

Tratamiento de la hepatitis crónica C por genotipos 2 y 3: revisión sistemática

M. Romero Gómez^a y J.R. Lacalle Remigio^b

^aUnidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas. Hospital Universitario de Valme. Sevilla. España. ^bUnidad de Bioestadística. Departamento de Ciencias Sociosanitarias. Universidad de Sevilla. España.

INTRODUCCIÓN

El principal factor que influye en la posibilidad de curación en pacientes con hepatitis C es el genotipo viral. En pacientes con hepatitis C genotipo 1 la tasa de curación se sitúa alrededor del 50%, mientras que en pacientes con genotipo 2 o 3 la curación se alcanza en el 76%-80% de los casos^{1,2}. Por ello, cualquier aproximación o análisis de la posibilidad de respuesta sostenida ha de diferenciarse por genotipos.

La infección por genotipos 2 y 3 supone un 20%-25% de los casos de hepatitis crónica en España (un 2%-5% de genotipo 2 y un 17%-20% de genotipo 3). En la mayoría de los casos se detecta como factor de riesgo el consumo de drogas ilegales. La mayoría de los estudios estratifican el efecto del genotipo dividiéndolos en genotipo 1 frente a genotipo no-1. Recientemente, la hepatitis C genotipo 4 se analiza de forma separada o junto al genotipo 1, ya que la sensibilidad al interferón y ribavirina es diferente a la observada en los pacientes con genotipo 2 o 3. No obstante, la mayoría de los estudios publicados hasta la fecha comunican los resultados analizando conjuntamente los pacientes con genotipo 2 o 3.

Los motivos por los que los pacientes con hepatitis C genotipo 2 o 3 muestran una mayor sensibilidad al tratamiento antiviral no se conocen. No obstante, esta alta tasa de curación en este subgrupo de pacientes ha modificado su manejo en la práctica clínica respecto a los pacientes con hepatitis C genotipo 1. Por un lado, la realización de biopsia hepática previa al tratamiento no se considera un requisito imprescindible, ya que no modifica la decisión terapéutica. Además, dado que la mayoría de los pacientes serán respondedores, parece razonable reservar la realización de una biopsia hepática a los casos en los que no se consiguiese la respuesta. Por otro lado, dada esta alta

sensibilidad al tratamiento con peginterferón y ribavirina, la supresión de la viremia durante el tratamiento es la norma, de forma que el análisis de la carga viral en la semana 12, que permite la toma de decisiones en pacientes infectados por genotipo 1, no tiene interés en este subgrupo de pacientes, ya que consiguen respuesta viral temprana (descenso de la carga viral de al menos 2 log₁₀ a las 12 semanas de tratamiento) casi la totalidad de los pacientes. Por último, reseñar que al igual que en casos infectados por genotipo 1, los pacientes con transaminasas persistentemente normales deben recibir tratamiento³ ya que la tasa de curación es similar a la detectada en pacientes con transaminasas altas y además mejora la calidad del paciente, evita la progresión y así también, ayuda a eliminar los miedos inherentes a una hepatitis crónica y su posibilidad de contagio.

En el estado actual de conocimiento sobre el tratamiento de los pacientes con hepatitis C infectados por genotipos 2 o 3 cabe plantearse una serie de cuestiones:

1. ¿Es diferente la respuesta en pacientes con genotipo 2 frente a genotipo 3 tratados con peginterferón y ribavirina durante 24 semanas?
2. ¿Cuál es la duración óptima del tratamiento en pacientes con genotipo 2 y en pacientes con genotipo 3? ¿Se puede acortar el tratamiento a 12 o 14 semanas? ¿Es útil la medición de la viremia a la semana 4 para decidir acortar el tratamiento?
3. ¿Cuál es la dosis óptima de ribavirina? ¿Dosis fijas de 800 mg al día o dosis ajustadas desde 800 mg/día hasta 1.400 mg/día según peso del paciente?
4. ¿Existen diferencias en la posibilidad de curación según utilicemos peginterferón alfa 2a o alfa 2b?

Para intentar contestar a estas preguntas hemos realizado una revisión sistemática.

