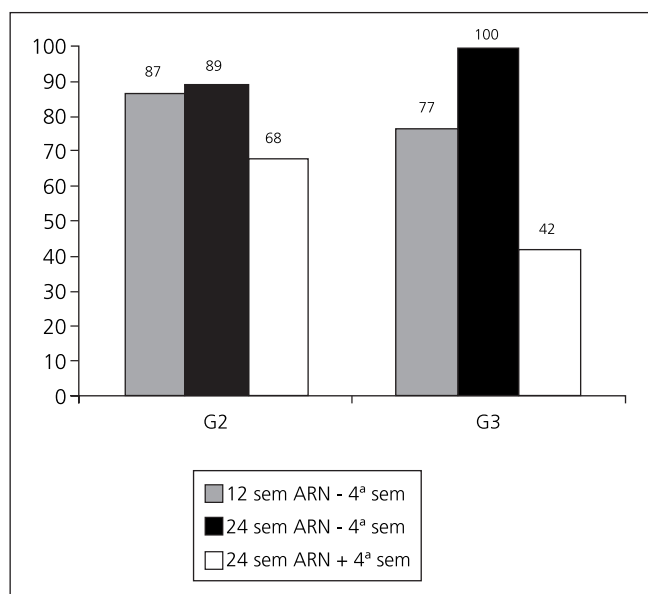


Fig. 3. Respuestas virales sostenidas en el estudio de Mangia (2005) separados según genotipo y tiempo de tratamiento y negativización de ARN a la 4ª semana. En la cada columna se indica el número de casos de cada grupo.

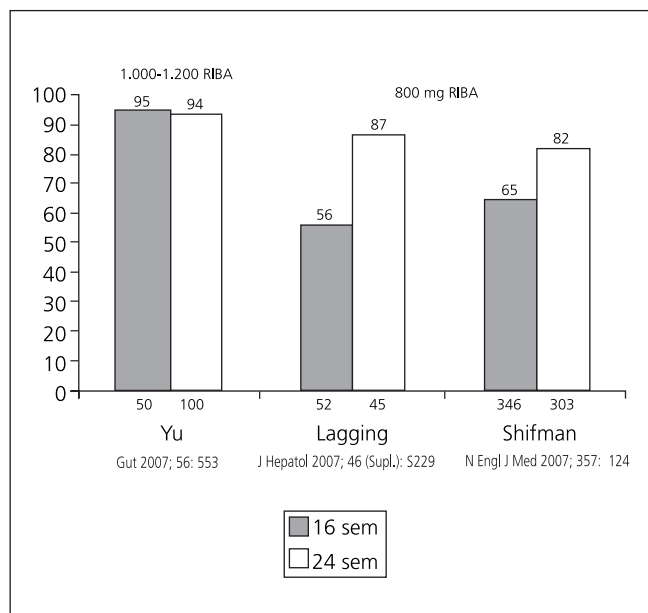


Fig. 4. Resultados de estudios randomizados al inicio en genotipo 2 según tiempo de tratamiento. En la base de columnas se indica el número de casos de cada grupo.

ARN-VHC a la 4ª semana, empleando siempre dosis de ribavirina ajustada a peso y tanto más cuando la carga viral es baja (< 600.000 UI/ml) y/o es genotipo 2. La importancia de factores que disminuyen la respuesta sostenida, alto grado de fibrosis, esteatosis, resistencia a insulina aconseja que en estas circunstancias el tratamiento acortado pueda no estar recomendado.

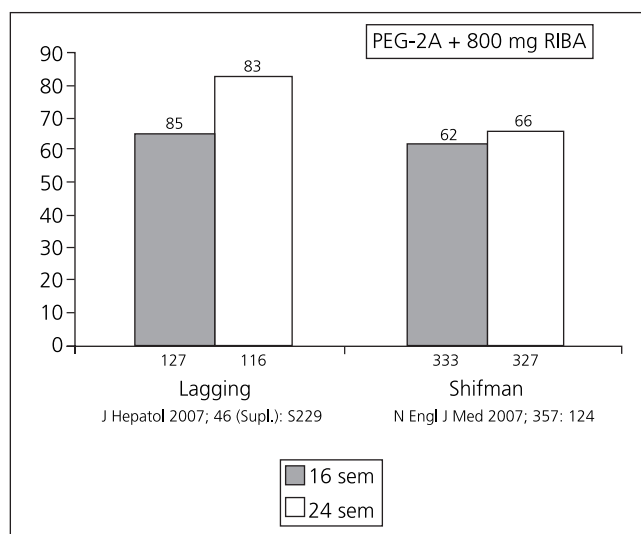


Fig. 5. Resultados en genotipo 3 en ensayos randomizados al inicio según tiempo de tratamiento.

