



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Hígado

Actualidades en hepatitis C

Margarita Dehesa-Violante

Jefa del Departamento de Gastroenterología, Hospital de Especialidades del CMN SXXI, IMSS.

En la actualidad, la hepatitis crónica por virus C (HCVC) es todavía un gran reto para el clínico, y para establecer un diagnóstico correcto y elegir el tratamiento adecuado en el momento oportuno. En los últimos años se ha trabajado intensamente para tratar de encontrar esquemas más eficaces que puedan eliminar el virus, sobre todo en pacientes con genotipos 1, determinar la existencia de factores que permitan identificar a los pacientes que pueden responder y, si es posible, modificar algunos factores para lograr una mejor respuesta. Por otro lado, se ha evaluado un buen número de moléculas, dos de las cuales ya fueron aceptadas por la *Food and Drug Administration* (FDA): bocoprevir y telparevir. Ambas inhiben las proteasas del virus. Sin embargo, el problema de estas moléculas es que no pueden emplearse solas, ya que el porcentaje de resistencias es muy elevado y por ello es necesario utilizar combinados con interferón y ribavirina. Se revisan a continuación los trabajos más relevantes en el congreso de la Asociación Americana para el Estudio del Hígado, celebrado en octubre del 2010.

Uno de los hallazgos más importantes derivado del estudio IDEAL es la presencia de la interleucina 28 (IL-28) con diferentes fenotipos que permiten predecir, entre otras cosas, la respuesta al tratamiento. En el estudio de Sarrazin y colaboradores¹ se investigó el papel de la IL28 en personas con genotipos 2 y 3 ($n = 267$) y en él se analizaron rs809917, rs12980275 y rs12979860 para determinar si existía algún nexo entre la respuesta

viral sostenida (RVS) y la combinación de interferón-ribavirina con respecto a los parámetros epidemiológicos bioquímicos y virológicos. Se incluyó a pacientes con genotipo-1 y sujetos sanos como grupo control. Se encontró la presencia de rs12979860 genotipos CC y 2, lo que se vinculó con una RVS significativa y no se halló relación con los otros alelos. Los pacientes infectados con los genotipos 2 y 3 mostraron un vinculación significativa del genotipo de IL28B y la respuesta virológica que sólo se observó en aquellos que tuvieron genotipo CC rs12979860.

Otra interrogante es si los pacientes con RVS continúan con carga viral negativa. En el estudio de Koh y colaboradores² se analizó si después de 22 años de recibir tratamiento continuaban con RVS y se evaluó con marcadores no invasivos la presencia de fibrosis y actividad de la enfermedad. Se analizó el caso de 103 pacientes de los cuales tres recayeron a los 0.7, 6.4 y 6.5 años después del tratamiento. En este estudio a largo plazo, el 97% de los pacientes mantuvo la RVS y ninguno murió por causas relacionadas con el hígado.

Otro de los cuestionamientos es si los pacientes que se encuentran encarcelados pueden o deben ser tratados, ya que se desconoce su apego al tratamiento. En el estudio de Rice y colaboradores,³ la prevalencia de infección crónica por VHC en los prisioneros varía de 12 a 31%. En este estudio retrospectivo que se efectuó entre 1999 y 2008 se comparó la eficacia del tratamiento con la RVS entre los pacientes internados y los no internados:

Correspondencia: Av. Cuauhtémoc No. 330 C.P. 06720, México, D.F. Tel. 5627 6900, Ext.: 21565 y 21566. **Correo electrónico:** mdehesa@prodigy.net.mx

376 (51%) pacientes no estaban en la cárcel y 251 (60%) sí. Se trataron con interferón (IFN) estándar o pegilado y ribavirina. Ciento tres (47%) de los encarcelados tuvieron RVS en comparación con 131 (40%) de los que no lo estaban ($p = 0.1118$). La reclusión en prisión ofrece una buena oportunidad en términos de salud pública para tratar a estos enfermos con infección crónica por VHC.

