



REVISTA DE  
GASTROENTEROLOGÍA  
DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Curso Pre-congreso Gastroenterología 2010

# Tratamiento de la hepatitis C cuando falla la terapia de primera línea

Dr. Juan Francisco Sánchez Ávila

Clínica de Hepatitis Viral. Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, D.F.

## ■ Introducción

La infección por virus de la hepatitis C (VHC) representa un importante problema de salud pública. La Organización Mundial de la Salud estima que aproximadamente 180 millones de personas están infectadas, lo cual representa el 3% de la población mundial.<sup>1</sup> Una revisión reciente que incluye los datos disponibles de América Latina calcula una prevalencia de 1.23%, pero con fluctuaciones desde 0.1% hasta 2.4%, evidenciando además variabilidad significativa en los distintos países de acuerdo a la región geográfica reportada.<sup>2</sup> En México, de acuerdo a la encuesta nacional de salud, la seroprevalencia anti-VHC positivo es del 1.4%,<sup>3</sup> y es la segunda causa más frecuente de cirrosis hepática entre quienes acuden a hospitales de tercer nivel para su atención.<sup>4</sup> Otros autores consideran que la prevalencia puede ser mayor en base a una revisión sistemática de la literatura publicada en México, con un rango que oscila entre 1 y 2.5%.<sup>5</sup> Se considera que el riesgo de desarrollar cirrosis hepática fluctúa del 5% al 25% tras de un periodo de 25 a 30 años de estar infectado<sup>6,7</sup> y que los sujetos con cirrosis por VHC pueden descompensarse (30% de riesgo a 10 años) o presentar carcinoma hepatocelular (1 al 3% por año).<sup>8</sup> La historia natural de la enfermedad permite predecir que la morbimortalidad y los costos de atención relacionados a las complicaciones de la infección crónica por VHC incrementarán de manera significativa en las próximas décadas.<sup>6,9-10</sup>

El tratamiento de la hepatitis crónica por VHC ha mostrado un avance substancial en la última década. El estándar de manejo actual incluye la combinación de interferón pegilado (PEGIFN) alfa-2b 1.5 µg/kg/semana más ribavirina (RBV) ajustada a peso (800–1400 mg/d) o PEGIFN alfa-2a 180 µg/semana más RBV 1000–1200 mg/día por 24 a 48 semanas dependiendo del genotipo de VHC y la carga viral.<sup>6,11</sup> Con los esquemas mencionados la tasa global de respuesta viral sostenida (RVS) reportada en base a los grandes estudios clínicos aleatorizados es del 50 al 55%. Los factores asociados a no respuesta son múltiples; sin embargo, entre los más importantes se encuentran el cursar con infección por genotipo 1, la etnicidad afroamericana (en estudios en los Estados Unidos de América [EUA]), una carga viral alta y la presencia de cirrosis.<sup>12-16</sup>

## ■ Respuesta a terapia actual en pacientes con hepatitis crónica por virus C en la población latina

Desde hace muchos años, la etnicidad ha sido implicada como un factor predictivo de respuesta al tratamiento antiviral combinado con PEGINF/RBV.<sup>17</sup> Este factor adquiere importancia relevante en nuestro medio ante los resultados de los estudios recientemente publicados en los que se demuestra que la tasa de RVS es inferior en la población latina. En el primero de ellos publicado por Rodríguez-Torres y colaboradores, en el que se incluyeron 569 pacientes con genotipo 1, la tasa de

**Correspondencia:** Dr. Juan Francisco Sánchez Ávila. Clínica de Hepatitis Viral. Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga No. 15, Delegación Tlalpan. C.P. 14000. México, D.F. Tel. 5487 0900 ext. 2707- 2714. Fax. 5655 3203. Correo electrónico: frsanchez@prodigy.net.mx

RVS fue mayor en los blancos no latinos que en los latinos (49% vs. 34%,  $p < 0.001$ ). Asimismo, en los no latinos la negatividad del ARN-VHC fue más frecuente a la semana 4 ( $p = 0.045$ ) y durante todo el periodo de tratamiento ( $p < 0.001$  en todos los momentos de comparación)<sup>18</sup> (Figura 1). El otro estudio fue realizado en la Universidad de Nuevo México y si bien cuenta con un diseño retrospectivo, como grupo total, los latinos descontinuaron el tratamiento más frecuentemente (64.8% vs. 80.2%,  $p < 0.001$ ) y mostraron una más baja tasa de RVS entre los infectados con genotipos 2 y 3 (45.3% vs. 75.3%,  $p < 0.001$ ). Tras la corrección del mayor número de suspensiones del tratamiento entre los latinos, la diferencia en la RVS se mantuvo (65.9% vs. 87.3%,  $p = 0.014$ ). Los autores concluyen que esto puede deberse a una mayor tasa de recaída posterior al tratamiento (25% vs. 7.5%,  $p = 0.02$ ).<sup>19</sup>

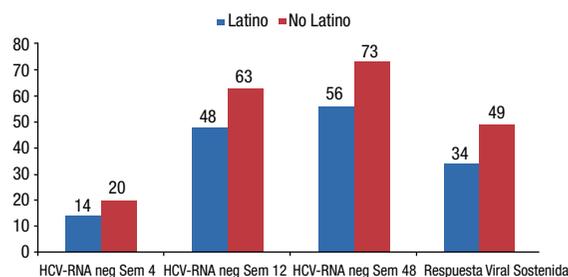
Entre las posibles explicaciones para esta diferencia se postula una mayor prevalencia de resistencia a la insulina y de diabetes mellitus en la población latina; de hecho, en el primero de los estudios una proporción importante de los latinos presentó obesidad, diabetes y esteatosis hepática mayor del 33% en la biopsia hepática basal.<sup>17</sup> Otro factor implicado es la variabilidad genética; sin embargo, en estas publicaciones no se efectuaron análisis de este tipo.

A este último respecto cabe destacar los estudios recientes que han identificado un polimorfismo de nucleótido único (SNP) cercano al gen de la interleucina-28B (IL28B) que identifica la respuesta al manejo antiviral combinado con PegIFN en pacientes con infección crónica por VHC.<sup>20-24</sup>

El gen de la IL28B codifica a la proteína de interferón-3, la cual actúa por medio de la vía JAK-Stat con la inducción de cientos de genes estimulados por interferón (ISG) que han sido implicados de manera amplia tanto en la respuesta al tratamiento basado en interferón como en la posibilidad de depuración viral espontánea.<sup>23</sup>

En la primera comunicación, publicada por Ge y colaboradores se analiza a 1 137 pacientes incluidos en el estudio IDEAL y se demuestra que el polimorfismo IL28B en el cromosoma 19 (rs12979860) es el predictor más potente de respuesta al tratamiento antiviral (OR 7.1), superando a la carga viral (OR 4.2) y al grado de fibrosis (OR 3.0).<sup>20</sup> El genotipo CC de este polimorfismo se asocia a tasas superiores de RVS que el genotipo TT

■ Figura 1. Respuesta viral sostenida en pacientes con hepatitis crónica por virus C de acuerdo a su origen étnico.

