



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Plenarios AASLD

Novedades en hepatitis C

Margarita Dehesa Violante

Jefa del Departamento de Gastroenterología. Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI IMSS. México. D.F.

A pesar de la elevada prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC), aún no está disponible el tratamiento ideal; por esta razón se investiga de forma intensa en búsqueda de alternativas más eficaces que la combinación de interferón pegilado (PEGIFN) más ribavirina (R) con objeto de encontrar fármacos que supriman en alguna fase la replicación del virus. Sin embargo, si se utilizan estas moléculas solas, la posibilidad de resistencia es muy alta, por lo que es necesario combinarlas con el tratamiento actual de PEGIFN y R. Por otro lado, en muchas ocasiones los tratamientos se modifican en forma errónea y ello da lugar a una mala respuesta con el tratamiento. En este artículo se analizan algunos de los resúmenes más recientes de los congresos de hepatología que notifican algunas novedades terapéuticas.

En el trabajo de Thomas y colaboradores¹ se analizó la función de la R en la inducción de genes que estimulan la producción de IFN (ISG), tras estudiar *in vitro* células de mamíferos, además del efecto de la R en cultivo de células infectadas con VHC. Cuando se utiliza R junto con IFN se observa un efecto sinérgico para aumentar la producción de ISG, por lo que se ha concluido que la R actúa por un mecanismo innato que potencia el efecto antiviral del IFN.

En el estudio de Brillanti y colaboradores² se analizó a pacientes sin reacción a la administración de PEGIFN y R. Si estos enfermos se vuelven a tratar, la posibilidad de respuesta es menor de 20% y, como ya se comentó, la R potencia la acción del IFN. En este protocolo se estudió a 10 pacientes con HVC sin cirrosis que a las 12 semanas de tratamiento no habían respondido (genotipo 1 y carga

viral > 800 000 UI/mL). Estos sujetos recibieron R sola a dosis de 1000 a 1200 mg por día durante cuatro semanas, seguida por PEGIFN α 2a (180 μ g/sem) y la misma dosis de R por 52 semanas. La R se toleró bien y al final del tratamiento respondieron siete personas y cinco continúan con respuesta viral sostenida. Se concluyó que la administración previa de R en los individuos que no reaccionan puede aumentar la respuesta al retratamiento.

En el trabajo de Poordad³ se estudió de nueva cuenta la que ahora se conoce como taribavirina (TBV), anteriormente levovirina, un profármaco de la R que se acompaña de menos anemia. Se buscaba la dosis óptima de TBV junto con PEGIFN α 2b. Se estudió a un grupo paralelo de pacientes con diferentes dosis de TBV: 20, 25, o 30 mg/kg o R a 800 a 1400 mg/día por 48 semanas. Se incluyó a 278 pacientes. Todas las dosis de TBV demostraron eficacia y tolerabilidad comparables con la R; con las dosis de 20 y 25 mg se observó menos anemia respecto de la R y el porcentaje de respuesta con 30 mg de TBV fue de 27%, semejante a la de los casos que recibieron R.

Uno de los efectos colaterales que limita en ocasiones el uso del IFN es la presencia de neutropenia, que puede obligar a disminuir la dosis e incluso suspenderla. En el trabajo de Roomer,⁴ en el que analizó la ocurrencia de infecciones bacterianas y su relación con la neutropenia durante el tratamiento, se incluyó a 321 pacientes tratados con PEGIFN más R y se describió la presencia de neutropenia y la aparición de infecciones, detectadas por pruebas en sangre, cultivos y análisis de orina. Se consideró grave aquella que requirió hospitalización, suspensión del tratamiento o la que ocasionó

la muerte y no grave la que sólo ameritó tratamiento con antibióticos o reducción de la dosis de PEGIFN. Se correlacionó con la cuenta absoluta de neutrófilos antes del inicio del tratamiento. La neutropenia se definió como una cuenta absoluta de neutrófilos menor de 750 células/ μ l, que se observó en 95 pacientes (29.7%). En 70 enfermos se identificaron 96 infecciones (21.8%). Las infecciones bacterianas durante el tratamiento no se vincularon con neutropenia, pero sí con mayor edad y presencia posible de diabetes mellitus. Por esta razón debe considerarse la revisión de las guías para reducir el IFN en presencia de neutropenia.