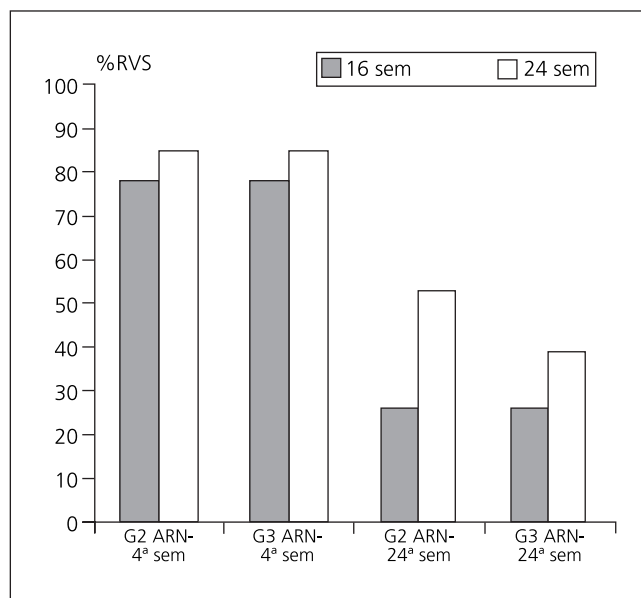


Fig. 6. Resultados de estudios de Shiffman (2007) según tiempo en aparecer ARN negativo (< 50 ui/ml) (Shiffman. N Engl J Med 2007; 357: 124).

Tratamientos más cortos en genotipo 1

Existen dos estudios (16,17) (Figs. 7 y 8) que analizan esta posibilidad y se demuestra que, en enfermos con carga viral (< 600.000 UI/ml) a los que se administra la ribavirina ajustada a peso y que negativizan el ARN a la 4ª semana, un tratamiento de 24 semanas es igualmente efectivo que un tratamiento durante 48 semanas. Las condiciones para aplicar esta regla son que la determinación

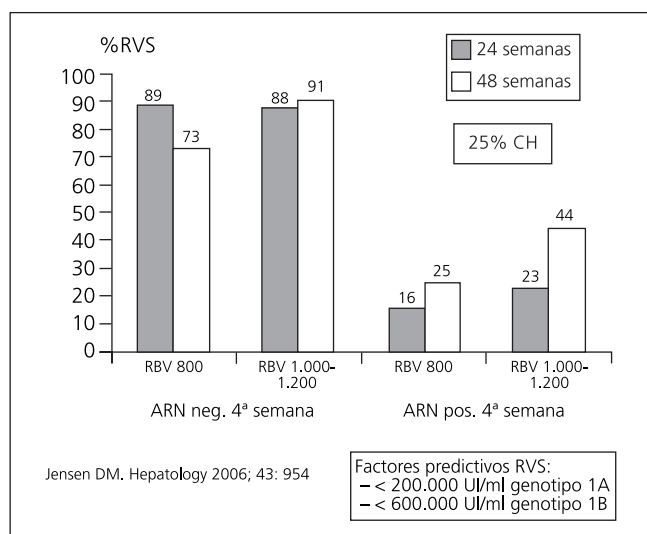


Fig. 7. Resultados de Jensen (2006) sobre un tratamiento más corto en genotipo 1.

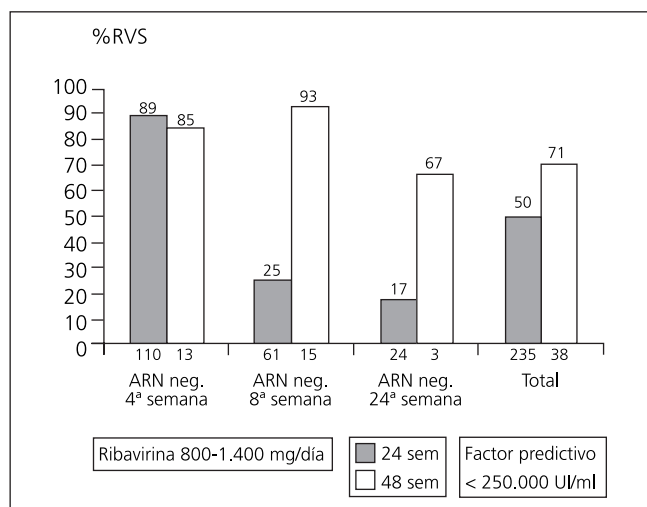


Fig. 8. Resultados de estudio de Zeuzem (2006). En genotipo 1 en base a tiempo de tratamiento y momento de negativización de ARN. En las columnas se indica el número de casos de cada grupo.

de ARN-VHC sea realizada con una técnica sensible (detección por encima de 25 UI/ml), dosis de ribavirina ajustada a peso y que no existan factores negativos de respuesta viral sostenida.

