

Tratamiento de pacientes genotipo 4

M. Diago Madrid

Servicio de Digestivo. Sección Hepatología. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. España.

INTRODUCCIÓN

El actual tratamiento de interferón pegilado y ribavirina ha mejorado de forma ostensible las posibilidades de curación de la hepatitis crónica C, pudiendo conseguirse tasas de respuesta viral persistente entre 42 y 82% de los casos, siendo el genotipo el factor más importante en la obtención de esa diferente tasa de respuesta.

Los pacientes con genotipo 4, a pesar de constituir el 20% de los pacientes infectados en el mundo por virus C, han estado poco representados en los grandes estudios de tratamiento promovidos para el registro de los fármacos que actualmente utilizamos (interferón pegilado y ribavirina), lo que es debido a que en Europa y más aún en Norteamérica la proporción de pacientes con este genotipo es pequeña^{1,2}.

En los estudios de interferón estándar más ribavirina sólo el 1-3% de pacientes eran de genotipo diferente a los 1, 2 o 3. En los de pegilado 2a los genotipos 4 representan el 2% del total en el de Zeuzem y de 1% en el estudio de Heatcothe realizado en pacientes con cirrosis. En los estudios de combinación de interferón pegilado y ribavirina sólo el 3% de pacientes no eran genotipos 1, 2 o 3. Esto ha llevado que las guías de tratamiento para los pacientes con genotipos 1, 2 y 3 estén claras y bien definidas. Sin embargo no podemos decir lo mismo para los pacientes genotipo 4. Disponemos como orientación de los datos de pacientes genotipo 4 incluidos en los grandes estudios de registro y también de pequeños estudios realizados en los últimos años y que analizaremos, al igual que algunos aspectos epidemiológicos.

EPIDEMIOLOGÍA

La gran variabilidad genética del virus C se traduce a nivel de poblaciones en una distribución de genotipos y subtipos. Los árboles filogenéticos construidos tras la secuenciación de diferentes aislados han permitido estandarizar 6 genotipos designados con los números 1 a 6. Hay genotipos de distribución universal como el 1, pero otros como el genotipo 4 han estado circunscritos a regiones específicas del mundo, concretamente en Egipto, Oriente Medio y África Central. Las migraciones y otros factores han extendido el genotipo 4 por otros países. Así está presente en Europa entre el 5-8% de casos y con una penetración creciente sobre todo en determinados colectivos como el de adictos a drogas por vía parenteral³.

Egipto es el país del mundo con mayor prevalencia de virus C (15-20%) y con la mayoría de pacientes infectados por genotipo 4a (presente en el 80% de aislados), lo que sugiere una diseminación reciente de la infección durante los años sesenta y unido a campañas de lucha contra la esquistosomiasis. La administración de antimoniales con material no esterilizado adecuadamente fue la causa de esta verdadera epidemia. La coinfección virus C y esquistosomiasis es habitual y puede derivar en una disminución de la respuesta inmunitaria por la parasitosis, lo que podría favorecer la persistencia viral y la fibrosis hepática y tener repercusión en la respuesta al tratamiento en estos pacientes.

En Arabia Saudí la prevalencia del virus de la hepatitis C (VHC) es del 7%, con una presencia global del genotipo 4 (sobre todo 4a) en 45% de los infectados. En países centroafricanos también predomina el genotipo 4, pero existen numerosos subtipos 4b, 4c y 4d, lo que indica una presencia muy antigua y endémica del virus C en la zona. En África la proporción de genotipo 4 permanece estable, pero en Europa parece estar aumentando. En Francia la proporción de genotipo 4 era de 4% en un estudio de 1990, en tanto que en estudios más recientes ha sido de 11%, y llega hasta 17% en consumidores de drogas por vía parenteral. En Italia la proporción de genotipo 4 ha aumentado de 1% en 1997 a 5% en 2002. En Alemania la proporción de genotipo 4 es de 4%. En Canadá el genotipo 4 representa un 4%, la mayoría en inmigrantes africanos. En EE.UU. y América del Sur la proporción es inferior a 1%. En Australia es de 5% y asociada a inmigrantes egipcios. En España se ha comunicado una proporción de 13% y con una elevada presencia en toxicómanos. Un reciente estudio realizado en Galicia mostró una proporción de 9,5% de pacientes genotipo 4, estando el 66% relacionados con drogadicción^{3,4}.

Correspondencia: Dr. M. Diago Madrid.
Servicio de Digestivo. Sección Hepatología. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.
Avda. Tres Cruces, 2. 46014 Valencia. España.
Correo electrónico: mdiagom@medilix.es

Parece existir un modo diferente de transmisión del genotipo 4 según la zona geográfica. Así está asociada a iatrogenia y terapia antiesquistosomiasis en África y ligada con más frecuencia a drogadicción intravenosa en Europa.