Aunque la cantidad de evidencias, tanto en número de estudios como de pacientes incluidos, no es abundante, las diferencias entre sus resultados justifican que se deba proponer una revisión sistemática y una agregación de los

Correspondencia: Dr. M. Romero Gómez.
UGC Enfermedades Digestivas 2.ª planta. Hospital Universitario de Valme.
Ctra. de Cádiz, s/n. 41014 Sevilla. España.
Correo electrónico: mromerog@supercable.es

TABLA 1. Características epidemiológicas y distribución de las principales variables que influyen en la posibilidad de curación de los estudios incluidos en la revisión sistemática

	Dalgard, 2004 ⁵	Zeuzem, 2004 ⁶	Mangia, 2005	Von Wagner, 2005	Shillman 2006 ⁷
N	122	224	283	153	1.469
Tipo interferón pegilado	Alfa-2b	Alfa-2b	Alfa-2b	Alfa-2a	Alfa-2a
Dosis	1,5 µg/kg/sem.	1,5 µg/kg/sem.	1 µg/kg/sem.	180 µg/sem.	180 µg/sem.
Edad	37	39,9	47	38	46
Sexo (% hombres)	65%	73%	56%	66%	63%
HCV-2	24%	19%	75%	28%	52%
HCV-3	76%	81%	25%	72%	48%
CV (log ₁₀)		5,55	5,99	5,8	5,5
CV baja	50%	46%	35%		
CV alta	50%	54%	65%		
IMC	25	ND	26	ND	28
ADVP	63%	59%	19%	ND	
Fibrosis		1,5		1,6	
F3-F4	23%	20%	18%		25%

ND: no hay datos; sem.: semana.

resultados, que ayuden a orientar la toma de decisiones sobre el tratamiento con peginterferón y ribavirina en pacientes con genotipo 2 y 3.

OBJETIVOS

El principal objetivo de esta revisión es comparar la eficacia, medida como respuesta viral sostenida (RVS) a las 24 semanas de concluir el tratamiento, en pacientes con hepatitis crónica C por genotipos 2 y 3.

Además, planteamos como objetivos secundarios:

- Eficacia del tratamiento corto (12 o 16 semanas) frente al tratamiento estándar (24 semanas), globalmente y según el genotipo.
- Influencia de la dosis fija de ribavirina frente a la dosis variable sobre la respuesta viral sostenida.
- Eficacia del tratamiento con interferón alfa-2a frente a interferón alfa-2b.

MÉTODO DE REVISIÓN

Criterios de inclusión

Características de los pacientes

Se han incluido estudios en los que se trataban pacientes con hepatitis crónica por virus C genotipo 2 y 3, con ARN VHC positivo en suero. Existe una gran heterogeneidad en las principales variables asociadas con la posibilidad de respuesta, de forma que la edad media oscila desde 37 años hasta 47 años. Aproximadamente dos tercios son varones y el 75% están infectados por genotipo 3, aunque en el estudio de Mangia et al⁴ existía un predominio de los pacientes infectados por genotipo 2. Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes presentaban fibrosis avanzada. Las características demográficas de los pacientes incluidos en los diferentes estudios se exponen en la tabla 1.

Características de los estudios

Estudios aleatorios controlados, o estudios controlados o estudios observacionales, en los que se incluyeran pacien-

tes infectados con genotipo 2 o 3, y tratados con peginterferón y ribavirina.

Búsqueda de la literatura

Se realizó una búsqueda bibliográfica en MEDLINE 1996-2006 y PUBMED y se extrajeron los artículos relevantes que incluían pacientes con genotipo 2 o genotipo 3 tratados con peginterferón y ribavirina. Ensayos clínicos controlados y aleatorizados publicados en forma de resumen también se incluyeron, como el estudio Accelerate. No se incluyeron estudios abiertos o los estudios no concluidos.

Variables y extracción de datos

La lectura de los estudios para obtener los datos se realizó por un único lector. No se hizo doble lectura, aunque, una vez que se grabaron los resultados, 2 revisores realizaron una comprobación de consistencia.

Las variables que se han considerado para esta revisión y que se han buscado en las publicaciones consultadas son las siguientes:

- Número de pacientes con RS tratados 24 semanas.
- Número de pacientes con RS tratados 16 semanas.
- Número de pacientes con RS tratados 12 semanas.
- Número de pacientes con genotipo 2.
- Número de pacientes con genotipo 3.
- Número de pacientes tratados con dosis fija de ribavirina.
- Número de pacientes tratados con dosis variable de ribavirina.

