

## Factores pronóstico de respuesta al tratamiento de la hepatitis C

J.I. Esteban Mur

Servicio de Medicina Interna y Hepatología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

### INTRODUCCIÓN

Con el tratamiento actual de la hepatitis C –interferón alfa pegilado (PegIFN $\alpha$ ) asociado con ribavirina (RBV)– sólo se consigue una respuesta virológica sostenida (RVS) en aproximadamente el 55% de los pacientes seleccionados. La probabilidad de respuesta es muy variable, en función de los factores basales (tabla I) y dinámicos (respuesta virológica precoz), y oscila entre el 40% en genotipos 1/4 y el 80% en genotipos 2/3. Además de su coste, el tratamiento se asocia con efectos secundarios molestos y está contraindicado en muchos pacientes. Por ello, la predicción de la respuesta debería permitir, idealmente, la selección de los pacientes con posibilidad de respuesta y/o individualizar la pauta terapéutica en función de sus características. La escasa precisión de los factores basales que limitan su utilidad práctica se debe, en parte, a las características de los pacientes incluidos en los estudios de registro, al limitado número de variables investigadas, a los análisis basados en la intención de tratar y al insuficiente conocimiento sobre los mecanismos biológicos de resistencia al IFN.

### MECANISMOS DE ACCIÓN DEL IFN $\alpha$ Y LA RIBAVIRINA

El IFN $\alpha$  tiene propiedades antivirales, antiproliferativas e inmunomoduladoras<sup>1</sup>. Como antiviral, actúa indirectamente, a través de la vía de señalización Jak-STAT, induciendo la transcripción y la traducción de > 500 genes sensibles a su acción (ISG). Los productos de algunos ISG tienen actividad frente al virus de la hepatitis C (VHC), entre los que se incluyen la proteincinasa R (PKR), la 5' 3' oligo-adenilato sintetasa (OAS), la adenosina-deaminasa ARN-dependiente tipo 1 (ADAR-1), las

proteínas Mx y p56, etc., mientras que otros están implicados en el metabolismo lipídico, la degradación proteica y el control de la respuesta inflamatoria. Además, el IFN $\alpha$  promueve la maduración, la proliferación y la actividad de las células T, *natural killer* (NK) y dendríticas, y aumenta la expresión de antígenos de histocompatibilidad (HLA) de clases I y II, lo que favorece la respuesta celular innata y adaptativa.

Mediante determinaciones seriadas de carga viral y modelos matemáticos, la respuesta al IFN $\alpha$  sigue una cinética en 2 fases<sup>2</sup> (figura 1A). Con PegIFN, esta cinética se observa en una parte de los pacientes, mientras otros presentan respuestas multifásicas o no responden en absoluto<sup>2</sup>. En la figura 1B se resumen los patrones más frecuentes.

La RBV, análogo de la guanosina con escaso efecto antiviral sobre el VHC en dosis farmacológicas, potencia el efecto del IFN $\alpha$  en forma dependiente de la dosis, y reduce considerablemente la tasa de recidivas. En la figura 2 se resumen los mecanismos de acción de la RBV<sup>1</sup>. Además de un efecto antiviral directo, potenciado por el IFN, la RBV actúa aumentando y/o estabilizando los mediadores intracelulares de la acción del IFN. La importancia de la RBV se ve confirmada por estudios en los que la RBV (más que al IFN $\alpha$ ) era determinante para lograr una RVS en pacientes con genotipo 1, y por un estudio piloto en que se alcanzó la RVS en el 90% de los pacientes con genotipo 1 y una elevada carga viral, tratados con PegIFN y dosis muy elevadas de RBV.