TRATAMIENTOS MÁS PROLONGADOS

Un tratamiento más prolongado que el establecido en las conferencias de consenso conlleva más coste, mayores posibilidades de efectos secundarios y mayor duración de estos, con lo que conlleva de abandonos de tratamientos. Estos aspectos negativos deben ser compensados con un mayor número de respuestas virales sostenidas.

Tratamientos más prolongados en genotipos 2 y 3

Existen dos estudios publicados en forma de *abstracts* que analizan esta posibilidad en estos genotipos. En uno de ellos Brown (15) no encuentra diferencias tanto en genotipo 2 como genotipo 3 y tampoco dentro de ellos en relación a la carga viral elevada o baja cuando se tratan 24 ó 48 semanas, como ya quedó establecido en los ensayos de registro de los interferones pegilados 2a y 2b. Recientemente se ha publicado en forma de *abstract* (18) y presentado en EASL 2007 un estudio comparando la respuesta de un tratamiento de duración de 24 semanas frente a un tratamiento durante 48 semanas en enfermos con genotipos 2 y 3 que son ARN positivo a la 4ª semana y en relación a la dosis de ribavirina empleada, demostrándose que en estos enfermos con genotipo 2 ó 3 que no tienen una respuesta virológica precoz el tratamiento durante 48 semanas es más efectivo (65 vs. 76%) siempre y cuando se empleen dosis de ribavirina ajustadas a peso. Los datos de ambos estudios no publicados son un poco discordantes, pero tal vez siguiendo las directrices de un tratamiento a la carta en enfermos en los que no se obtiene una respuesta precoz, manteniendo una dosis de ribavirina ajustada a peso, un tratamiento más prolongado ofrece una tendencia mejorar resultados. Será necesario obtener estudios más amplios para establecer esta modificación de tratamiento como pauta de actuación basada en evidencia.

Tratamientos más prolongados en genotipo 1

En la actualidad somos conscientes de que el tratamiento de los genotipos 1 es aceptable, pero no se logra un porcentaje de respuestas superior al 50% considerado globalmente, por ello un tratamiento prolongado puede ser una alternativa teóricamente eficaz. El problema consiste en identificar qué enfermos con genotipo 1, inicialmente o en base a una respuesta virológica en las primeras semanas, pueden beneficiarse de un tratamiento prolongado.

Esta alternativa ha sido valorada en 3 estudios (19-22). Un resumen de los estudios se presenta en la tabla II.

Los tres diferentes estudios ponen de manifiesto que aquellos enfermos con una respuesta virológica lenta pueden beneficiarse de un tratamiento más prolongado.

Tabla II. Estudios de tratamiento prolongado

Autor	Tratamiento	Casos	Grupos
Sánchez Tapias (19,20)	Peg-2a, RBV 800 mg/día	165/161	ARN - 12ª semana ARN > 2 log caída
Berg (22)	Peg-2a + RBV 800 mg/día	230/225	ARN - 4ª semana ARN - 12 semana ARN - 24 semana
Mangia (21)	Peg-2a + RBV 1.000-1.200 mg	235/122/128/52	ARN - 4ª semana ARN - 8ª semana ARN - 12ª semana ARN - 24ª semana

El análisis de los diferentes estudios pone de manifiesto, una vez más, la importancia de la dosis de ribavirina, ya que mientras en los estudios de Sánchez Tapias (20,21) y Berg (22) (Fig. 9), con dosis de ribavirina fijas de 800 mg/día, las mejorías de respuesta se establecen en los enfermos que negativizan el ARN después de la 12ª semana, en el estudio de Mangia (21) (Fig. 10) las dosis de ribavirina son de 1.000-1.200 mg/día. Esta mejor respuesta con el tratamiento de 72 semanas se observa sólo en los enfermos que negativizan el ARN entre la 8ª y 12ª semana. Por lo tanto, aunque es difícil establecer el concepto de respondedor lento, básicamente son enfermos que negativizan entre la 8ª y 24ª semana, un tratamiento prolongado de 72 semanas puede dar lugar a mayor número de respuestas virales sostenidas (23).