El albinterferón α -2b (albIFN) es una fusión de proteínas de albúmina humana recombinante, con una vida media de ocho días. En el trabajo de Zeuzem y colaboradores⁴ se analizó la eficacia del albIFN administrado cada cuatro semanas a pacientes con HVC con genotipos 2 y 3 vírgenes al tratamiento. Se sorteó a 391 pacientes con distribución 4:4:4:3 a uno de los cuatro grupos de tratamiento más ribavirina (800 mg/día). El albIFN se administró en dosis de 900 μ g, 1 200 μ g o 1 500 μ g y en un grupo de IFN-PEG α a dosis de 180 μ g cada semana. La RVS a las 12 semanas fue de 76%, 75% y 81% para albIFN contra 82% del IFN-PEG α . El albIFN suministrado cada cuatro semanas es casi siempre bien tolerado y con buena actividad antiviral en HVC crónica en infección por GT 2/3.

Como ya se ha mencionado, el 13 de mayo del 2011 la FDA aceptó al boceprevir para pacientes con G-1 vírgenes al tratamiento, aquellos que no respondieron al tratamiento, o bien sujetos que respondieron y que recayeron. Poordard y colaboradores^{5,6} presentaron este estudio multicéntrico comparativo en el que suministraron cuatro semanas previas IFN-PEG α 2-b seguido de 44 semanas con IFN-PEG α 2-b-ribavirina y placebo (grupo 1), 24 semanas de IFN-PEG α 2-b-ribavirina y boceprevir con respuesta guiada (grupo 2), o 44 semanas de IFN-PEG α 2-b-ribavirina y boceprevir (grupo 3). El IFN-PEG α 2-b se administró a la dosis de 1.5 μ g/kg de peso, subcutánea y en forma semanal. La ribavirina se suministró de acuerdo con el peso (600 a 1 400 mg/día), vía oral y dividida en dos dosis. El boceprevir se administró a dosis de 800 mg tres veces al día. En los pacientes que seguían positivos a las cuatro semanas se suspendió el tratamiento. Se consideró RVS si a las 24 semanas posteriores al tratamiento continuaban con RVS. Se dividieron en sujetos negros y no negros. Se demostró que el tratamiento con IFN-PEG α 2-b-ribavirina y boceprevir aumenta en grado significativo la RVS en ambos grupos con respuesta guiada y en el brazo de 48 semanas se logra hasta en el 70%.

Uno de los efectos colaterales del boceprevir fue la anemia, que excepcionalmente requirió suspender el tratamiento.

En el estudio de Bronowicki y colaboradores⁷ se examinó si la respuesta guiada al tratamiento basada en el RNA en la semana 24, para una duración total de 28 o 48 semanas, pero incluyendo sólo 24 semanas de boceprevir, produce resultados similares a las cuatro semanas de terapia previa con peginterferón-ribavirina en comparación con el boceprevir por 44 semanas. La respuesta guiada con terapia previa de peginterferón-ribavirina más 24 semanas de boceprevir/peginterferón-ribavirina más 20 semanas de peginterferón-ribavirina basada en la RVS es similar si se instituye tratamiento previo con peginterferón-ribavirina por 24 semanas más 44 semanas de boceprevir/peginterferón-ribavirina. Los pacientes no negros tuvieron RNA indetectable cuando recibieron terapia de carga y boceprevir/peginterferón-ribavirina de la semana ocho a la 24 y por lo tanto el tratamiento se puede acortar de 48 a 24 semanas.

Uno de los efectos colaterales del boceprevir es la presencia de anemia que incluso en algunos casos ha requerido la administración de eritropoyetina o bien la suspensión del tratamiento. En el estudio SPRINT-1, Poordard y colaboradores⁸ analizaron a aquellos grupos que reciben peginterferón-ribavirina antes del inicio del tratamiento, así como los pacientes con genotipo 1 que recibieron peginterferón-ribavirina. Los enfermos se aleatorizaron a 48 semanas de peginterferón-ribavirina seguidos de boceprevir/peginterferón-ribavirina por 24 o 48 semanas. El objetivo primordial fue lograr una RVA las 24 semanas posteriores al tratamiento. Cuando la hemoglobina fue menor de 10 g/dL, la dosis de ribavirina se redujo e incluso la administración de eritropoyetina en los dos brazos en que se utilizó peginterferón-ribavirina previamente. Se observó menos de 9.5 g/dL en 27% y 29% de los pacientes y una vez que se añadió boceprevir tuvieron menos de 10 g/dL a la semana ocho y 17% recibió eritropoyetina. La terapia previa con peginterferón-ribavirina puede identificar a los pacientes que tendrán mayor anemia cuando se añade boceprevir, lo que permitirá estar alerta para no reducir la ribavirina a dosis inefectivas o incluso suspender el tratamiento.