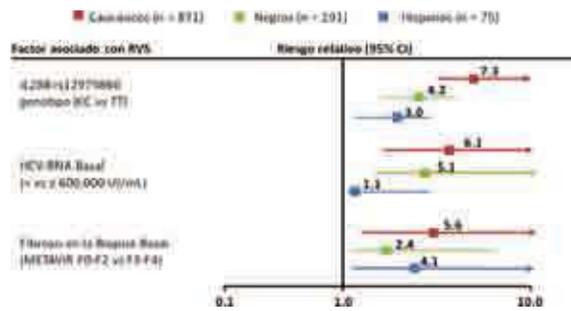


y la diferencia se mantiene en todos los grupos raciales (Figura 2). Los otros dos estudios muestran resultados similares en poblaciones australiana<sup>21</sup> y japonesa.<sup>22</sup>

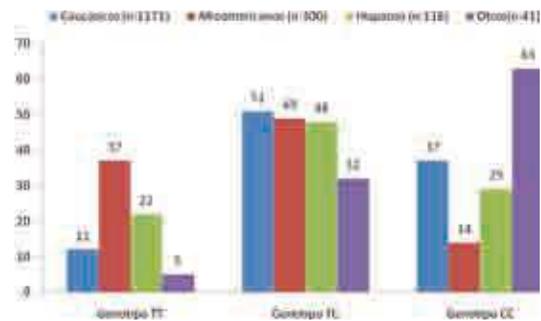
En un estudio llevado a cabo por Rauch y colaboradores en 1 362 individuos (1 015 con infección por VHC y 347 con depuración espontánea del virus) se evaluó la asociación entre más de 500 000 polimorfismos de nucleótido simple de IL28 con la respuesta al tratamiento o la persistencia del VHC. La hepatitis C crónica se asoció con polimorfismos en el locus IL28B que codifica la citocina antiviral interferón lambda. El alelo menor rs8099917 se asoció con progresión a infección crónica por VHC (RM de 2.31). Esta asociación se observó tanto en sujetos con mono infección por VHC como en aquellos con coinfección por VHC/VIH. Este polimorfismo también se asoció a la falta de respuesta al tratamiento (RM de 5.19) observándose el mayor efecto en sujetos con infección por VHC genotipo 1 o 4. Este alelo de riesgo se observó en el 24% de los sujetos con depuración espontánea del VHC, en el 32% de aquellos crónicamente infectados y en el 58% de quienes no respondieron.<sup>24</sup>

Lo anterior establece una firme asociación entre el polimorfismo del gen IL28B y la posibilidad de RVS con el estándar de tratamiento actual así como con las posibilidades de depuración espontánea. Si se subanaliza a la población de hispanos incluida en el estudio de Ge y colaboradores, a pesar de que se trata sólo de 75 sujetos, se evidencia el que el número de portadores del genotipo favorable CC es muy bajo,<sup>20</sup> hecho que se resalta en una publicación más reciente en la que el genotipo

■ **Figura 2.** Polimorfismo del gen IL28B y posibilidad de respuesta viral sostenida en diferentes grupos étnicos en comparación con otros factores de predicción de respuesta.



■ **Figura 3.** Frecuencia del genotipo rs12979860 (gen IL28B) en diferentes poblaciones de acuerdo a su etnicidad.



CC se encontró sólo en el 29% de 116 hispanos en comparación con una frecuencia de 27% en caucásicos y de 63% de otros grupos étnicos.<sup>25</sup> (Figura 3). Este factor aunado a que en nuestra región<sup>11</sup> y en nuestro país el genotipo 1 es más frecuente<sup>26,27</sup> y al creciente fenómeno de la obesidad, diabetes mellitus y probablemente del número de casos de esteatohepatitis no alcohólica, factores asociados a una más rápida evolución de la hepatopatía por VHC y a menor respuesta al tratamiento antiviral combinado, hace que la población latina sea un grupo especial en el que la búsqueda de mejores alternativas de tratamiento tenga gran relevancia, ya que el número de no respondedores al estándar de manejo aumentará en los próximos años, y de hecho, actualmente el paciente no respondedor representa uno de los retos más frecuentes en la consulta cotidiana del especialista a cargo de este grupo de enfermos.

■ **Definición de no respuesta a tratamiento basado en interferón**

De acuerdo a la cinética viral durante el tratamiento basado en IFN en monoterapia, combinación con IFN/RBV o con PEGIFN/RBV los sujetos pueden ser catalogados como respondedores rápidos, respondedores tempranos completos o parciales, pacientes con pérdida de respuesta durante el tratamiento, no respondedores o recaída<sup>6,11</sup> (Tablas 1 y 2).

Tal como se menciona en las Tablas se denomina *NO respondedor* al sujeto que nunca logra

negatividad del ARN-VHC durante el tratamiento y puede ser identificado de manera tan temprana como a las 12 semanas, siendo característica el no lograr una disminución de al menos dos logaritmos (base 10) con respecto al ARN-VHC basal. A diferencia de éste, el paciente con *Recaída* es el sujeto en quien se logra ARN-VHC indetectable durante el tratamiento, que termina siendo indetectable, pero en quien durante el periodo de seguimiento posterior al tratamiento (primeras 24 semanas) nuevamente se detecta ARN-VHC positivo. El porcentaje promedio de sujetos con genotipo 1 que presentan recaída es del 20 al 30%; en los infectados con genotipo 2 y 3 la proporción es menor.<sup>12,15,16</sup> Un porcentaje mucho menor lo constituyen los pacientes con *Pérdida de la respuesta durante el tratamiento (Breakthrough)* definidos como aquellos en los que reaparece el ARN-VHC durante el esquema de tratamiento planeado después de que habían logrado la negatividad.

Además a los no respondedores se les debe caracterizar de acuerdo al esquema terapéutico al que fallaron ya que de ello depende la posibilidad de obtener una RVS en caso de recibir un nuevo esquema de manejo. Así, se dividen en:

1. No respondedor a tratamiento con IFN en monoterapia.
2. No respondedor a tratamiento combinado con IFN/RBV.
3. No respondedor a tratamiento combinado con PEGIFN/RBV.

■ **Tabla 1.** Definición de respuesta viral durante las primeras 12 semanas de tratamiento combinado con PEGINF y RBV.

Respuesta	Definición de acuerdo al nivel de ARN-VHC	
	Semana 4 de tratamiento	Semana 12 de tratamiento
Respuesta viral rápida (RVR)	ARN-VHC negativo (< 50 UI/mL)	
Respuesta viral temprana (RVT)		
Completa	ARN-VHC detectable (> 50 UI/mL)	ARN-VHC negativo (< 50 UI/mL)
Parcial	ARN-VHC detectable (< 50 UI/mL)	ARN-VHC detectable pero con descenso $\geq$ 2 log con respecto al ARN-VHC basal
No respuesta	Detectable (> 50 UI/mL)	ARN-VHC detectable con descenso < 2 log con respecto al RNA basal

Es fundamental distinguir al verdadero no respondedor de los sujetos que no recibieron un esquema completo de tratamiento sea por una duración menor de acuerdo a su genotipo, falta de apego del paciente, dosis inferiores a las recomendadas por intolerancia al esquema o por cualquier otro motivo, en cuyo caso deberá considerarse el inicio de un esquema con las dosis apropiadas, durante el tiempo adecuado y, en caso necesario, el uso de terapias adyuvantes (factor estimulante de granulocitos/macrófagos, eritropoyetina, antidepresivos, etc.) para optimizar la terapia individualizando cada caso.<sup>11</sup>

■ **Tratamiento en pacientes *No respondedores* a tratamiento con interferón convencional en monoterapia**

El manejo de este grupo de enfermos ha sido explorado en múltiples ensayos clínicos controlados. Se han realizado al menos tres meta-análisis en los que se sugiere que entre 13% y 16% de los no respondedores a IFN en monoterapia pueden lograr una RVS si son retratados con esquema

■ **Tabla 2.** Definición del tipo de respuesta viral después de 12 semanas de tratamiento con terapia basada en IFN.