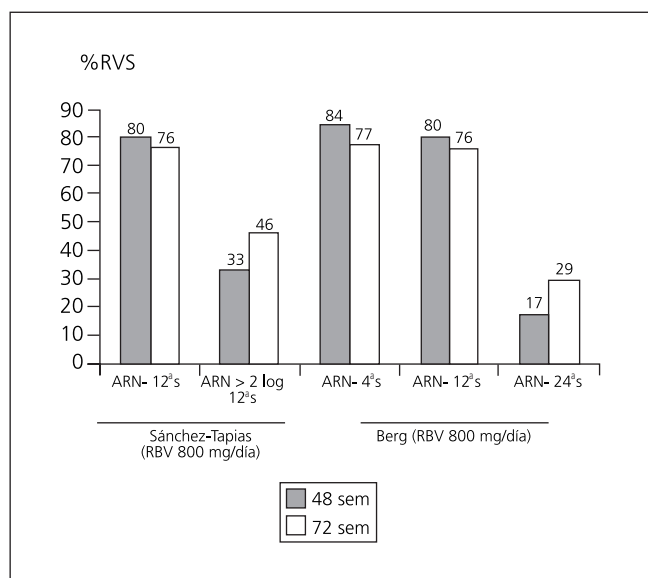


Fig. 9. Resultados de prolongar el tratamiento a 72 semanas en genotipo 1 con dosis fija de ribavirina.

TRATAMIENTO A LA CARTA EN FUNCIÓN DEL TIEMPO

En los últimos años se ha planteado que el tratamiento de la hepatitis crónica por virus C debe ser individualizado en razón de las características individuales y comportamiento de la carga viral en las primeras semanas. Ya hemos visto anteriormente cómo la importancia de una respuesta virológica a la 4ª semana determinaba la no pérdida de eficacia en tratamientos más cortos. En razón de lo anterior, se han publicado (22) en forma de *abstract* los resultados de tratamiento de una serie de enfermos con hepatitis crónica por virus C genotipo 1. Se establecen 2 grupos: uno con tratamiento de 48 semanas; y un segundo grupo en que el tiempo de tratamiento era ajus-

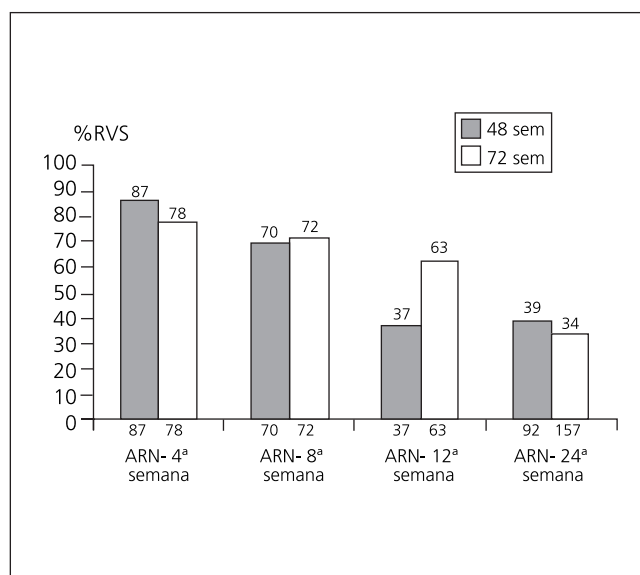


Fig. 10. Resultados de prolongar el tratamiento en genotipo 1 con dosis de ribavirina ajustada a peso (Mangia, 2007).

tado según la semana en que negativizaran el ARN-VHC, en base a ajustar el número de semanas de tratamiento al resultado de multiplicar por 6 la semana en que negativiza el ARN-VHC. La comparación de los resultados entre el grupo tratado 48 semanas y los tratados a tiempo variable muestran diferencias significativas a favor de un tratamiento de 48 semanas (48 versus 34% de respuestas virales sostenidas). El análisis de los enfermos tratados de forma individualizada muestra un porcentaje de respuestas decreciente en razón del tiempo de tratamiento, lo que parece por tanto cuestionar este tratamiento a la carta individualizado, al menos según estos datos.

CONCLUSIONES

Parecen existir datos suficientes que sugieren que es posible acortar el tratamiento en ciertos enfermos y siempre ajustando la dosis de ribavirina en relación al peso del paciente. El riesgo de respuesta transitoria se minimiza en base a que, si estos enfermos se retratan de nuevo a tiempo estándar, el porcentaje de respuesta sostenida es casi del 100%. Por ello, el acortar el tratamiento en un enfermo debe ser una decisión individual en razón de las características del enfermo y la obtención de respuesta virológica a la 4ª semana, que parece ser determinante. Valorado todo ello en razón también de la tolerancia al tratamiento.