En el estudio de Bacon y colaboradores^{9,10} se analizó la respuesta al boceprevir en pacientes con

genotipo 1 que recibieron tratamiento previo con peginterferón-ribavirina, que recayeron o no respondieron. Se estudió a 403 individuos que se trataron de la misma forma que los pacientes vírgenes al tratamiento: hombres (67%), negros (12%) y cirróticos (12%). El tratamiento con boceprevir fue más efectivo, dado que se logró respuesta viral sostenida en 59% de los que recibieron respuesta guiada al tratamiento y 67% cuando recibieron terapia triple por 44 semanas en comparación con 21% de los que recibieron peginterferón-ribavirina. El 61% de los sujetos suspendió el tratamiento por no alcanzar RVT. Se identificó anemia en 43% a 46% del grupo de boceprevir. La RVS se relacionó con aquellos que recibieron boceprevir, recaída previa, carga viral baja y ausencia de cirrosis. En este grupo de pacientes difíciles de tratar se puede obtener una mejor respuesta con la adición del boceprevir.

El telaprevir fue otra molécula inhibidora de proteasa que también se usa para el tratamiento de infección crónica por VHC y se aceptó en mayo de este año. En el trabajo de Jacobson y colaboradores¹¹ se presentó el resultado final del estudio de fase III denominado ADVANCE que evalúa la adición del telaprevir al peginterferón-ribavirina en pacientes vírgenes al tratamiento con genotipo 1. Se aleatorizó a 1 088 pacientes para recibir interferón pegilado $\alpha 2b$ (180 mg/sem) y ribavirina (1 000 a 1 200 mg/día) o peginterferón-ribavirina con telaprevir (750 mg c/8 h) por las primeras ocho o 12 semanas de tratamiento. Los pacientes que tuvieron una respuesta viral rápida extendida (eRVR) con desaparición de los niveles de RNA a la semana cuatro o 12 recibieron 24 o 48 semanas de tratamiento. Se estratificaron de acuerdo con la carga viral en aquellos con menos de 800 000 UI/ml o más de 800 000 UI/ml y por los subtipos 1a o 1b. Se observó RVS en 75% de los que recibieron telaprevir después de 12 semanas, 69% a las ocho semanas y 44% en el grupo control. Los efectos adversos ocurrieron en más del 25% en los que recibieron telaprevir y suspendieron el tratamiento por anemia el 3.3%, 0.8% y 0.6%, respectivamente.

En otro estudio de Sherman y colaboradores¹² de fase III llamado ILLUMINATE se analizó la factibilidad de acortar la duración del tratamiento que incluye telaprevir, en pacientes con una respuesta rápida y duradera, y suministrarla por mayor tiempo en aquellos que no la tienen. En este estudio se trató a pacientes vírgenes al tratamiento con

genotipo 1. Recibieron telaprevir (750 mg c/8 h) más peginterferón-ribavirina por las primeras 12 semanas, seguidas de tratamiento con peginterferón-ribavirina por 12 a 20 semanas. De los pacientes que alcanzaron eRVR a las semanas cuatro y 12, algunos fueron asignados a suspender el peginterferón-ribavirina a la semana y otros a continuar hasta la semana 48. Aquellos que no tuvieron eRVR recibieron peginterferón-ribavirina por 48 semanas. Se suspendió el tratamiento en aquellos en quienes la carga viral no se redujo 2 log a las 12 semanas y en los que continuaban con carga detectable a las 24 semanas. Se incluyó a 540 pacientes: hombres (60.2%), blancos (79.1%) y cirróticos (11.3%). La RVS fue de 92% en los que recibieron 24 semanas y 87.5% en quienes recibieron 48 semanas. Los autores concluyeron que el uso de la respuesta guiada al tratamiento puede permitir acortar su duración en cerca de dos terceras partes de los enfermos, lo que disminuye la toxicidad del tratamiento.