Respuesta	
Respuesta viral lenta (genotipo 1)	ARN-VHC detectable a la semana 12 (con descenso $\geq$ 2 log <sub>10</sub> respecto al basal) y ARN-VHC negativo (< 50 UI/mL) a la semana 24 de tratamiento
Respuesta viral al final del tratamiento	ARN-VHC negativo (< 50 UI/mL) al final del régimen de tratamiento (24 semanas en genotipos 2 y 3, 48 semanas en genotipos 1 y 4)
Respuesta viral sostenida	ARN-VHC negativo (< 50 UI/mL) a las 24 semanas de terminado el tratamiento antiviral
Pérdida de respuesta durante el tratamiento (Breakthrough)	Positividad de ARN-VHC en un paciente que durante el tratamiento había conseguido ser indetectable (< 50 UI/mL) que sucede antes de terminar el régimen asignado
Recaída	Positividad en el periodo de seguimiento (24 semanas post-tratamiento) en un paciente que había logrado la negatividad durante el tratamiento y que concluyó el régimen siendo negativo (respuesta al final del tratamiento)

combinado con IFN y RBV.<sup>28-30</sup> En el tercero de estos meta-análisis se incluyen también pacientes con recaída mostrando una respuesta agrupada (en no respondedores y recaídas) del 14% con IFN/RBV y del 2% si se utiliza nuevamente el esquema con IFN exclusivamente, con una diferencia total del 7% a favor del retratamiento con combinación en comparación con monoterapia con IFN ( $p = 0.01$ , IC 2 al 13%).<sup>30</sup>

Los resultados son mejores retratando a estos sujetos con la combinación PEGINF/RBV.<sup>31-34</sup> Con este esquema los resultados en no respondedores a IFN en monoterapia oscilan entre 21 y 28% y alcanzan 52% en pacientes con recaída, con una tasa de RVS al combinar ambos grupos (no respondedores y recaídas) del 28 al 35%.<sup>31-34</sup> Un estudio reciente en el que se evaluó el tratamiento prolongado con disminución de la dosis de PEGINF alfa 2a (de mantenimiento) en pacientes con fibrosis avanzada/cirrosis (HALT-C),<sup>31</sup> en el que participaron 1 145 pacientes no respondedores a manejo previo basado en IFN (con o sin RBV) tratados al menos por 12 semanas, contó con un tratamiento inicial de PEGINF alfa 2a 180  $\mu$ g/semana y RBV

1000-1200 mg/día por 20 semanas en todos los casos. A los sujetos que lograron ARN-VHC indetectable a la semana 20 del esquema se les ofreció continuar con el mismo esquema por 48 semanas. El análisis inicial de los primeros 604 reclutados, de los cuales 219 habían recibido monoterapia con IFN convencional, la respuesta al final del tratamiento fue de 44% y la RVS de 28%<sup>31</sup> (**Tabla 3**).

#### ■ Retratamiento en pacientes no respondedores a tratamiento combinado con interferón convencional más RBV

La opción lógica de manejo de retratamiento a comparar en los pacientes no respondedores a terapia combinada con IFN convencional/RBV era el entonces recién aprobado esquema con PEGIFN/RBV. La RVS obtenida en los múltiples ensayos clínicos fluctúa entre 8 y 35% siendo en general menor que la obtenida en los sujetos que fallaron a IFN en monoterapia.<sup>30-39</sup> En la **Tabla 4** se resumen los estudios con mayor número de sujetos incluidos en los que se evaluó el retratamiento de pacientes previamente no respondedores a IFN/RBV.

Tres estudios merecen especial mención. En el primero de ellos, realizado por Shiffman y colaboradores<sup>31</sup> incluye la fase de tratamiento inicial del estudio HALT C, se identificaron 385 no respondedores a tratamiento combinado IFN/RBV quienes fueron negativos a la semana 20 de tratamiento con PEGIFN 180 µg/semanay RBV 1000-1200 mg/d, la respuesta al final del tratamiento fue del 25% y la RVS del 12%. Los principales factores basales asociados a RVS fueron contar con genotipo 2/3, carga viral baja (< 1.5X10<sup>6</sup> UI/mL) y ausencia de cirrosis hepática. Un análisis posterior de esta población refuerza la importancia del mantenimiento de la dosis de PEGIFN y la no suspensión de la RBV durante las primeras 20 semanas de manejo; así, la RVS disminuyó a 7% en los sujetos que recibieron < 60% de la dosis de PEGIFN en comparación con una RVS del 17% en quienes recibieron la dosis completa. Además, suspender la RBV en las primeras 20 semanas de manejo conduce a un notable descenso de la RVS (al 4 -6%) a pesar de recibir la dosis completa de PEGIFN.<sup>40</sup>

El estudio EPIC<sup>3</sup> es el más grande diseñado para evaluar la utilidad de dosis de mantenimiento (PEGIFN alfa 2b 0.5 µg/kg/semana) en pacientes con fibrosis avanzada/cirrosis que fallaron a un

esquema previo de terapia basada en IFN. En la primera parte del programa se ofreció a todos los sujetos no respondedores o con recaída, manejo durante 12 semanas con PEGIFN alfa 2b 1.5 µg/kg/semana + RBV 800-1400 mg/día de acuerdo al peso. En caso de contar con ARN-VHC indetectable a la semana 12, el esquema se continuaba hasta 48 semanas.<sup>36</sup> La tasa global de RVS fue del 22%, siendo mayor en los sujetos con recaída (38%) que en los no respondedores a IFN/RBV (14%). Es importante recalcar que ningún sujeto con ARN-VHC > 750 UI/mL a la semana 12 de tratamiento tuvo RVS (VPN = 100). Este hallazgo implica que si a un paciente no respondedor a IFN/RBV a quien se le ofrece la opción de retratamiento con PEGIFN alfa 2b/RBV y no logra negatividad del RNA-VHC a la semana 12, el esquema debe suspenderse. Los factores relacionados con RVS fueron nuevamente genotipo 2/3, tipo de tratamiento y respuesta previa (mejor respuesta en recaída), grado de fibrosis en la biopsia basal y carga viral baja (< 600 000 UI/mL).<sup>36</sup> Los resultados de este estudio permitieron extender la indicación de PEGIFN alfa 2b/RBV para su uso en pacientes con falla a terapia previa tanto en EUA como en la Unión Europea.<sup>41</sup>

El tercer estudio denominado RENEW, exploró la utilidad de emplear dosis más altas de PEGIFN alfa 2b (3.0 µg/kg/semana) en combinación con RBV 800-1400 mg/día ajustada al peso contra la dosis convencional de 1.5 µg/kg/semana en combinación con RBV.<sup>39</sup> Los 704 sujetos incluidos en 100 centros académicos de EUA (91% genotipo 1, 70% varones, 40% F3/F4 en la escala de METAVIR y 16% afroamericanos) fueron no respondedores a IFN/RBV. La tasa de RVS con la dosis de 1.5 µg/kg/semana coincidió con la que posteriormente mostraría el estudio EPIC<sup>3</sup> y si bien la tasa de RVS fue mayor con la dosis de 3.0 µg/kg/semana (17%,  $p = 0.03$ ), también se observó con la dosis más alta una tendencia a más efectos adversos (13 vs. 11%) y mayor frecuencia de la disminución de dosis (37% vs 45%). Los autores concluyen que en esta población de difícil tratamiento la dosis más alta merecía ser estudiada como esquema de primera línea.<sup>39</sup>

#### ■ Tratamiento en pacientes no respondedores a tratamiento combinado con PEG-interferón más RBV

Recientemente se obtuvo información relacionada a las tasas de respuesta en los sujetos no respondedores

■ **Tabla 3.** Estudios clínicos de retratamiento en pacientes con hepatitis crónica por virus C no respondedores a IFN convencional en monoterapia.

Estudio	Tratamiento	n	Diseño	RVS
*Shiffman et al <sup>31</sup>	PEGIFN alfa2a 180 µg/semana + RBV 1000-1200 mg/día por 48 semanas	219	Prospectivo, controlado	28%
Krawit et al <sup>32</sup>	PEGIFN alfa2b 100-150 µg/semana + RBV 1000 mg/día por 48 semanas	22	Abierto, prospectivo	27%
Sherman et al <sup>33</sup>	PEGIFN alfa2a 180 µg/semana + RBV 800 mg/día por 24 a 48 semanas	45	Abierto, no controlado, multicéntrico	27%
Jacobson et al <sup>34</sup>	PEGIFN alfa2b 1.5 µg/kg/semana + RBV 800 mg/día o PEGIFN alfa2b 1.0 µg/kg/semana + RBV 1000-1200 mg/día por 48 semanas	47	Prospectivo, aleatorizado	21%

\*Análisis preliminar del estudio HALT C.