CINÉTICA VIRAL

Diversos estudios han señalado una respuesta al tratamiento antiviral similar en los genotipos 1 y 4. Un estudio de Halfon indica que durante el tratamiento con interferón alfa 2a más ribavirina la cinética del virus es similar en los pacientes con genotipo 1 y 4, y muy diferente de los pacientes genotipo 2 y 3. El curso de la viremia en el caso de pacientes genotipo 4 es bifásico, con un descenso de 77% en el primer día de tratamiento y una vida media de los viriones de 3,5 horas (entre 3 y 4 horas en genotipo 1 y de 2 horas en genotipo 2). La segunda fase de la curva que muestra la eliminación de células infectadas muestra que la vida media de éstas varía entre 2 y 70 días, parámetros que son similares a los de pacientes con genotipo 1 y con una pendiente menor que la de los genotipos 2 y 3⁵. Esto indicaría que los esquemas de tratamiento y posiblemente las respuestas al mismo serían similares en los pacientes genotipo 1 y 4.

RESPUESTAS AL TRATAMIENTO

Interferón en monoterapia

Varios estudios publicados entre 1996 y 2002 que incluían un número escaso de pacientes, tratados y no tratados previamente con diversos esquemas de tratamiento, mostraban tasas de respuesta viral persistente entre 0% en pacientes con cirrosis y 10% en el mejor de los casos.

Combinación interferón estándar más ribavirina

Cinco estudios prospectivos publicados entre 1999 y 2001 incluyendo entre 11 y 60 pacientes, y que fueron tratados con interferón estándar más ribavirina durante 48 semanas, mostraron una respuesta viral persistente entre 16 y 42%. La respuesta era de 14% en pacientes con cirrosis.

Interferón pegilado en monoterapia

En los estudios de Fried y Heatcothe donde se estudiaron a 5 pacientes genotipo 4 tratados con interferón estándar ninguno de éstos obtuvo respuesta, en tanto que el 45% de 11 pacientes tratados con pegilado 2a tuvo respuesta persistente.

Shobokshi, tratando con pegilado 2a en monoterapia obtuvo una respuesta de 28%, muy similar a la que se obtenía con la combinación de interferón estándar más ribavirina, que era de 30%⁴.

Combinación de interferón pegilado y ribavirina

Es el tratamiento actual con unas pautas bien definidas para genotipos 1, 2 y 3. En el caso de los pacientes con genotipo 4 está por definir si la combinación de interferón pegilado más ribavirina es superior a interferón estándar y ribavirina. Tampoco está completamente definida la duración del tratamiento y si es posible aplicar la predicción de respuesta a la semana 12. Se dispone de pocos estudios acabados, que además incluyen pocos pacientes y que en su mayoría no son aleatorizados.

Un reciente estudio de Hasan⁶ incluye 66 pacientes que son tratados durante 48 semanas con pegilado 2b 1,5 µg/kg semanal más ribavirina 1.000-1.200 mg, encontrando una tasa de respuesta al final de tratamiento de 77%, que se queda en un 68% de respuesta viral persistente (55% en los pacientes de carga viral alta y 84% en pacientes de carga viral baja).

Con esta misma pauta de tratamiento, pero con pegilado alfa 2a y ribavirina (1.000-1.200 mg/d), un análisis retrospectivo de los 49 pacientes con genotipo 4 incluidos en los estudios de Fried y Hadziyannis ha mostrado que con la combinación durante 48 semanas puede obtenerse una tasa de respuesta sostenida de 79%⁷ (similar a la de los genotipos 2 y 3). Un estudio de Thakeb realizado en Egipto en 100 pacientes con genotipo 4 obtuvo una tasa de respuesta sostenida de 63% con la combinación de interferón pegilado 2a y ribavirina y del 12% en el grupo tratado con interferón estándar y ribavirina.

Un metaanálisis realizado por Khuroo⁸ que incluye los únicos 6 estudios aleatorizados y controlados incluye 424 pacientes (219 tratados con interferón pegilado y ribavirina y 205 con interferón estándar y ribavirina) con una duración del tratamiento de 1 año en todos ellos. La respuesta virológica sostenida obtenida con interferón pegilado más ribavirina era más elevada (55%) que con interferón estándar más ribavirina (33%) ($p > 0,008$). La dosis de ribavirina usada también tenía implicación ya que con dosis estándar de ribavirina (1.000-1.200 mg/d) la respuesta era de 72% frente a 45,8% cuando se usaba dosis baja (800 mg/d).