Del análisis de estos trabajos puede concluirse lo siguiente:

1. La IL28rs12979860 CC ofrece la mayor respuesta al tratamiento en los enfermos infectados con genotipo 1 y probablemente con los genotipos 2 y 3.
2. El 97% de los pacientes que tuvieron respuesta viral sostenida y se han seguido por 22 años continúa con RVS y no ha muerto por causas relacionadas con el hígado.
3. Los sujetos encarcelados tienen un porcentaje de infección por VHC que oscila entre 12% y 31% y, si se tratan con interferón-ribavirina, logran una respuesta del 47%.
4. Los individuos infectados con genotipos 2 y 3 pueden tener una buena respuesta al tratamiento con albinterferón con una inyección mensual.
5. El tratamiento con boceprevir junto con interferón pegilado-ribavirina en pacientes sin tratamiento previo alcanza una tasa de respuesta hasta del 68%.
6. En aquellos pacientes que ya habían recibido tratamiento con interferón pegilado-ribavirina y recayeron, la respuesta al añadir boceprevir fue del 29% al 75%. Entre los no respondedores el porcentaje de respuesta fue de 7% a 52%.
7. El tratamiento con boceprevir se puede acortar de 48 a 24 semanas.

8. La presencia de anemia durante el tratamiento inicial con peginterferón-ribavirina predice que ésta será más intensa cuando se añade boceprevir.
9. La otra molécula aceptada por la FDA en este año es telaprevir y aquellos pacientes con genotipo 1 que la recibieron alcanzaron hasta 75% de RVS.
10. En algunos pacientes con genotipo 1 que reciben tratamiento con telaprevir podría ser suficiente el tratamiento por 24 semanas en lugar de 48 con una RVS de 92% con 24 semanas y de 87.5% con 48 semanas.
11. No hay suficiente información para utilizar estas nuevas moléculas en pacientes con genotipos 2 y 3 ni tampoco en los coinfectados ni en los pacientes trasplantados.

Referencias

1. Sarrazin C, Susser S, Doehring A, et al. Importance of IL28B gene polymorphism in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients. *J Hepatol* 2011; 54: 415-21.
2. Koh C, Heller T, Haynes-Williams V, et al. Clinical virological, biochemical outcomes after 20 years of sustained virological response (SVR) in chronic hepatitis C: The NIH experience. *Hepatology* 2010; 52 (Suppl 1): 426A.
3. Rice JP, Burnett D, Tsotsis H, et al. Efficacy of treatment of hepatitis C virus (HCV) infection among incarcerated adults. *Hepatology* 2010; 52 (Suppl 1):782A.
4. Zeuzem S, Pianko S, Foster GR, et al. Safety and efficacy of albinterferon-alfa-2b every four weeks plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C genotype 2/3. *Hepatology* 2010; 52 (Suppl 1): A80.
5. Poordad F, McCone J, Bacon BR, et al. Boceprevir (BOC) combined with peginterferon alfa-2b/Ribavirin (P/R) for treatment-naïve patients with hepatitis C virus (HCV) genotype (G) 1: SPRINT -2 final results. *Hepatology* 2010; 52 (Suppl 1): 107A.
6. Poordad F, McCone BR, Bruno S, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195-2206.
7. Bronowicki J, McCone BR, Bruno S, et al. Response-guided therapy (RGT) with boceprevir (BOC) + peginterferon alfa 2b/ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C (HCV) genotype (G) 1 was similar to a 48-wk fixed-duration regime with BOC +P/R in SPRINT-2. *Hepatology* 2010; 52 (Suppl 1): 224A.
8. Poordad F, Vierling JM, Esteban R, et al. Hemoglobin decline during lead-in phase as an early predictor of anemia after the addition of boceprevir: a retrospective analysis of HCV SPRINT-1. *Hepatology* 2010; 52 (Suppl 1): 770A.
9. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. RESPOND-2 final results: high sustained response among genotype 1 previous non-responders and relapsers to peginterferon/ribavirin when re-treated with boceprevir plus PEGINTRON (peginterferon Alfa-2b)/ribavirin. *Hepatology* 2010; 52 (Suppl1): 430A.
10. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1207-1217.
11. Jacobson IM, McHutchinson JG, Dusheiko GM, et al. Telaprevir in combination with peginterferon and ribavirin in genotype 1 HCV treatment naïve patients: final results of phase 3 ADVANCE study. *Hepatology* 2010; 52 (Suppl1): 427A.
12. Sherman KL, Flamm SL, Afdhal NH, et al. Telaprevir in combination with peginterferon alfa2a and ribavirin for 24 or 48 weeks in treatment-naïve genotype 1 HCV patients who achieved an extended rapid viral response: final results of phase 3 ILLUMINATE study *Hepatology* 2010;52 (Suppl 1):106A.