■ **Tabla 4.** Estudios clínicos en pacientes con hepatitis crónica por virus C no respondedores a interferón convencional en combinación con RBV tratados con peginterferón más ribavirina.

Estudio	Tratamiento	n	Diseño	RVS
Moucari et al <sup>35</sup>	PEGIFN alfa2b 1.5 µg/kg/semana + RBV 1000-1200 mg/día por 48 semanas	101	Pacientes consecutivos	13%
Taliani et al <sup>38</sup>	PEGIFN alfa2b 1.5 µg/kg/semana + RBV 1000-1200 mg/día por 48 sem	140	Abierto, multicéntrico	20%
Gross et al <sup>39</sup>	PEGIFN alfa2b 1.5 µg/kg/semana + RBV 1000-1400 mg/día por 48 semanas o	352	Multicéntrico	12%
	PEGIFN alfa2b 3.0 µg/kg/semana + RBV 1000-1200 mg/día por 48 semanas	352		17%
*Shiffman et al <sup>31</sup>	PEG-IFN alfa2a 180 µg/semana + RBV 1000-1200 mg/día por 48 semanas	385	Prospectivo, controlado	12%
Krawit et al <sup>32</sup>	PEGIFN alfa2b 100-150 µg/semana + RBV 1000 mg/día por 48 semanas	94	Prospectivo abierto	18%
Sherman et al <sup>33</sup>	PEG-IFN alfa2a 180 µg/semana + RBV 800 mg/día por 24 a 48 semanas	167	Abierto, multicéntrico, no controlado	22%
Jacobson et al <sup>34</sup>	PEGIFN alfa2b 1.5 µg/kg/semana + RBV 800 mg/día o PEGIFN alfa2b 1.0 µg/kg/semana + RBV 1000-1200 mg/día por 48 semanas	219	Aleatorizado, prospectivo	8%
Poynard et al <sup>36</sup>	PEGIFN alfa2b 1.5 µg/kg/semana + RBV 1000-1400 mg/día por 48 semanas	G1:617	Prospectivo, multicéntrico	13%
	PEGIFN alfa2b 1.5 µg/kg/semana + RBV 1000-1400 mg/día por 48 semanas	G2/3: 109		49%

\*Resultados preliminares del estudio HALT C.

\*\* Resultados del subanálisis del estudio EPIC3.

al estándar de tratamiento actual. El retratamiento con el mismo esquema de tratamiento o con el cambio de PEGIFN no produce altas tasas de RVS tal como lo muestran dos grandes estudios multicéntricos. El primero de ellos es el programa EPIC-3; en este ensayo no comparativo participaron 375 pacientes refractarios a manejo con PEGIFN alfa 2a/RBV y 488 pacientes con falla a manejo con

PEGIFN alfa 2b/RBV. La tasa de RVS alcanzó sólo 6% en los sujetos con falla a un esquema combinado con PEGIFN en comparación con la de 33% obtenida en los sujetos con recaída. No se observó diferencia entre los sujetos tratados con PEGIFN alfa 2b o alfa 2a.<sup>36</sup> Los factores predictores de RVS fueron G2/G3, menor grado de fibrosis y carga viral basal baja (< 600 000 UI/

mL) (Tabla 5). Nuevamente resalta el hecho de que ningún sujeto con ARN-VHC < 750 UI/mL lograra una RVS, por lo que en caso de que se decida retratar a un sujeto con PEGIFN/RBV con falla a un esquema similar previo, el objetivo realista inicial debe ser la negatividad a la semana 12 antes de decidir continuar con el manejo. Cabe destacar que en las guías actuales de manejo **NO se recomienda el retratamiento con PEGIFN más RBV en los pacientes que no obtuvieron RVS después de un tratamiento completo con PEGIFN más RBV, aún si se administra un tipo diferente de PEGIFN (para recaídas, recomendación clase III, nivel C; para no respondedores recomendación clase III, nivel B).**<sup>6,11</sup>

Una alternativa de manejo fue propuesta en el estudio internacional, aleatorizado, denominado REPEAT, en el que se incluyeron 950 sujetos con falla a esquema con PEGINF alfa 2b/RBV.<sup>42</sup> En este ensayo se evaluó tanto el uso de dosis más altas de PEGIFN alfa 2a (dosis de inducción de 360 µg/semana por las primeras 12 semanas) y la prolongación del tiempo de tratamiento de 48 a 72 semanas. No se incluyó un brazo comparativo con PEGIFN alfa2b (Figura 4). La tasa de RVS fue superior en el brazo de dosis de inducción y duración de 72 semanas en comparación con el manejo estándar con dosis de 180 µg/semana más RBV por 48 semanas (16% vs. 9%;  $p = 0.006$ ). Al analizar agrupados los datos de los dos brazos de inducción en comparación con la dosis estándar no se halló diferencia (RVS de 13% vs. 10%;  $p = 0.92$ ). Sin embargo, la comparación entre el tratamiento durante 72 y 48 semanas resultó a favor del esquema más prolongado (16% vs. 8%;  $p < 0.001$ ). De esta forma, la extensión de la terapia mejoró significativamente la tasa de RVS, en tanto que la dosis de inducción no logró efecto benéfico. Un análisis posterior mostró que la negatividad del ARN-VHC a la semana 12 de tratamiento es un fuerte predictor de RVS cuando se emplea este esquema.<sup>43</sup>

■ **Terapia de mantenimiento en pacientes con falla a tratamiento previo basado en interferón**

Bajo la premisa de que el interferón aún sin lograr erradicación viral podría ser de beneficio y disminuir o detener la progresión de la hepatopatía crónica por VHC se diseñaron tres estudios multicéntricos, controlados y aleatorizados.

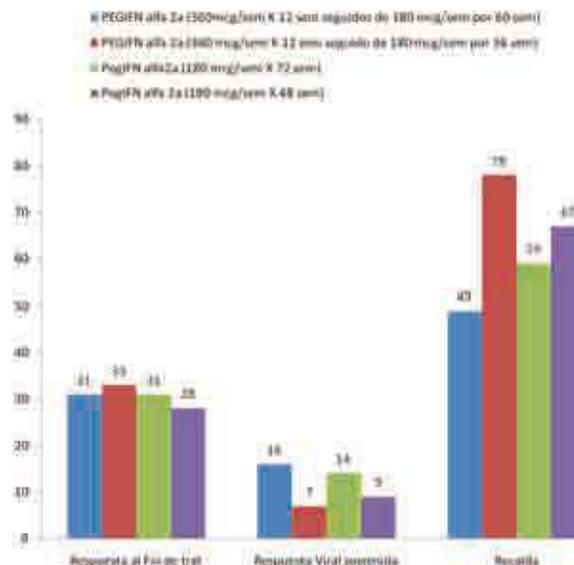
■ **Tabla 5.** Tasa de respuesta viral sostenida en sujetos con falla a tratamiento con peginterferón más ribavirina obtenida en el estudio EPIC-3 de acuerdo a las variables basales analizadas.