Uno de los parámetros indicativos de respuesta al tratamiento es la normalización de las aminotransferasas, aunque en casi 25% de los individuos la carga viral se vuelve negativa pese a que las aminotransferasas continúan elevadas. En el trabajo de Aghema⁵ se efectuó un subanálisis de la base de datos del estudio MIST acerca de los factores predictivos que se relacionan con la falta de normalización de las aminotransferasas en los que tuvieron respuesta viral. Se analizó a 431 pacientes tratados: 304 respondieron al final del tratamiento, 72 (24%) persistían con aminotransferasas elevadas y experimentaron una respuesta viral sostenida con mayor frecuencia los que tenían aminotransferasas normales, 50/72 (70%) en los que las tenían elevadas y 192/232 (83%) en los que las tenían normales. La falta de respuesta bioquímica se alcanzó en 24% de los pacientes que tuvieron respuesta virológica en el estudio MIST y las aminotransferasas se normalizaron durante el seguimiento en aquellos que tuvieron respuesta viral sostenida. El índice de masa corporal elevado, la GGT al inicio y el tratamiento con PEGIFN α 2a parecen ser factores predictores independientes de la falta de normalización de las aminotransferasas.

No es claro aún si los pacientes con genotipos 2 y 3 pueden recibir un tratamiento abreviado de 16 semanas. En el estudio de Shiffman⁶ se condujo un análisis *post hoc* del estudio ACCELERATE de los pacientes con genotipos 2 y 3 que fueron asignados al azar para recibir 16 o 24 semanas de tratamiento con PEGIFN α 2a (180 μ g/sem) más R (800 mg/día), que completaron el tratamiento asignado y que tuvieron respuesta viral sostenida. Se analizó a 863 pacientes. La carga viral basal no influyó en la respuesta al tratamiento y al parecer

es mejor que estos enfermos reciban 24 semanas de tratamiento, ya que tienen mayor porcentaje de respuesta y menores recaídas.

En vista de que un considerable número de sujetos con genotipo 1 (G1) no responde a la terapia habitual, Reddy y colaboradores⁷ analizaron si las dosis elevadas de inducción de PEGIFN o R pueden aumentar la respuesta en paciente con G1, carga viral alta y peso mayor de 85 kg. En este estudio denominado PROGRESS se estudiaron dosis altas de inducción de PEGIFN α 2a o R, lo que pudiera acentuar la respuesta en estos enfermos. Se incluyó a 1175 pacientes G1 con carga viral mayor de 400 000 UI/mL y peso mayor de 85 kg y se aleatorizaron en relación 1:1.2:2 para recibir 48 semanas de 180 μ g de PEGIFN más R a dosis de 1200 mg/día o 1 400/1600 mg/día (grupos A y B) o 12 semanas de 360 μ g de PEGIFN α 2a por 12 semanas seguidas de 36 semanas con 180 μ g más R a dosis de 1200 mg/día o 1 400/1 600 mg/día (grupos C y D). No se observó gran diferencia en el porcentaje de respuesta en los distintos grupos estudiados, aunque fue un poco mejor en quienes pesaban más de 95 kg y en personas con actividad de enfermedad hepática no alcohólica.

Dado que aun con el PEGIFN el porcentaje de respuesta no es óptimo, se ha tratado de elaborar otro tipo de interferones o de aumentar el tamaño de la molécula para que tenga una vida media mayor. En el trabajo de Sulkowski⁸ se informaron los resultados de su estudio multicéntrico de fase 3 que valoró la eficacia y seguridad del albinterferón α 2b, que es una fusión genética de un polipéptido de albúmina e IFN α 2b, en pacientes con HVC G-1. Participaron 1331 pacientes distribuidos al azar (1:1:1) a los tres grupos de tratamiento: 900 μ g, 1200 μ g de albinterferón cada dos semanas o 180 μ g de IFN α 2a cada semana por 48 semanas y R de acuerdo con el peso (1 000 a 1 200 mg). El porcentaje de respuesta viral sostenida fue de 51%, 48.2% y 47.3% en los tres grupos, por lo que se concluyó que no existe superioridad en la respuesta en los que recibieron interferón unido a albúmina. Tampoco hubo diferencia entre administrar 900 o 1200 mg de albinterferón.