### MECANISMOS DE RESISTENCIA AL IFN $\alpha$ Y RIBAVIRINA

Como se esquematiza en la figura 3 A, la infección por el VHC induce la producción de IFN $\beta$  a través del reconocimiento de estructuras secundarias en el ARN viral por determinados receptores, como RIG-I y TLR3. Ello da lugar, a través de adaptadores específicos (IPS-1 y TRIF, respectivamente), a la activación de cinasas (KBK-1 y IKK $\epsilon$ ) que fosforilizan el factor de transcripción IRF-3. El IRF-3 activado transloca al núcleo, recluta otros factores de transcripción, e induce la transcripción y la secre-

Correspondencia: Dr. J.I. Esteban Mur.  
Servicio de Medicina Interna y Hepatología.  
Hospital Universitari Vall d'Hebron.  
P.º Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.  
Correo electrónico: jiesteban@vhebron.net  
14301jem@comb.es

TABLA I. Factores basales predictivos de la respuesta al tratamiento con Interferón pegilado y ribavirina

	Comentario	Mecanismo propuesto
<i>Factores virales</i>		
<b>Genotipo</b>	Predictor más potente: 2/3 mucho mejor que 1/4	Distinta capacidad de inhibir la señalización intracelular del IFN
<b>Carga viral</b>	Menor CV basal, mejor respuesta. Punto de corte en $4 \times 10^5$ U/ml	< CV, similar integridad y respuesta innata y adaptativa
Diversidad de cuasiespecies	Aumenta con la duración de la infección	> variantes escape/bloqueo, respuesta innata/adaptativa
<b>Duración de la infección</b>	Infección aguda del 90% de la RVS independientemente de la CV y el genotipo	Resistencia al IFN adquirida tras la infección
Mutaciones NS5A	Mutaciones en NS5A > respuesta. Diferencia geográfica	< inhibición PKR, < producción IL-8
Mutaciones core	R70Q y/o L91M en C VPn > 90% para RVS en VHC 1b	¿> Inhibición señalización intracelular IFN?
<i>Factores del huésped</i>		
<b>Sexo</b>	Mejor en mujeres jóvenes	Papel de los estrógenos. Menor IMC
<b>Edad</b>	Mejor cuanto más joven. Punto de corte en aproximadamente 40 años	< duración infección, enfermedad < avanzada
<b>Estadio de fibrosis</b>	A menor fibrosis, mejor respuesta. Punto de corte: cirrosis	Múltiples factores virológicos y del huésped
Obesidad, IMC, esteatosis, resistencia a la insulina	Obesidad, esteatosis, síndrome metabólico, peor respuesta Resistencia a la insulina, predictor independiente de NR	El aumento de TNF $\alpha$ , SOCS-3 y el estrés oxidativo inhiben la señalización intracelular de IFN
<b>Origen étnico</b>	Afroamericanos/caribeños/hispanos, peor respuesta (< 50%)	¿Factores genéticos?
Alcoholismo, drogas	Disminuyen la elegibilidad el cumplimiento terapéutico	Efecto del alcohol sobre la respuesta no confirmado
<b>Coinfección por el VIH</b>	Peor respuesta, aunque en estudios con dosis fija RBV	< Cumplimiento, enfermedad > avanzada > comorbilidad
<i>Factores mixtos</i>		
ALT	Valores > elevados mejor respuesta, > 3 veces el LSN	¿Indicador de respuesta inmunitaria celular conservada?
GT $\gamma$	Valores bajos o normales, mejor respuesta	¿Marcador indirecto de la expresión de TNF $\alpha$ ?
Citocinas	Valores elevados de TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8, leptina, peor respuesta	IL-8 inhibe la expresión de ISG; TNF $\alpha$ induce SOCS-3
Chemocinas	Valores elevados de CXCL10, peor respuesta	Interfiere el reclutamiento de linfocitos Th1

En negrita, se indican los factores independientes en estudios multicéntricos. ALT: alanina-aminotransferasa; CV: carga viral; GT $\gamma$ : glutamyltranspeptidasa  $\gamma$ ; IMC: índice de masa corporal; IL: interleucina; ISG: genes sensibles a la acción del interferón; LSN: límite superior de la normalidad; RBV: ribavirina; RVS: respuesta virológica sostenida; TNF: factor de necrosis tumoral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VPn: valor predictivo negativo.