Alargar el tratamiento en los enfermos en los que la experiencia previa sugiere un porcentaje alto de respuestas transitorias es mucho más cuestionable, ya que los resultados no son suficientemente claros y es dudosa su eficacia, pero tal vez, en aras de lograr la máxima eficacia y minimizar las respuestas transitorias, puede ser una alternativa terapéutica a tomar de forma individualizada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bruguera M, Bañares R, Córdoba J, Jardi R, González Lahoz J, Ladero JM, et al. Documento de consenso de AEEH sobre el tratamiento de las infecciones de los virus de la hepatitis B y C. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29 (Supl. 2): 216-30.
2. Hoofnagle JH, Seef LB. Peg interferon and ribavirin for chronic Hepatitis C. *N Engl J Med* 2006; 355: 2444-51.
3. Mangia A. Short-duration therapy for hepatitis C: Suitable for all? *J Viral Hep* 2007; 14: 221-7.
4. Pearlman BL. Chronic hepatitis C therapy: Changing the rules duration. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 963-71.
5. Jake Liang T. Shortened therapy for hepatitis C genotype 2 or 3 –Is less more? *N Eng J Med* 2007; 357: 176-8.
6. Romero-Gómez M, Lacalle JR. Tratamiento de la hepatitis crónica C por genotipos 2 y 3: revisión sistemática. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29 (Supl. 2): 139-45.
7. Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, et al. Peginterferon alfa-2-b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Eng J Med* 2005; 352: 2609-17.
8. Brown R, Jacobson I, Nezam A, Freilich B, Paullly M, Regenstein F, et al. Risk factors for relapse in genotype 3 high viral load patients with hepatitis C in WIN-R Trial. *Hepatology* 2006; 44 (Supl. 1): 609A-10A.
9. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Sola R, et al. Peginterferon alfa-2-a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Eng J Med* 2007; 357: 124-34.
10. Von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Easnak J, Heintges T, et al. Peg Interferon alpha-2-a (40 kD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 129: 522-7.
11. 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.
12. Lagging M, Pedersen C, Rauning Buhl M, Farkkila M, Langeland N, Mørch K, et al. Comparison of peginterferon alfa-2-a and ribavirin for 12 or 24 weeks in patients with HCV genotype 2/3: The Nordynamic trial. *J Hepatol* 2007; 46 (Supl. 1): S229.
13. Yu ML, Dai CY, Huang JF, Hou NJ, Lee LP, Hsieh MY, et al. A randomised study of peginterferon and ribavirin for 16 versus 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C. *Gut* 2007; 56: 553-9.
14. Dalgard O, Bjoro K, Ring Larsen H, Verbaan H. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 14 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 and rapid virological response. *J Hepatol* 2007; 46 (Supl. 1): S57.
15. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, Pockros PJ, Rajender Reddy K, Hadziyannis S, et al. Early identification of genotype 1 patients responding to 24 weeks peg interferon alpha-2-a (40 kD)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006; 43: 954-60.
16. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara 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.
17. Willems B, Hadziyannis SJ, Morgan TR, Diago M, Marcellin P, Bernstein D, et al. Should treatment wit peginterferon plus ribavirine be intensified in patients with genotype 2/3 without a rapid virological response. *J Hepatol* 2007; 46 (Supl. 1): S6.
18. Sánchez Tapias JM, Diago M, Escartín P, Enríquez J, Romero-Gómez M, Bárcena R, et al. Peg interferon alfa 2-a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable Hepatitis C RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 2006; 131: 451-60.
19. Sánchez-Tapias JM, Ferenci P, Diago M, Romero-Gómez M, Zeuzem S, Berg T. How can identify HCV genotype 1 patients who may benefit from an extended treatment duration with peginterferon alpha 2-a (40 KD) plus RBV? *J Hepatol* 2007; 46 (Supl. 1): S242.
20. Mangia A, Minerva N, Bacca D, Carrettya V, Vuturo V, et al. In patients who clear HCV RNA at week 12, SVR is higher after 72 than after 48 weeks Tx: Results of a randomized trial (RCT). *J Hepatol* 2007; 46 (Supl. 1): S6.
21. 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 2-A plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006; 130: 1086-97.
22. Marcellin P, Heathcote EJ, Craxi A. Which patients with genotype 1 chronic hepatitis C can benefit from prolonged treatment with the “accordion” regimen? *J Hepatol* 2007; 47: 580-7.
23. Fontana RJ. Optimizing outcomes in hepatitis C: Is treatment beyond 48 weeks ever justified? *Gastroenterology* 2006; 130: 1357-62.