También analiza el tipo de interferón usado, señalando que en los tres ensayos que usan pegilado 2a la respuesta con pegilado es superior a la del grupo control con interferón estándar (62,2% frente a 25%). Sin embargo, en los que usaban pegilado 2b la respuesta no era superior a la del grupo control (42,9% frente a 36,5%). Al comparar la eficacia de pegilado 2a frente a pegilado 2b, la respuesta era significativamente más alta con el primero (62,2% frente a 42,9%), si bien no permite sacar conclusiones ya que en 2 de los 3 ensayos con pegilado 2a la ribavirina se ajustaba al peso y en los 3 de pegilado 2b la dosis de ribavirina era fija (800 mg), y además en dos de ellos la dosis de pegilado 2b era de 100 µg por semana. El estudio reciente ya mencionado de Hasan que utiliza 1,5 µg/kg y con dosis estándar de ribavirina obtiene una respuesta de 68%.

Un estudio actualmente en marcha en España ha incluido 198 pacientes genotipo 4 que son tratados con interferón pegilado 2a (180 µg/semana) más ribavirina (1.000-1.200

mg/día) durante 48 semanas. Resultados preliminares de los 65 pacientes que han llegado a la semana 72 han mostrado una respuesta sostenida de 65%⁹ (41/65).

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

La consideración de genotipo 4 como un genotipo fácil de curar llevaría aparejada la posibilidad de reducir la duración del tratamiento. Esto ha sido explorado en una publicación realizada por Diago que incluía 49 pacientes genotipo 4 de los estudios de Fried y Hadziyannis, y que habían sido tratados con diferente pautas de tiempo (24 o 48 semanas) y dosis de ribavirina (800 o 1.000-1.200 mg). Los pacientes tratados 48 semanas y dosis de ribavirina 1-1,2 g tenían una respuesta sostenida de 79%, en tanto se quedaba en 63% si la dosis de ribavirina era de 800 mg. Con un tiempo de tratamiento de 24 semanas y dosis plena de ribavirina la respuesta era de 67%, en tanto que ningún paciente tratado con ribavirina 800 mg durante 24 semanas respondió.

Un estudio muy reciente de Kamal¹⁰ se ha dirigido a estudiar la duración óptima del tratamiento en pacientes genotipo 4. Incluye a 287 pacientes que son tratados con pegilado alfa 2b 1,5 µg/kg y ribavirina 1.000-1.200 mg/día y los aleatoriza en 3 grupos, el primero de ellos lo trata durante 24 semanas, el segundo durante 36 y el tercero durante 48. Las respuestas virales sostenidas fueron de 29%, 66% y 69%, respectivamente. El análisis multivariante mostró que eran factores predictivos de respuesta la carga viral basal (< 2 millones de copias), la edad (< 40 años) y la duración del tratamiento (48 y 36 semanas frente a 24). También encuentra que los pacientes con respuesta virológica muestran una mayor eficacia antiviral y más rápida caída en la semana 4 que los no respondedores.

FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA

Resulta difícil establecer dado el pequeño número de pacientes incluidos en los estudios. Al Faled señaló como factores la carga viral y lo avanzado del estadio histológico. Sin embargo, Koshy no encontró ninguna variable pretratamiento con valor predictivo de respuesta. El estudio más reciente de Kamal dirigido a estudiar la duración óptima de tratamiento también trató de identificar factores predictivos de respuesta sostenida y así evaluó: edad, sexo, modo de transmisión, duración de la infección, duración de la terapia, histología y carga viral basal. Encontró que carga viral basal elevada y duración de tratamiento más corta (24 semanas) se asociaban a una peor respuesta al tratamiento. Una rápida respuesta a la terapia con un mayor descenso viral en las primeras 24 horas se asociaba con mayor respuesta. El análisis multivariante de los factores asociados con RVS fueron una carga viral inferior a 2 millones de copias, edad menor de 40 años y duración de la terapia.

En el estudio de Hasan⁶ la carga viral basal inferior a 2 millones de copias y el estadio de fibrosis fueron los factores basales predictivos de respuesta.

PREDICCIÓN A LA SEMANA 12

Los datos de los estudios de registro no permiten realizar este análisis por los pocos pacientes incluidos. Kamal¹⁰ en su estudio analiza la predicción a la semana 12, encontrando que el 31% de pacientes no habían tenido respuesta en dicho punto y de ellos no se curó ninguno, en tanto que del 69% que había respondido a la semana 12, con la pauta de 48 semanas la respuesta sostenida era de 100%. Con estos datos la respuesta a la semana 12 tendría una predicción de respuesta del 100% con la pauta de 48 semanas y la no respuesta a la semana 12 tendría un valor predictivo negativo del 100%.