Variable	Respuesta viral sostenida % (n/N)
Respuesta previa	
Recaída	
G1	23% (56/243)
G2/G3	57% (52/92)
No respuesta	
G1	4% (19/431)
G2/G3	36% (10/28)
Falla a tratamiento	
G1	10% (3/30)
G2/G3	29% (2/7)
Escala de METAVIR	
F2	
G1	16% (31/196)
G2/G3	55% (16/29)
F3	
G1	10% (19/188)
G2/G3	55% (22/40)
F4	
G1	9% (28/320)
G2/G3	45% (26/58)
Carga viral basal	
> 600 000 UI/mL	12% (69/573)
< 600 000 UI/mL	27% (78/288)

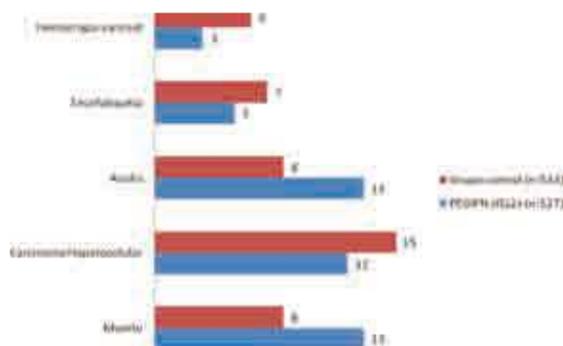
Adaptada de Poynard et al. Gastroenterology 2009;136:1618-1628.

**HALT-C.** En este ensayo se incluyeron 1 050 pacientes con hepatitis crónica por VHC y fibrosis avanzada, no respondedores a tratamiento previo. Los pacientes fueron distribuidos de forma aleatoria para recibir PEGIFN alfa 2a (90 µg/semana por 3.5 años) o ningún tratamiento.<sup>44</sup> Los pacientes fueron estratificados de acuerdo al grado de fibrosis (622 con fibrosis avanzada y 428 cirróticos) y, además de la evaluación clínica periódica (cada tres meses), se realizó nueva biopsia hepática 1.5 y 3.5 años después de la aleatorización. En total 517 pacientes recibieron PEGINF y 533 fueron seguidos sin tratamiento. Se observó mejoría en el grupo tratado en cuanto a niveles de aminotransferasas, disminución de los niveles de ARN-VHC y del puntaje de actividad necroinflamatoria ( $p < 0.001$ ). Sin embargo, no se observó diferencia significativa en la tasa de mortalidad (6.6% vs. 4.6%), progresión a cirrosis (28.2% vs. 31.9%) o desarrollo de hepatocarcinoma (2.3% vs. 2.8%)<sup>44</sup> (Figura 5).

■ **Figura 4.** Retratamiento con peginterferón alfa2a más ribavirina en pacientes no respondedores a peginterferón alfa2b más ribavirina (Estudio REPEAT).



■ **Figura 5.** Respuesta a la terapia de mantenimiento con PEGIFN alfa2a en comparación con ningún tratamiento en el estudio HALT-C.

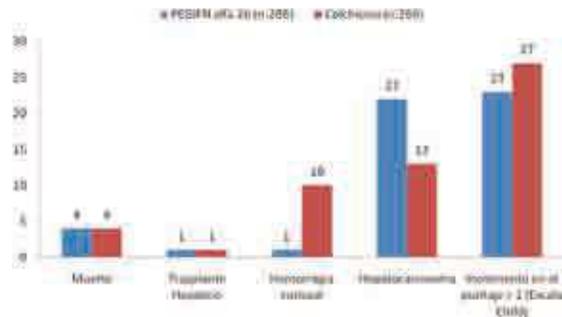


**COPILOT.** En este estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado, se evaluó si era posible disminuir la progresión de la enfermedad hepática en 555 pacientes con fibrosis avanzada y con falla a tratamiento previo con IFN o PEGIFN más RBV.<sup>45</sup> Los dos brazos de tratamiento a comparar fueron: PEGIFN alfa2b (0.5 µg/kg/semana) y colchicina (0.6 mg dos veces/día) por cuatro años. Los puntos primarios de evaluación incluyeron: Muerte, necesidad de trasplante hepático, progresión con aumento de dos puntos en la escala de Child-Turcote, desarrollo de hepatocarcinoma, ascitis, ictericia o encefalopatía. Al término de los cuatro años, no se obtuvo diferencia significativa en la supervivencia libre de eventos ( $p = 0.311$ ) y las variables primarias evaluadas fueron muy similares (**Figura 6**). El análisis de intención de tratar en los pacientes con hipertensión portal al momento de la inclusión mostró una menor tasa de hemorragia variceal en quienes recibieron PEGIFN que en los tratados con colchicina ( $p = 0.038$ ).<sup>45</sup>

**EPIC -3.** El objetivo de este programa era evaluar la seguridad y eficacia de PEGIFN alfa2b a dosis bajas (0.5 µg/kg/semana) como esquema

de mantenimiento en pacientes refractarios a tratamiento con cualquier IFN y RBV.<sup>46</sup> El estudio incluyó un total de 631 sujetos, que fueron aleatorizados para recibir PEGIFN o participar en el grupo control sin tratamiento. De éstos, 454 provenían del estudio de retratamiento EPIC-3 y 172 fueron incluidos directamente. De manera similar a los dos estudios previamente mencionados, la variable primaria de eficacia fue el tiempo de desarrollo del primer evento clínicamente significativo definido como: Descompensación de la función hepática, sangrado variceal, evolución a clase C en la escala de Child-Pugh, encefalopatía hepática grado 2, ascitis que requiriera de paracentesis terapéutica o tratamiento adicional, desarrollo de hepatocarcinoma, muerte o necesidad de trasplante hepático. En el análisis primario, un total de 36 sujetos en el grupo control y 27 en el grupo de PEGIFN presentaron eventos clínicamente significativos ( $p = 0.14$ , HR 1.45, IC 95% 0.88–2.40). El análisis secundario reveló 87 eventos clínicos en el grupo control y 63 en el grupo de tratamiento ( $p = 0.01$ , HR 1.56, IC 95% 1.13–2.17). Los principales eventos que resultaron diferentes en el análisis

■ **Figura 6.** Tratamiento de mantenimiento. Resultados del estudio COPILOT a cuatro años.



secundario fueron el surgimiento o crecimiento de varices esofágicas (43 en el grupo control y 16 en el de tratamiento). Al analizar a los sujetos con várices esofágicas al inicio del estudio ( $n = 82$ ) se presentaron 14 eventos en el grupo de observación en comparación con cuatro en el grupo de PEGIFN ( $p = 0.001$ ). Si bien el perfil de seguridad fue similar, ocurrió un mayor número de eventos infecciosos serios en el grupo que recibió PEGIFN (25 vs. 3). Los autores concluyen que si bien en el análisis primario la terapia de mantenimiento con PEGIFN no fue superior al no tratamiento, se observó una disminución en el análisis de las variables secundarias, principalmente en los sujetos con varices esofágicas preexistentes, por lo que el uso de la terapia de mantenimiento con PEGIFN podría retrasar la progresión de la hipertensión portal y de los episodios hemorrágicos asociados.<sup>46</sup>

En resumen, los resultados de los estudios de mantenimiento con PEGIFN reportados hasta el momento no favorecen el uso generalizado de este tipo de terapia con dosis bajas. Los potenciales beneficios sobre la actividad necroinflamatoria, niveles de aminotransferasas y disminución en la carga viral no son suficientes para justificar la terapia de mantenimiento al no estar asociados con una disminución significativa en términos de progresión de la enfermedad hepática, mortalidad o desarrollo de hepatocarcinoma. Aún queda por definir si la disminución en la progresión de la hipertensión portal y en el número de episodios hemorrágicos

observados en los estudios COPILOT y EPIC-3 es suficientemente contundente ante la existencia de otras estrategias profilácticas para el sangrado variceal extensamente validadas y aceptadas.