CALIDAD METODOLÓGICA

Teniendo en cuenta las diferencias en la validez de los diseños que se han admitido para esta revisión, los instrumentos que habitualmente se emplean en revisiones de ensayos aleatorios controlados no se pueden aplicar. Se ha optado por recurrir a una gradación mucho más flexible:

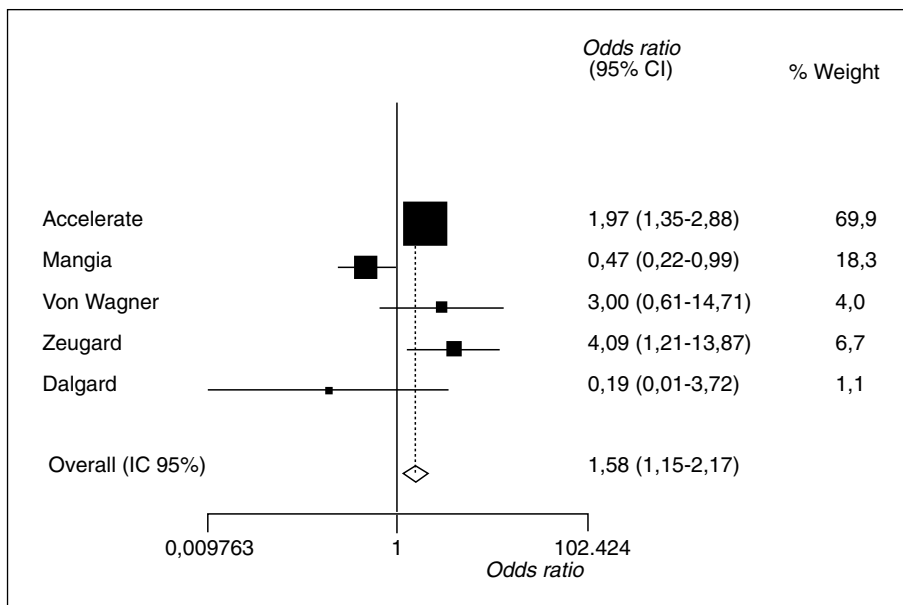


Fig. 1. Posibilidad de respuesta sostenida en pacientes tratados con peginterferón y ribavirina durante 24 semanas: genotipo 2 frente a genotipo 3. IC: intervalo de confianza.

- Nivel A: estudios comparativos, con aleatorización y control. Metaanálisis de ensayos aleatorios controlados.
- Nivel B: estudios comparativos con violaciones del protocolo (*crossover*), o gran tasa de abandonos. Estudios de cohortes o estudios de casos y controles. Metaanálisis de estudios aleatorios controlados.
- Nivel C: estudios observacionales, sin grupo de comparación. Estudios de utilización.
- Nivel D: conferencias de consenso, paneles de expertos basados en la opinión subjetiva. Estudios descriptivos.

RESULTADOS

El estudio de Hadziyannis et al⁸ incluyó 204 pacientes infectados por genotipo 2 y 288 pacientes con genotipo 3. Este trabajo demostró que la duración óptima del tratamiento en pacientes con hepatitis crónica C por genotipo 2 o 3 era de 24 semanas con una dosis fija de ribavirina de 800 mg al día. La tasa de respuesta fue superior en el grupo tratado durante 24 semanas con 800 mg de ribavirina (84%), que en los grupos tratados durante 48 semanas (79%) y que en los grupos que recibieron dosis de ribavirina ajustadas al peso (1.000 mg-1.200 mg) tanto durante 24 semanas (81%) como durante 48 semanas (80%).

Diferencias entre genotipos

La figura 1 resume los resultados de la comparación entre los 2 genotipos, tomando los resultados de todos los pacientes tratados durante 24 semanas. La respuesta es ligeramente más favorable para el genotipo 2 frente al 3, con una *odds ratio* (OR) global de 1,58 (1,15; 2,17), y estadísticamente significativo ($p = 0,002$).