A pesar de existir respuesta al tratamiento se ignora si esto previene la evolución a la cirrosis y si ésta puede ser más lenta en quienes han recibido terapia de mantenimiento. En el estudio de Morgan⁹ se analizó en forma retrospectiva si

los individuos con HVC y fibrosis avanzada con respuesta viral sostenida tienen bajo riesgo de desarrollar descompensación y carcinoma hepatocelular. En este estudio se comparó a pacientes con respuesta viral sostenida y aquellos que recibieron terapia de mantenimiento con IFN (HALT-C). Los pacientes con respuesta viral sostenida evolucionaron mucho mejor que aquellos que no tuvieron respuesta. Cuatro con respuesta viral sostenida (RVS) experimentaron complicaciones: uno murió de enfermedad hepática relacionada, dos desarrollaron hepatocarcinoma y dos hemorragia por várices esofágicas. Entre los que no respondieron, 102 sufrieron complicaciones: 20 murieron por su hepatopatía, 20 desarrollaron carcinoma hepatocelular y 62 tenían descompensación. Se analizaron también los años de supervivencia y la aparición de las primeras complicaciones, lo que fue estadísticamente significativo. Por lo tanto, los pacientes con enfermedad hepática avanzada y RVS tienen riesgo de desarrollar descompensación hepática y carcinoma hepatocelular, aunque en menor proporción respecto de quienes no responden.

Como se ha mencionado ya, existe un elevado número de pacientes que no responden al tratamiento, razón por la cual se han buscado otras alternativas, entre ellas algunas moléculas que actúan a nivel de la replicación viral. En el estudio de McHutchinson¹⁰ se informó el resultado final del PROVE3, un estudio aleatorizado de fase 2 que valoró la eficacia del telaprevir (T) más PEGIFN α 2a (P), con o sin ribavirina, en pacientes que no respondieron al tratamiento con PR. Los pacientes se asignaron con una relación 1:1:1 a T/PR por 12 semanas después PR por 12 semanas (T12/PR/24); T/PR por 24 semanas (T24/PR48); T/P por 24 semanas (T24/24) o placebo/PR (P 180 μ g/sem) y R (1 000/1 200 mg/día) por 24 semanas y PR por 24 semanas. La carga viral se evaluó 24 semanas después del tratamiento en los individuos del brazo de T y que habían tenido RVS. La RVS fue significativamente mayor en quienes recibieron T/PR que en los que sólo recibieron PR48 (76% *vs.* 20%). Los enfermos que no respondieron a PR se trataron con telaprevir y después de un año mantienen la RVS.

En el estudio C208 de Marcellin¹¹ se investigó la administración de telaprevir (T) (750 mg cada 8 horas o 1125 mg cada 12 horas) más PEGIFN α 2a (P2a) o PEGIFN α 2b (P2b) y ribavirina (T/PR) en

pacientes con genotipo 1 vírgenes al tratamiento. Éste es un análisis virológico a las 12 semanas de las dosis aplicadas cada 8 horas o cada 12 horas independiente del tipo de IFN con una respuesta de 93% y 84% total y 85% y 81% en el genotipo 1a y 100% y 91% en el genotipo 1b y fue independiente de la carga viral basal.

Otro fármaco inhibidor de las proteasas que se ha estudiado es el boceprevir (BOC). En el estudio de Kwo¹² se analizó la respuesta a este agente en personas sin respuesta anterior al tratamiento. En este estudio SPRINT-1 se formaron dos brazos con cuatro semanas previas de PEGIFN α 2b (1.5 μ g/kg/sem) más R (800 a 1400 mg/día) antes de añadir BOC. Todos los pacientes tenían genotipo 1 y 60% de estos individuos no respondedores tuvo el RNA indetectable a la semana 24. Los pacientes sin reacción a P/R tienen una respuesta viral sostenida después de 44 semanas con BOC P/R sin mostrar efectos colaterales de importancia, por lo que deben tratarse con estos tres fármacos.

Después de analizar estos trabajos puede concluirse lo siguiente. La ribavirina es capaz de inducir a los genes que estimulan la producción de interferón y por lo tanto su efecto sinérgico es de suma importancia y no debe excluirse del tratamiento. En algunos casos sin respuesta al tratamiento se puede acentuar la respuesta a un segundo tratamiento con la administración previa de ribavirina.

La tirabavirina administrada por kilogramo de peso puede ser una alternativa en lugar de la ribavirina, ya que produce menos anemia. Las infecciones desarrolladas durante el tratamiento con PEGIFN más ribavirina no se relacionan de forma directa con la neutropenia, sino con la edad y la presencia de diabetes mellitus.

En ocasiones, a pesar de mostrar una respuesta viral sostenida, las aminotransferasas pueden seguir elevadas, lo cual se vincula con un alto índice de masa corporal, elevación basal de la transpeptidasa de gammaglutamil y el tratamiento con PEGIFN α 2a.