COINFECCIÓN POR LOS VIH/VHC

Mención especial merecen los pacientes coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en los cuales la tasa de respuesta con todos los tratamientos se ha mostrado inferior a la de los pacientes mono infectados. Se ha manejado diversas causas para esta menor respuesta, como son la alteración inmunológica en los VIH, una fibrosis más avanzada, una mayor esteatosis y una resistencia a la insulina aumentada. Un análisis retrospectivo de Soriano encuentra una tasa de respuesta de 16% (7/42) en pacientes de genotipo 4 tratados con diversos regímenes, muy similar a la de los pacientes genotipo 1 (11% 22/197) y claramente inferior a la de los mono infectados¹¹. El estudio de Torriani, en el que se incluyeron 868 pacientes coinfectados VIH-VHC y que fueron tratados con las combinaciones de interferón estándar o pegilado 2a solo o con ribavirina (800 mg), incluye 60 pacientes genotipo 4, 24 que se trataron con interferón estándar más ribavirina, con una respuesta sostenida de 12%, 20 pacientes se trataron con pegilado 2a más ribavirina (respuesta sostenida 10%) y 16 con pegilado 2a más ribavirina con una tasa de 33,3%. Cifras similares a las que se obtienen en pacientes con genotipo 1, y que en conjunto son inferiores a las de los pacientes mono infectados, si bien la dosis de ribavirina fue de 800 mg¹².

CONCLUSIONES

- La proporción de pacientes con genotipo 4 ha aumentado en Europa respecto de la anterior década.
- Los pacientes con hepatitis crónica C genotipo 4 presentan una dinámica viral similar a la de pacientes genotipo 1 cuando son tratados con interferón.
- Las tasas de respuesta sostenida en pacientes genotipo 4 con interferón o interferón estándar más ribavirina eran bajas y similares a los pacientes genotipo 1.
- La pauta actual de tratamiento para pacientes con genotipo 4 debe ser interferón pegilado más ribavirina ajustada a peso durante 48 semanas, consiguiéndose una tasa de respuesta superior a la de los pacientes de genotipo 1 e inferior a la de los genotipos 2 y 3. (Evidencia categoría I B.)
- La no respuesta en semana 12 tiene un alto valor predictivo negativo. (Evidencia I B.)

– Haría falta más estudios aleatorizados en los pacientes de genotipo 4 para definir tasas de respuesta, duración óptima de tratamiento, factores predictivos de respuesta y predicción a la semana 12.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, et al. Peginterferon alfa 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347:975-82.
2. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rutsgei 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.
3. Castera L, Morice Y, Grando V, Bon C, Deny P, Roulot D. Le virus de l'hepatite C de génotype 4. Caracteristiques épidémiologiques et réponse aux traitements antiviraux. *Gastroent Clin Biol.* 2003;27: 596-604.
4. Abdo A, Lee S. Management of hepatitis C virus genotype 4. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19:1233-9.
5. Halfon P, Neumann AU, Bourliere M, Rieu A, Chadapaud S, Khirl H, et al. Slow viral dynamics of hepatitis C virus genotype 4. *J Viral Hepat.* 2003;10:351-3.
6. Hasan F, Asker H, Al-Khaldi J, Siddique I, Al-Ajmi M, Owaid S, et al. Peginterferon alfa 2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4. *Am J Gastroent.* 2004;99:1733-7.
7. Diago M, Hassanein T, Rodés J, Ackrill A, Sedarati F. Optimized virological response in hepatitis C virus genotype 4 with peginterferon alpha 2a and ribavirin. *Ann Intern Med.* 2004;140:72-3.
8. Khuroo M, Khuroo M, Dahab S. Meta-analysis: a randomized trial of peginterferon plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C genotype 4. *Aliment Pharmacol.* 2004; 20:931-8.
9. Diago M, Planas R, Solá R, Boadas J, Del Olmo JA, Crespo J, et al. Estudio piloto de eficacia y seguridad del tratamiento con interferón alfa 2a pegilado asociado a ribavirina en pacientes con hepatitis crónica C genotipo 4: resultados preliminares. *Gastroenterol Hepatol.* 2006;29(Supl 1):152.
10. Kamal SM, El Tawil AA, Nakano T, He Q, Rasenack J, Hakan SA, et al. Peginterferon alfa 2b and ribavirin therapy in chronic hepatitis C genotype 4: impact of treatment duration and viral kinetics on sustained virological response. *Gut.* 2005;54:858-66.
11. Soriano V, Núñez M, Sánchez Conde M, Barreiro P, García Samaniego J, Martín Carbonero L, et al. Response to interferon based therapies in HIV infected patients with chronic hepatitis C due to genotype 4. *Antivir Ther.* 2005;10:167-70.
12. Torriani FJ, Rodríguez Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, González García J, Lazzarin A, et al. Peginterferon alfa 2a plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV infected patients: a randomized controlled trial. *N Engl J Med.* 2004;351:438-50.