Duración del tratamiento

La comparación de la tasa de RS entre los tratados durante 12 o 16 semanas (tratamiento corto) y 24 semanas (tratamiento estándar) muestra que el resultado es inferior para los pacientes que reciben el tratamiento corto. La figura 2 recoge los resultados de esta comparación, con un valor de OR = 1,04 (0,85; 1,26) y no significativo estadísticamente. Al segregar estos estudios por genotipos, separando genotipo 2 (fig. 3) del genotipo 3 (fig. 4) los resultados se mantienen, sin que se alcancen diferencias significativas en la posibilidad de curación según la duración de la terapia, aunque los datos procedentes de los diferentes estudios son muy heterogéneos. Es importante precisar que, en los estudios de Mangia et al⁴ y Von Wagner et al⁹, la aleatorización se hizo entre un tratamiento estándar y un tratamiento variable tras determinar el ARN-VHC en suero a las 4 semanas de tratamiento. En el estudio de Von Wagner se aleatorizaron los pacientes con ARN-VHC negativo en la semana 4 a recibir peginterferón y ribavirina durante 16 o 24 semanas. En cambio, en el estudio de Mangia et al, los pacientes recibieron tratamiento corto (12 semanas) o tratamiento estándar (24 semanas) según el resultado de la viremia en la semana 4 (tabla 2).

En la figura 5 se representa el análisis comparativo entre tratamiento corto (12 o 16 semanas) y el tratamiento de 24 semanas en pacientes con respuesta viral rápida (negativización del ARN-VHC en la semana 4). En este análisis, el valor de OR es 2,12 (1,26; 3,56), por lo tanto existen diferencias significativas a favor del tratamiento corto en pacientes con aclaramiento viral en la semana 4.

Influencia de la dosis de ribavirina

Hasta la fecha solamente el estudio de Hadziyannis ha comparado las distintas pautas para dosificar la ribavirina.

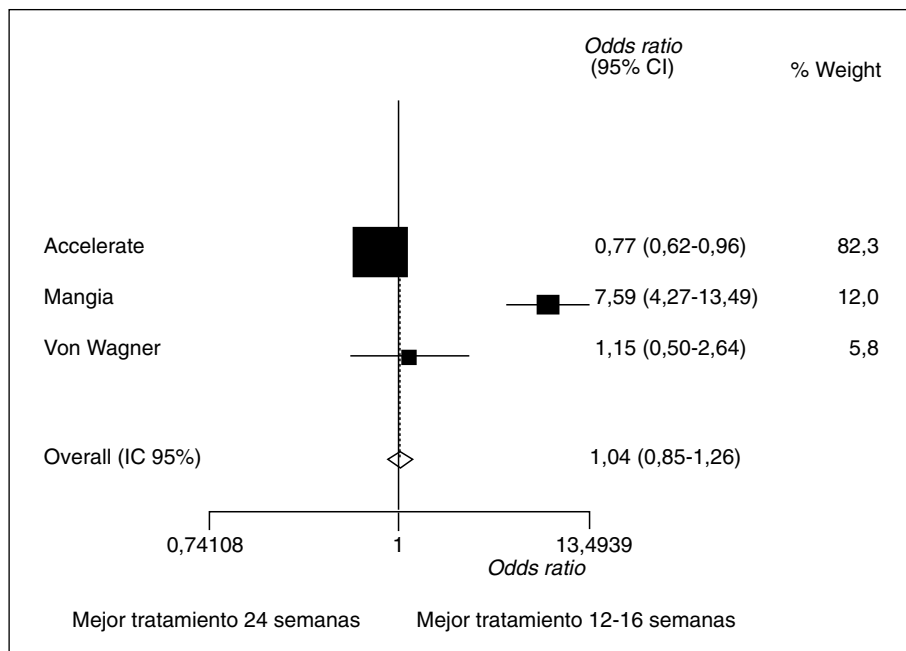


Fig. 2. Análisis comparativo de la posibilidad de respuesta sostenida según la duración del tratamiento. IC: intervalo de confianza.