Los pacientes con genotipos 2 y 3 se benefician más si reciben tratamiento durante 24 semanas, ya que 16 semanas pueden ser insuficientes. Algunos sujetos difíciles de tratar con obesidad y esteatosis se pueden beneficiar con la administración de dosis de inducción de PEGIFN más ribavirina.

La eficacia del interferón unido a albúmina

(albinterferón más ribavirina) es muy semejante a la que se obtiene con PEGIFN más ribavirina. Los pacientes con enfermedad avanzada que tiene RVS pueden desarrollar complicaciones de la cirrosis y carcinoma hepatocelular, aunque en mucha menor proporción que los que no tuvieron respuesta. La respuesta al añadir telaprevir en personas que no la habían tenido con PEGIFN más ribavirina fue hasta de 76%.

En aquellos enfermos de genotipo 1 sin tratamiento previo que reciben tratamiento con telaprevir, ya sea con 750 mg cada 8 horas o 1125 mg cada 12 horas, pueden tornar negativa la carga a las 12 semanas de tratamiento casi en la totalidad de los casos.

Otra buen alternativa es el boceprevir junto con PEGIFN más ribavirina en individuos sin respuesta previa (hasta 60%).

Referencias

1. Thomas E, Feld J, Fried M, et al. A novel innate immune mechanism of action of ribavirin in antiviral therapy. *Hepatology* 2009;50(Suppl):362A.
2. Brillanti S, Buanfiglioli F, Feleti V, et al. Ribavirin priming enhances efficacy of chronic hepatitis C re-treatment in patients who had not responded to previous combination therapy. *Hepatology* 2009;50(Suppl):317A.
3. Poordad F, Lawitz E, Hassanein T, et al. Sustained virologic response (SVR) results for weight-based-taribavirin versus weight based ribavirin, in naïve chronic hepatitis C, genotype 1 patients. *Hepatology* 2009;50(Suppl):334A.
4. Roomer R, Hansen B, Janssen HL, et al. Infections during treatment with peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C are not associated with neutropenia. *Hepatology* 2009;50(Suppl):317A.
5. Aghema A, Rumi M, Prati GM, et al. Lack of alanine aminotransferase normalization in patients with an anti-HCV virological response during pegylated interferon and ribavirin therapy: a sub-analysis of the mist study. *Hepatology* 2009;50(Suppl):319A.
6. Shiffman M, Bronowicki JP, Zeuzem S, et al. Identifying HCV genotype 2/3 patients who could receive a 16-week abbreviated course of peginterferon alfa 2A (40KD) plus ribavirin. *Hepatology* 2009;50(Suppl):318A.
7. Reddy KR, Shiffman ML, Rodriguez Torres M, et al. Standard versus higher induction of peginterferon alfa-2^a (40KD) and/or higher ribavirin (RBV) in HCV G1 patients with high viral load and body weight \geq 85 Kg: final results of the progress study. *Hepatology* 2009;50(Suppl):330A.
8. Sulkowski MS, Zeuzem S, Lawitz E, et al. Efficacy and safety of albinterferon alfa-2b in combination with ribavirin in treatment naïve patients with chronic hepatitis C genotype 1. *Hepatology* 2009;50 (Suppl):333A.
9. Morgan T, Ghany MG, Kim HY, et al. Outcome of sustained virological responders (SVR), and non responders in the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis (HALT-C) trial. *Hepatology* 2009;50(Suppl):357A.
10. McHutchinson JG, Manns MP, Muir A, et al. Prove 3 final results and 1 year durability of SVR with telaprevir-based regimen in hepatitis C genotype 1 infected patients with prior non response, viral breakthrough or relapse to peginterferon alfa2-a/b and ribavirin therapy. *Hepatology* 2009;50(Suppl):334A.
11. Marcellin P, Fornis X, Goeser T, et al. **Virological analysis of patients receiving telaprevir administered q8h o q12H with peginterferon α 2a or α 2b and ribavirin in treatment naïve patients with genotype 1 hepatitis C study C208.** *Hepatology* 2009;50(Suppl):395A.
12. Kwo PY, Lawitz E, McCone J, et al. High sustained virologic response (SVR) in genotype 1 (G1) null responders to peginterferon alfa 2b (P) plus ribavirin (R) when treated with boceprevir (BOC) combination therapy. *Hepatology* 2009;50(Suppl):331A.