#### ■ Retratamiento con otros tipos de interferón

**Interferón consensus.** El interferón consensus (CIFN) es un interferón tipo 1, sintético, recombinante, derivado de una secuencia que incluye los aminoácidos más comúnmente encontrados en los diferentes subtipos de interferón alfa naturales. A pesar de no ser considerado como un agente de primera línea en el manejo de los pacientes con hepatitis crónica por virus C, podría tener un papel en el manejo de aquellos que fallaron a un esquema basado en IFN.<sup>47</sup>

Estudios de tratamiento con CIFN en pacientes con falla a tratamiento con PEGIFN/RBV han mostrado resultados promisorios.<sup>48-51</sup> Un estudio retrospectivo incluyó a 137 sujetos que no obtuvieron respuesta viral temprana (disminución  $> 2$  log a la semana 12) al tratamiento con PEGIFN/RBV, quienes fueron tratados con CIFN 15  $\mu\text{g}/\text{día}$  más RBV 1000-1200 mg/día por 12 semanas (como terapia de inducción), seguido de 15  $\mu\text{g}$  tres veces por semana más RBV 1000-1200 mg/día por 36 semanas, lográndose una RVS del 37%.<sup>49</sup> Más recientemente, el estudio multicéntrico, abierto, de fase 3 denominado DIRECT, comparó la utilidad de dos dosis de CIFN (9  $\mu\text{g}/\text{día}$  vs. 15  $\mu\text{g}/\text{día}$ ) más RBV 1000-1200 mg/día por 48 semanas en sujetos sin respuesta a un esquema de al menos 12 semanas de PEGIFN/RBV.<sup>51</sup> Se incluyeron 343 sujetos que fueron aleatorizados a una de las dos dosis. La RVS fue de 7% y 11% a las dosis de 9 y 15  $\mu\text{g}/\text{día}$  respectivamente. En los pacientes con cirrosis hepática las tasas de RVS fueron de 3.8% y 4.5% respectivamente, en tanto que entre los no cirróticos la RVS fue mayor: 7.8% (9  $\mu\text{g}/\text{día}$ ) y 13.1% (15  $\mu\text{g}/\text{día}$ ). La intensidad de la disminución de la carga viral durante el tratamiento previo con PEGIFN/RBV fue un factor predictor de buena respuesta; así, en los pacientes que durante el tratamiento estándar lograron una disminución del ARN-VHC  $> 2$  log con respecto a la basal, las tasas de RVS fueron de 13.3% en quienes recibieron 9  $\mu\text{g}/\text{día}$  y de 30% en los tratados con 15  $\mu\text{g}/\text{día}$  de CIFN, lo que podría permitir el considerar el uso de CIFN más RBV en un grupo seleccionado de pacientes refractarios a PEGIFN/RBV<sup>49</sup> (**Tabla 6**).

■ **Tabla 6.** Estudios clínicos de retratamiento con interferón consensus (CIFN) más ribavirina en pacientes no respondedores a tratamiento con peginterferón más ribavirina.

Estudio	Tratamiento	Diseño	n	Respuesta viral
Kaiser et al <sup>48</sup>	CIFN 27 µg/día por 4 semanas, seguido de 18 µg/día por 12 semanas, seguido de 9 µg/día más RBV ajustada a peso por 48 a 72 semanas		60	RFT: 50% RVS: 27%
	CIFN 9 µg/día sólo por 16 semanas seguido de manejo combinado con RBV ajustada a peso por 48 a 72 semanas			RFT: 43% RVS: 23%
Kaiser et al <sup>50</sup>	CIFN 9 µg/día más RBV ajustada a peso por 72 semanas		81	RVS: 69
	PEGIFN alfa2a 180 µg/semana más RBV ajustada a peso por 72 semanas			RVS: 44%
Leevy et al <sup>49</sup>	CIFN (15 µg/día) mas RBV (1000-1200 mg/día) por 12 semanas seguido de CIFN (15 µg/cada tercer día) más RBV (1000-1200 mg/día) por 36 semanas	Retrospectivo	137	RVS: 37%
Bacon et al <sup>51</sup>	CIFN (9 µg/día) más RBV (1000-1200 mg/día) por 48 semanas	Abierto, multicéntrico	487	RFT: 15% RVS: 7%
	CIFN (15 µg/día) más RBV (1000-1200 mg/día) por 48 semanas			RFT:19% RVS: 11%

**Albumin-interferón.** El previamente conocido como Albuferon (Alb-IFN), es una molécula de fusión en la cual la albúmina se une a una molécula de interferón alfa2b, con lo que se obtiene una mayor vida media lo que condujo a su evaluación para aplicarse en conjunto con RBV a dosis cada dos a cuatro semanas.<sup>52</sup> En un estudio fase II recientemente se evaluó la eficacia y la seguridad de Alb-IFN en 115 sujetos no respondedores a tratamiento previo, los cuales fueron asignados a cinco grupos de tratamiento: 1) Alb-IFN (900 µg cada dos semanas) más RBV 1000-1200 mg/día por 48 semanas, 2) Alb-IFN (1200 µg cada dos semanas) más RBV 1000-1200 mg/día por 48 semanas, 3) Alb-IFN (1200 µg cada cuatro semanas) más RBV 1000-1200 mg/día por 48 semanas, 4) Alb-IFN (1500 µg cada dos semanas) más RBV 1000-1200 mg/día por 48 semanas, y 5) Alb-IFN (1800 µg cada dos semanas) más RBV 1000-1200 mg/día por 48 semanas. La mayor parte de los pacientes fue genotipo 1 (93%) y no respondió a PEGIFN/RBV (69.6%). Las tasas de RVS para cada grupo fueron: 30%, 13%, 25%, 9%, y 9% respectivamente.<sup>52</sup> En total, 68% de los pacientes con ARN-VHC indetectable a la semana 12 lograron una RVS. En el grupo específico de pacientes

con genotipo 1 no respondedores a PEGIFN/RBV la tasa de RVS global fue del 11%.<sup>52</sup>

#### ■ Esquemas con nuevos agentes específicos

En la actualidad existen múltiples agentes en desarrollo clínico que incluyen los denominados STAT-C (*Specifically targeted antiviral therapies for hepatitis C*). Algunos de ellos han sido evaluados en los pacientes que no obtuvieron RVS con el estándar de tratamiento combinado PEGIFN/RBV.<sup>53-54</sup> Las moléculas más avanzadas son aquellas que inhiben a la proteasa NS3/4A del VHC, específicamente telaprevir y boceprevir.

**Telaprevir.** Este agente ha sido evaluado en un estudio fase IIb, controlado con placebo, aleatorizado y doble ciego (PROVE 3), que incluyó a 453 pacientes con genotipo 1 sin respuesta a esquema previo de al menos 12 semanas con PEGIFN/RBV.<sup>55</sup> Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a uno de cuatro brazos de tratamiento: 115 al grupo T12PR24 que recibió telaprevir (1 125 mg en dosis de carga, seguido de 750 mg cada ocho horas) por 12 semanas y PEGIFN alfa2a (180 µg/semana) y RBV 1000-1200 mg/día por 24 semanas; 113 sujetos correspondieron al grupo T24PR48 y

recibieron telaprevir por 24 semanas y PEGIFN/RBV por 48 semanas (a las mismas dosis que el grupo T12PR24); 111 pacientes que integraron el grupo T24P24 recibieron telaprevir, PEGIFN alfa2a 180 µg/semana sin RBV por 24 semanas y 114 del grupo PR48 o control quienes recibieron PEGIFN alfa2a (180 µg/semana) y RBV (1000-1200 mg/d) por 48 semanas. Las tasas de RVS en los tres grupos de teleprevir fueron: 51% (grupo T12PR24), 53% (T24PR48) y 24% (T24P24). En todos los casos, la RVS fue significativamente mayor que la obtenida en el grupo control (14%) ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ , y  $p = 0.02$ , respectivamente). Cabe destacar la importante disminución de la RVS obtenida en el grupo en el que no se administró RBV. Las tasas de RVS fueron mayores en los pacientes con recaída al esquema previo obteniendo una RVS (69%, 76%, 20%, y 42%, respectivamente), seguidos por quienes presentaron pérdida de la respuesta durante el tratamiento (*breakthroughs*) (57%, 63%, 40% y 36%). Las tasas más bajas de RVS se observaron en los no respondedores al esquema previo (39%, 38%, 9% y 11%). La suspensión del tratamiento fue mayor en los grupos que recibieron telaprevir comparados con el control (15% vs 4%), siendo el evento adverso más común la erupción cutánea (51% de los pacientes con telaprevir y 5% de ellos grave). Los resultados de este estudio demuestran claramente, que el telaprevir tiene el potencial de aumentar la RVS en pacientes con falla al tratamiento previo, pero solamente cuando se emplea en combinación con PEGIFN y RBV. De hecho, la RVS en los no respondedores tratados con el esquema de telaprevir y PEGIFN sin RBV fue del 10%, muy similar a la obtenida en el grupo de pacientes retratados con PEGIFN/RBV en el estudio REPEAT.<sup>42</sup> Los resultados también ponen en evidencia que el incremento en la RVS está acompañado por un aumento en el riesgo de presentar eventos adversos.