ción de IFN $\beta$ . El factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), activado por TRIF y por el propio ARN viral, aumenta el efecto de IRF-3 sobre el promotor de IFN $\beta$  e induce la expresión de chemocinas y citocinas proinflamatorias. El IFN $\beta$  secretado se une al receptor de IFN, activando la vía de señalización JAK-STAT, en la que las cinasas JAK-1 y TYK-2 asociadas al receptor, fosforilizan los factores de transducción de señal y activación de transcripción (STAT) 1 y 2. Éstos reclutan un tercer factor, el IRF-9, formando un complejo denominado ISGF-3, que actúa sobre elementos de respuesta al estímulo del IFN (ISRE) promotores de la expresión de ISG. Uno de éstos, el IRF-7, se asocia con IRF-3, e induce la producción de varios subtipos de IFN $\alpha$ , que aumentan y diversifican la producción de ISG. La secreción de IFN $\alpha$ / $\beta$  actúa, además, sobre los hepatocitos cercanos, induciendo un estado antiviral que limita la diseminación de la infección. Los estudios de activación génica realizados en tejido hepático han demostrado que el VHC es capaz de inducir y controlar la respuesta de defensa intracelular, interfiriendo la respuesta al IFN endógeno o terapéutico en múltiples aspectos<sup>3</sup>: producción de IFN $\beta$ , vía de señalización del IFN $\alpha$ / $\beta$  y acción de distintos ISG (fig. 3). Así, la proteasa NS3/4A es capaz de cortar las 2 proteínas adaptadoras (IPS-1 y TRIF), bloqueando la activación de IRF-3 y

NF $\kappa$ B. La proteína core induce la asociación de STAT-1 y su inhibidor fisiológico, el PIAS-1, y activa el SOCS-3 (inhibidor fisiológico de la activación de STAT 1 y 2). El NS5A, por su parte, es un potente inductor de interleucina (IL) 8, citocina que disminuye la expresión de ISG e interfiere la acción de 2'5' OAS y PKR (al igual que E2). Otras proteínas no estructurales pueden suprimir la expresión de p56<sup>3</sup>.

## FACTORES PREDICTORES DE LA RESPUESTA AL IFNA Y RIBAVIRINA

### Factores basales

#### *Factores virológicos*

**Genotipo viral.** El genotipo viral es la variable predictiva de respuesta más potente<sup>4,6</sup>. El VHC genotipo 1 (causante del 60-85% de las infecciones en Occidente) es el más resistente al tratamiento. Los genotipos 2 y 3 son los más sensibles, con tasas de RVS cercanas al 80% con pautas de tratamiento más cortas. El genotipo 4 es relativamente resistente, con tasas de RVS similares a las del genotipo 1 (cerca del 40%), aunque no en todos los estudios<sup>7</sup>, mien-