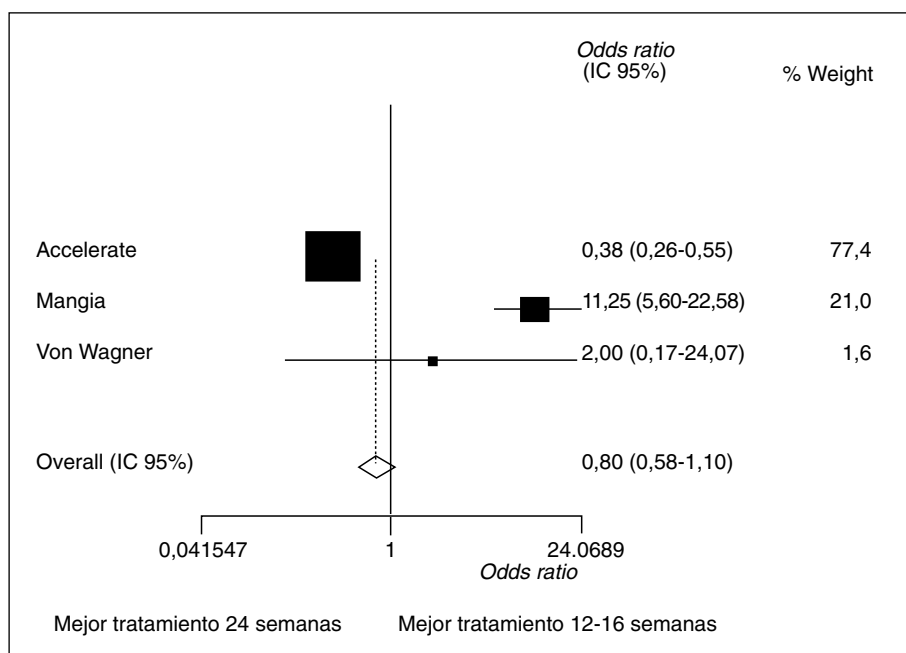


Fig. 3. Influencia de la duración del tratamiento en la posibilidad de alcanzar respuesta sostenida en pacientes con genotipo 2. IC: intervalo de confianza.

na. El resto de los estudios usan una dosis fija, o bien una dosis variable ajustada al peso corporal. Además hay un estudio en marcha en el que se comparan las dosis de 400 frente a 800, pero solamente se dispone de datos interinos, que no deben agregarse.

Eficacia de los tipos de interferón

En ninguno de los estudios se ha realizado una comparación entre los 2 tipos de peginterferón. En estas condicio-

nes no es posible agregar los resultados y comparar la tasa de respuesta según el tipo de peginterferón empleado.

DISCUSIÓN

El tratamiento de los pacientes con hepatitis C genotipo 2 o 3 deben tratarse con peginterferón y ribavirina con una posibilidad de éxito del 75% al 80%. No obstante, la agregación de estudios con diseños diferentes obliga a

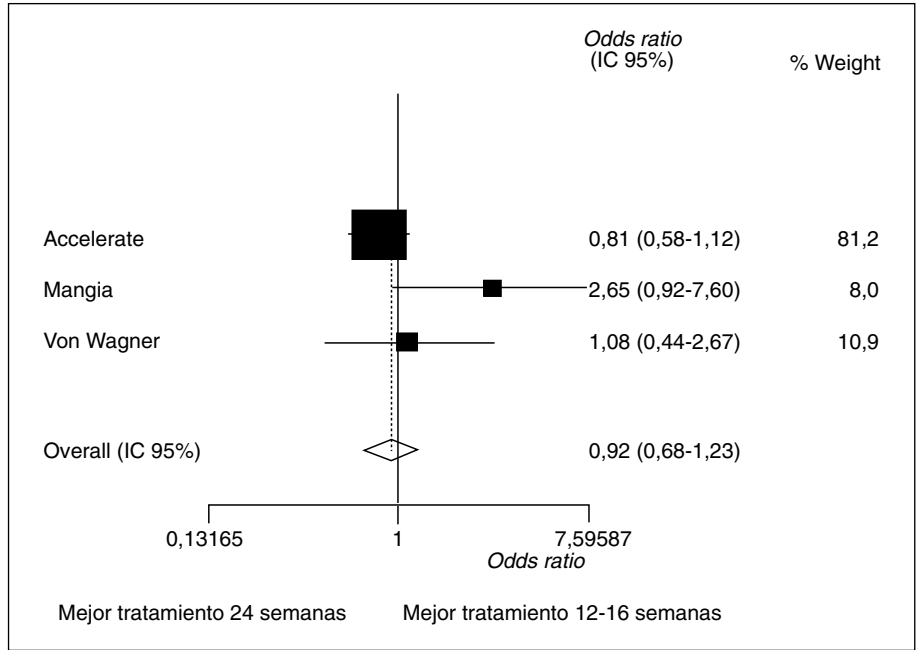


Fig. 4. Influencia de la duración del tratamiento en la posibilidad de alcanzar respuesta sostenida en pacientes con genotipo 3. IC: intervalo de confianza.