En la actualidad el telaprevir está siendo evaluado en tres estudios fase III, dos de ellos en pacientes sin tratamiento previo y uno en falla a manejo; este último, denominado REALIZE (*Retreatment of patients with telaprevir-based regimen to optimize outcomes*) incluirá a 650 pacientes genotipo 1, no respondedores a PEGIFN/RBV. Su diseño permitirá comparar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de dos regímenes de telaprevir (con y sin inicio retrasado) combinado con el esquema estándar de PEGIFN/RBV con respecto a

las del esquema estándar. Los tres brazos del estudio comprenden: Grupo 1 - telaprevir 750 mg cada ocho horas por 12 semanas en combinación con PEGIFN/RBV por 12 semanas, seguido de 36 semanas de PEGIFN/RBV; grupo 2 - PEGIFN/RBV por cuatro semanas de tratamiento inicial seguido de triple terapia con telaprevir 750 mg cada ocho horas por 12 semanas más PEGIFN/RBV seguido de 32 semanas de PEGIFN/RBV, y finalmente el grupo 3) Control con PEGIFN/RBV a dosis convencional por 48 semanas.<sup>56</sup>

**Boceprevir.** El boceprevir es otro inhibidor de la proteasa del VHC que ha sido estudiado en no respondedores a PEGIFN/RBV. En un estudio de selección de dosis, se evaluó inicialmente la administración de 100 a 800 mg tres veces por día en combinación con PEGIFN alfa2b con o sin RBV.<sup>57</sup> Después del análisis de seguridad intermedio, se decidió que todos los pacientes recibieran la dosis de 800 mg tres veces por día en combinación con RBV. La RVS en los seis grupos tratados con boceprevir varió del 2 al 14% lo que se compara con el 2% del grupo control que recibió PEGIFN alfa2b 1.5 µg/kg/semana más RBV 800 a 1400 mg/día.<sup>57</sup> En el estudio fase III de boceprevir<sup>58</sup> denominado RESPOND-2 se evalúan dos estrategias de tratamiento con boceprevir: 48 semanas de tratamiento en todos los pacientes (fase inicial de cuatro semanas con PEGIFN alfa2b 1.5 µg/kg/semana y RBV a dosis de 600-1400 mg/día, seguido de la adición de boceprevir 800 mg tres veces/día por 44 semanas), con posibilidad de terapia guiada por la respuesta; así en los pacientes que logren ser ARN-VHC indetectable a la semana 8 y en ciertos puntos posteriores el manejo se podría acortar a 36 semanas. En el RESPOND-2 se incluyeron 403 pacientes refractarios a manejo y aleatorizados en una proporción 1:2:2 a uno de tres grupos: 1) Control con PEGIFN/RBV por 48 semanas, 2) PEGIFN/RBV más boceprevir por 48 semanas, o 3) PEGIFN/RBV más boceprevir empleando la terapia guiada de acuerdo a la respuesta. Los resultados parecen ser muy prometedores con tasas superiores de RVS al 50% en los grupos tratados con boceprevir y serán presentados en la próxima reunión de la AASLD 2010.<sup>60</sup>

## ■ Conclusiones

A pesar de los grandes avances obtenidos en la última década en el tratamiento de la hepatitis crónica

por virus C hasta 50% de los pacientes que reciben el esquema estándar actual con PEGIFN/RBV serán no respondedores o presentarán recaída después del manejo. Esta situación parece ser más relevante en la población hispana en la que se han reportado tasas inferiores de respuesta viral sostenida en comparación con las obtenidas en otros grupos poblacionales. El manejo de estos pacientes debe tomar en cuenta que realmente se trate de un “no respondedor” y que la falla al esquema recomendado no se deba a otras causas como falta de apego, disminución de dosis por intolerancia o acortamiento inapropiado de la duración del régimen. El tratamiento posterior a seleccionar debe estar acorde con el patrón de respuesta durante la terapia y el esquema previamente recibido. Los estudios recientes muestran que es posible obtener RVS en 10 a 20% de los pacientes que fallaron a tratamiento con interferón convencional/RBV si son retratados con PEGIFN/RBV. Desafortunadamente la RVS sólo se obtiene en el 6 al 8% de los sujetos con retratamiento con PEGIFN/RBV por 48 semanas cuando el esquema previo fue basado en PEGIFN, por lo que su uso no se recomienda de manera abierta en todos los casos. La prolongación de la terapia a 72 semanas parece ser una alternativa de utilidad con un incremento modesto en la tasa de RVS. Los mejores candidatos a retratamiento son los que presentaron recaída durante el esquema previo, por lo que pueden ser considerados para un nuevo esquema. Ninguno de los tres grandes estudios multicéntricos diseñados con para demostrar la utilidad de la terapia de mantenimiento con dosis bajas de PEGIFN para detener o disminuir la progresión de la enfermedad hepática por el VHC a pesar de no erradicar el virus, ha logrado tal propósito como tampoco ha tenido la terapia un impacto contundente en la evolución clínica por lo que no se recomienda su uso generalizado en los pacientes con fibrosis avanzada/cirrosis en quienes haya fallado un esquema basado en IFN. Actualmente se encuentran en evaluación otros tipos de IFN como el consensus y el albumin-IFN. Otras combinaciones promisorias son las conformadas por PEGIFN/RBV y un agente antiviral directo (STAT-C). De éstos, los que se encuentran en fases clínicas más avanzadas son los inhibidores de proteasa (telaprevir y boceprevir); los resultados preliminares parecen ofrecer un incremento en la tasa de éxito y proporcionar una mejoría significativa en el tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica por VHC refractarios al manejo actual.