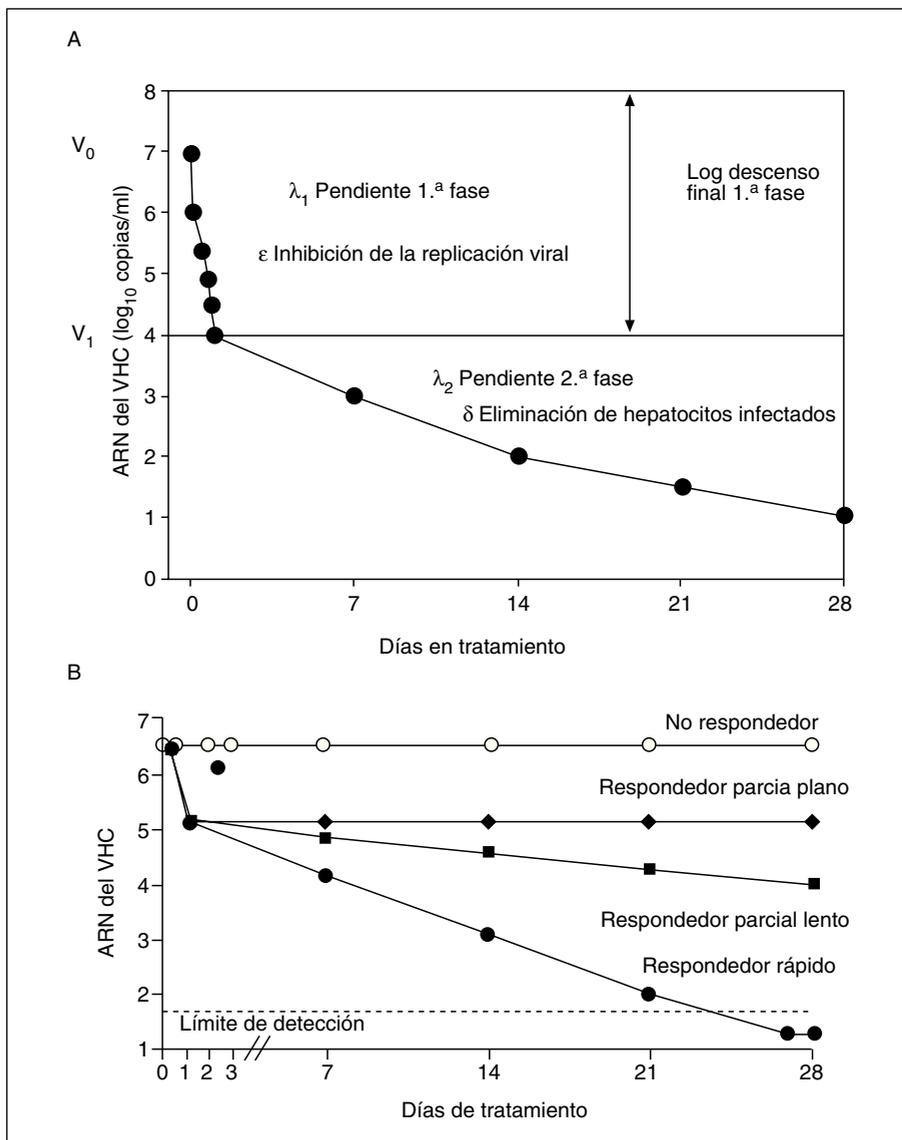


Fig. 1. A) Con IFN $\alpha$  diario a dosis elevadas, el patrón tiene una primera fase de descenso rápido (24-48 h) atribuida a la supresión de la replicación viral ( $\epsilon$ ) y cuya pendiente ( $\lambda_1$ ) varía entre 0 (ausencia de supresión) y 1 (100% de supresión), y una segunda más lenta y prolongada ( $\delta$ ) atribuida a la tasa de eliminación/curación de hepatocitos infectados y cuya pendiente ( $\lambda_2$ ) es variable. B) Patrones de cinética viral más frecuentemente observados en pacientes tratados con interferón alfa pegilado y ribavirina. VHC: virus de la hepatitis C.

tras que los genotipos 5 y 6 parecen tener sensibilidades intermedias. El grado de homología entre un segmento de la proteína E2 y la zona del factor celular eif2 fosforilizada por la PKR parece ser uno de los motivos de la mayor resistencia de los genotipos 1 y 4.

**Carga viral.** Después del genotipo, la carga viral basal es la variable con mayor poder predictivo, especialmente en los pacientes con genotipo 1<sup>5,6</sup>. Una carga viral más elevada se asocia con una peor respuesta, aunque la relación no es lineal. El punto de corte que mejor discrimina una carga viral elevada y baja (probabilidad de respuesta del 30 y el 65%, respectivamente) en pacientes con genotipo 1 equivale a aproximadamente a 400.000 U/ml<sup>8</sup>.