TABLA 2. Tasa de respuesta sostenida en los estudios publicados según la viremia a las 4 semanas de tratamiento y la duración del mismo

	ARN-VHC negativo semana 4		12-16 semanas	24 semanas	ARN-VHC positivo semana 4
	12-16 semanas	24 semanas			24 semanas
Dalgard	90%				56%
Mangia	85%	91%			64%
Von Wagner	82%	80%			36%
Accelerate			65%	76%	

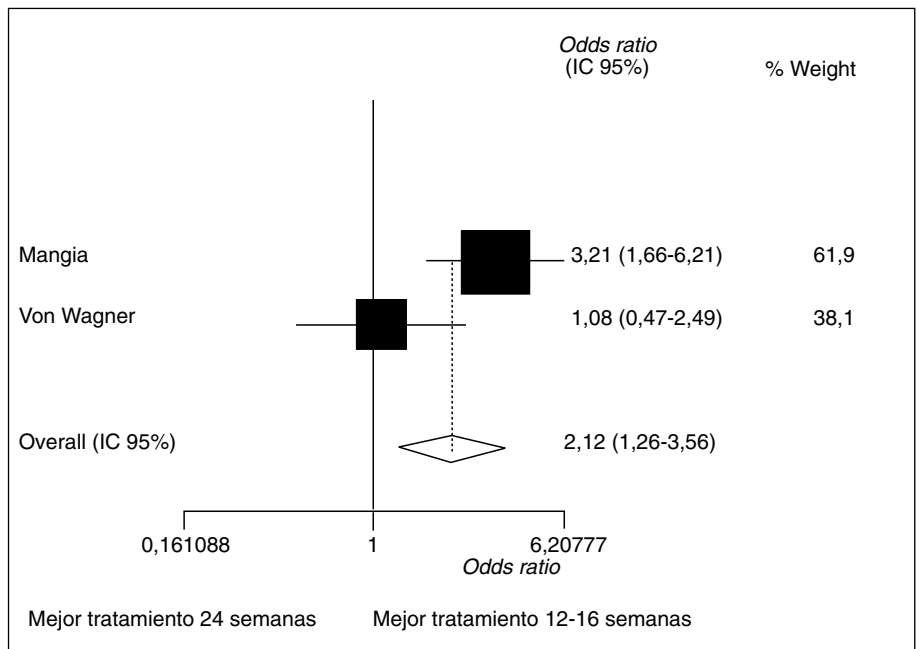


Fig. 5. Posibilidad de respuesta sostenida según la duración del tratamiento (12 o 16 semanas frente a 24 semanas) en pacientes con ARN-VHC negativo semana 4. IC: intervalo de confianza.

TABLA 3. Análisis de la calidad de los estudios incluidos en la revisión sistemática

Estudio	Descripción	Calidad
Dalgard, 2004	Estudio no controlado, con tratamiento hasta las 14 sem., prolongado a 24 sem. para pacientes sin RVS a las 4 sem.	C. Pueden existir sesgos de selección, atrición o desgaste, pérdidas y de confusión
Hadziyannis, 2004	Estudio aleatorio controlado, comparando tratamiento de 24 semanas frente a 48 semanas junto con dosis baja o dosis estándar de ribavirina	A
Zeuzem, 2004	Estudio no controlado, con tratamiento hasta las 24 sem.	C. Pueden existir sesgos de selección o desgaste, pérdidas y de confusión
Mangia, 2005	Estudio aleatorio, con cruzado a las 4 semanas. Comparan tratamiento corto con tratamiento estándar	B. No existe aleatorización en el subgrupo de pacientes con respuesta viral rápida
Von Wagner, 2005	Estudio aleatorio controlado, comparando tratamiento corto con tratamiento estándar	A
Ferenci, 2006	Estudio aleatorio controlado, comparando dosis baja de ribavirina corto con tratamiento estándar	A. No aplicable a la revisión porque no está concluido
Accelerate, 2006	Estudio aleatorio controlado, comparando tratamiento corto con tratamiento estándar	A (provisional, pendiente de publicación)

sem.: semanas.