## Referencias

1. World Health Organization. Hepatitis C. World Health Organization, 2000 October. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs165/en>.
2. Méndez-Sánchez N, Gutierrez-Grobo Y, Kobashi Morgain RA. Epidemiology of HCV infection in America Latina. *Ann Hepatol* 2010;9:S27-29.
3. Valdespino JL, Conde-González CJ, Olaiz-Fernández G, et al. Seroprevalence of hepatitis C among Mexican adults: An emerging public health problem? *Sal Pub Mex* 2007;49(S3):S395-S403.
4. Méndez-Sánchez N, Aguilar-Ramírez JR, Reyes A, et al. Etiology of liver cirrhosis in Mexico. *Ann Hepatol* 2004;3:30-3.
5. Santos-López G, Sosa-Jurado F, Vallejo-Ruiz V, et al. Prevalence of hepatitis C virus in the Mexican population: a systematic review. *J Infect* 2008;56:281-90.
6. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. AASLD Practice guidelines. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49:1335-1374.
7. Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med* 2000;132:296-305.
8. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112:463-472.
9. Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2006;130:231-264.
10. Méndez-Sánchez N, Villa AR, Chávez-Tapia NC, et al. Trends in liver disease prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. *Ann Hepatol* 2005;4:52-5.
11. Latin American Association for the Study of the Liver. Practice guidelines. Diagnosis, management and treatment of Hepatitis C. *Ann Hepatol* 2010; 9:S8-S26.
12. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon-a2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-355.
13. Jacobson IM, Brown RS Jr, Freilich B, et al. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial. *Hepatology* 2007;46:971-981.
14. Zeuzem S, Hultcrantz 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;40:993-999.
15. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-965.
16. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
17. Kau A, Vermehren J, Sarrazin Ch. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *J Hepatol* 2008;49:634-651.
18. Rodriguez-Torres M, Jeffers LJ, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in Latino and Non-Latino whites with hepatitis C. *N Engl J Med* 2009;360:257-67.
19. Yu S, Douglass JM, Qualls C, Arora S, Dunkelberg JC. Response to therapy with pegylated interferon and ribavirin for chronic hepatitis C in Hispanics compared to non-Hispanic whites. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1686-92.
20. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399-401.
21. Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet* 2009;41:1100-1104.
22. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009;41:1105-1109.
23. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009;461:798-801.
24. Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: A genome-wide association study. *Gastroenterology* 2010;138:1338-45.
25. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2010;139:120-129.
26. Sánchez-Ávila JF, González E, Vázquez V, et al. Geographical distribution of HCV genotypes in Mexico. *Ann Hepatol* 2007;6:156-60.
27. Jimenez-Mendez R, Uribe-Salas F, López-Guillen P, et al. Distribution of HCV genotypes and HCV RNA viral load in different regions of Mexico. *Ann Hepatol* 2010;9:33-9.
28. Cheng SJ, Bonis PAL, Lau J, et al. Interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C who did not respond to previous interferon therapy: a meta-analysis of controlled and uncontrolled trials. *Hepatology* 2001;33:231-240.

29. Camma C, Bruno S, Schepis F, et al. Retreatment with interferon plus ribavirin of chronic hepatitis C non-responders to interferon monotherapy: a meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2002;51:864-869.
30. Cummings KJ, Lee SM, West ES, et al. Interferon and ribavirin vs interferon alone in the re-treatment of chronic hepatitis C previously nonresponsive to interferon: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001;285:193-199.
31. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004;126:1015-1023.
32. Krawitt EL, Ashikaga T, Gordon SR, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for treatment-refractory chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005;43:243-249.
33. Sherman M, Yoshida EM, Deschenes M, et al. Peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin in chronic hepatitis C patients who failed previous interferon therapy. *Gut* 2006;55:1631-1638.
34. Jacobson IM, Gonzalez SA, Ahmed F, et al. A randomized trial of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the retreatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2453-2462.
35. Moucari R, Ripault M-P, Oules V, et al. High predictive value of early viral kinetics in retreatment with peginterferon and ribavirin of chronic hepatitis C patients non-responders to standard combination therapy. *J Hepatol* 2007;46:596-604.
36. Poynard T, Colombo M, Bruix J, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. *Gastroenterology* 2009;136:1618-1628.
37. Goncalves FL Jr, Vigani A, Goncalves N, et al. Weight-based combination therapy with peginterferon a-2b and ribavirin for naive, relapser and non-responder patients with chronic hepatitis C. *Braz J Infect Dis* 2006;10:311-316.
38. Taliani G, Gemignani G, Ferrari C, et al. Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin in the retreatment of interferon-ribavirin nonresponder patients. *Gastroenterology* 2006;130:1098-1106.
39. Gross J, Johnson S, Kwo P, et al. Double-dose peginterferon alpha-2b with weight-based ribavirin improves response for interferon/ribavirin nonresponders with hepatitis C: final results of "RENEW". *Hepatology* 2005;42(Suppl. 1):219A.
40. Shiffman ML, Ghany MG, Morgan TR, et al. Impact of reducing peginterferon alfa-2a and ribavirin dose during retreatment in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2007;132:103-112.
41. FDA approves an expanded indication for peginterferon-based combination therapy for patients with chronic hepatitis C [press release]. Kenilworth, NJ: Schering-Plough Corporation; March 11, 2009. Disponible en: [http://www.scheringplough.com/news/news\\_article.aspx?reqid1265325](http://www.scheringplough.com/news/news_article.aspx?reqid1265325).
42. Jensen DM, Marcellin P, Freilich B, et al. Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha2b: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:528-40.
43. Marcellin P, Freilich B, Andreone P, et al. HCV-RNA status at week 12 of treatment with peginterferon alfa-2a/RBV predicts SVR in patients with prior non-response to pegylated interferon alfa-2b/RBV: results from REPEAT study. *J Hepatol* 2008;48: S301.
44. Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, et al. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med*. 2008;359:2429-41.
45. Afidhal N, Levine R, Brown R Jr, et al. Colchicine versus peginterferon alfa 2b long term therapy: results of the 4 year COPILLOT trial. *J Hepatol* 2008;48:S4.
46. Bruix J, Poynard T, Colombo M, et al. Pegintron maintenance therapy in cirrhotic (Metavir F4) HCV patients who failed to respond to interferon/ribavirin (IR) therapy: final results of the EPIC3 cirrhosis maintenance trial. *J Hepatology* 2009; 50 (Suppl. 1):S22.
47. Gonzalez SA, Keefe EB. Management of chronic hepatitis C treatment failures: role of consensus Interferon. *Biologics* 2009;3:141-50.
48. Kaiser S, Hass H, Gregor M. Successful retreatment of peginterferon nonresponder patients with chronic hepatitis C with high dose consensus interferon induction therapy. *Hepatology* 2004;40(Suppl. 1):240A.
49. Leevy CB. Consensus interferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who were nonresponders to pegylated interferon alfa-2b and ribavirin. *Dig Dis Sci* 2008; 53:1961-1966.
50. Kaiser S, Hass H, Lutze B, et al. Comparison of daily consensus interferon versus peginterferon alfa 2a extended therapy of 72 weeks for peginterferon/ribavirin relapse patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2006;130(Suppl. 2):A-784.
51. Bacon BR, Shiffman ML, Mendes F, et al. Retreating chronic hepatitis C with daily interferon alfacon-1/ribavirin after nonresponse to pegylated interferon/ribavirin: DIRECT results. *Hepatology* 2009;49:1838-1846.
52. Nelson DR, Rustgi V, Balan V, et al. Safety and antiviral activity of albuterferon alfa-2b in prior interferon nonresponders with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:212-218.
53. Kronenberg B, Zeuzem S. Current and future treatment options for HCV. *Ann Hepatol* 2009;8:103-112.
54. Rodriguez-Torres M. On the cusp of change: new therapeutic modalities for HCV. *Ann Hepatol* 2010;9:s123-131.
55. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2010;362:1292-303.
56. Fowell AJ, Nash KL. Telaprevir: a new hope in the treatment of chronic hepatitis C? *Adv Ther* 2010;27:1-11.
57. Schiff E, Poordad F, Jacobson IM, et al. Boceprevir (NS3 protease inhibitor) combination therapy in non responders: phase II dose finding study [abstract 104]. *J Hepatol* 2008;34:S46.
58. Boceprevir in subjects with chronic hepatitis C genotype 1 who failed prior treatment with peginterferon/ribavirin (study P05101). *Clinicaltrials.gov* NCT00708500. Available at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00708500?term=boceprevir&rank=2>
59. In pivotal phase III studies, merck's investigational medicine boceprevir helped majority of patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection achieve sustained virologic response, the primary endpoint of the studies. *Press release* Aug/4/2010.
60. Lange CM, Sarrazin C, Zeuzem S. Review article: specifically targeted anti-viral therapy for hepatitis C - a new era in therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:14-28.