TABLA 4. Grado de recomendación y nivel de evidencia

Nivel de evidencia	Grado de recomendación	
I	A	Al menos un estudio bien diseñado, aleatorizado y controlado
II	B	Evidencia obtenida de estudios de cohortes bien diseñados o estudios casos controles
III	C	Evidencia obtenida de series de casos
IV	D	Opiniones de expertos
V	E	Evidencia insuficiente para emitir una opinión

ser cauto en la interpretación de los resultados. Por otro lado, incluso cuando los estudios son aleatorios y controlados, no debemos olvidar que con respecto a la mayoría de las variables lo que se hace es un estudio de subgrupos y por tanto, existe riesgo de incurrir en conclusiones sesgadas. En todas las comparaciones presentadas en la presente revisión se han incluido estudios con una gran heterogeneidad de resultados. Los estudios de Mangia et al y de Von Wagner et al modificaron la asignación aleatoria inicial, desvirtuando los beneficios que tiene este procedimiento para lograr que los grupos sean comparables. Por ello, en el grupo de 24 semanas se encontraban pacientes que habían sido asignados aleatoriamente junto con aquellos que eran positivos a las 4 semanas, en los que cabría esperar que el peginterferón y ribavirina consiguieran menores tasas de curación. Esta situación puede haber conducido a que el efecto mostrado pudiera ser incluso mayor si no se hubieran modificado los grupos tratados. Por último, la calidad de los estudios incluidos es muy heterogénea, coexistiendo estudios de gran calidad con otros que muestran errores de diseño (tabla 3).

CONCLUSIONES (tabla 4)

1. El tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica C genotipo 2 o 3 con peginterferón y ribavirina debe durar 24 semanas, siendo esta pauta superior al tratamiento durante 48 semanas y también superior a una pauta de 12 o

16 semanas. (Grado de recomendación: A; nivel de evidencia: I.)

2. Los pacientes con genotipo 2 muestran mayor sensibilidad al peginterferón y ribavirina, consiguiendo mayores tasas de respuesta que los pacientes con hepatitis crónica C genotipo 3. (Nivel de evidencia: I.)

3. En pacientes con respuesta viral rápida (ARN-VHC negativo en la semana 4) un tratamiento durante 12 o 16 semanas puede ser suficiente. (Grado de recomendación: B; nivel de evidencia: II.)

4. En pacientes con ARN-VHC positivo a las 4 semanas de tratamiento la respuesta sostenida tras un tratamiento de 24 semanas es subóptima y se deben diseñar nuevos estudios que permitan definir el tipo y la duración óptima del tratamiento.

5. La dosis de ribavirina debe ser de 800 mg al día, aunque los estudios que analizan la posibilidad de acortar el tratamiento suelen utilizar dosis ajustadas al peso, aspecto que requiere futuros estudios. (Grado de recomendación: A; nivel de evidencia: I.)

6. No existe ningún estudio que haya comparado la eficacia de cada uno de los interferones pegilados, por lo que no se puede realizar este análisis.

BIBLIOGRAFÍA

- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358:958-65.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347:975-82.
- Zeuzem S, Diago M, Gane E, Reddy KR, Pockros P, Prati D, et al; PEGASYS Study NR16071 Investigator Group. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology*. 2004;127:1724-32.
- Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med*. 2005;352:2609-17.
- 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.

6. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcellin P, Sánchez-Tapias JM, 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;40:993-9.
7. Shiffman ML, Pappas S, Nyberg L, Greenbloom S, Gibas A, Bacon B, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with HCV genotype 2 or 3. Final results of the ACCELERATE trial. *J Hepatol.* 2006;44:734A.
8. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al; PEGASYS International Study Group. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004;140:346-55.
9. Von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, et al. Peginterferon-alpha-2a (40 KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2005;129:522-7.