**Cuasiespecies virales y duración de la infección.** Debido a su elevada tasa de replicación y escasa fidelidad de copia de su ARN polimerasa, cualquier paciente infecta-

do por el VHC es portador de una población heterogénea de variantes genómicas a la que se denomina cuasiespecies. La diversidad y la complejidad de ésta aumentan con el tiempo y la presión ejercida por la respuesta inmunitaria del huésped. Una mayor complejidad de las cuasiespecies se asocia con una peor respuesta terapéutica, aunque los estudios están limitados por la región genómica estudiada (generalmente la proteína E2) y la técnica empleada para estimar la complejidad. Donde mejor se aprecia el valor pronóstico de la diversidad viral es en los extremos de duración de la infección (aguda frente a larga duración con hepatopatía avanzada). El hecho de que la tasa de RVS tras 6 meses de tratamiento con PegIFN sea aproximadamente del 90% en pacientes con infección aguda, independientemente de la carga viral y el genotipo<sup>9</sup>, se debe a la homogeneidad de las cuasiespecies que limitan el número de variantes capaces de interferir la respuesta al IFN y/o esquivar la respuesta inmune adapta-

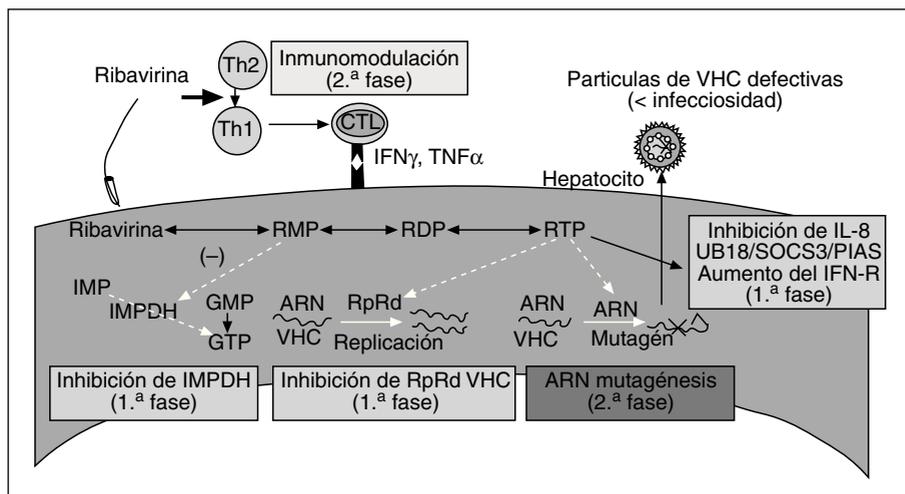


Fig. 2. Dentro de la célula, la ribavirina (RBV) es fosforilada sucesivamente hasta RTP. La RMP inhibe la inosín monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), disminuye el pool intracelular de GTP, y aumenta la incorporación de RTP a la cadena de ARN viral y la mutagénesis, con una reducción de la capacidad replicativa e infecciosidad de la progenie viral. Además, la RBV parece aumentar la respuesta Th1 e inhibir la respuesta Th2. Por último, la RBV es capaz de aumentar la expresión del receptor de interferón (IFN)  $\alpha/\beta$ , de ISG y la unión de STAT1 al ADN y disminuir la expresión de inhibidores fisiológicos de la acción del IFN, incluidos SOCS3 e IL-8.

tiva. En el otro extremo, la complejidad de las cuasiespecies en pacientes con fibrosis avanzada se ha demostrado como una variable predictiva independiente de la respuesta<sup>10</sup>. La ausencia de factores de riesgo y la dificultad de estimar la duración de la infección limitan el valor pronóstico de la duración de la infección en la mayoría de los casos.

**Mutaciones en las regiones genómicas del VHC.** Mutaciones en las regiones que codifican NS5A y core, se han asociado con la respuesta antiviral. En la primera, se describió inicialmente una zona (ISDR) en la que la acumulación de mutaciones con respecto a la secuencia prototipo de genotipo 1 se asociaba con una mejor respuesta y, posteriormente, se amplió a toda la zona que interacciona con la PKR (PKRBD) y al extremo carboxiterminal V3. Aunque hay notables diferencias geográficas en el valor pronóstico de esta variable, y además ésta se asocia con una menor carga viral, es probable que las variaciones en la secuencia de NS5A, proteína que interfiere a distintos niveles con el efecto del IFN, influyan en la respuesta al tratamiento en los pacientes infectados por el VHC-1<sup>11</sup>.

Más recientemente, dos cambios de aminoácido, con respecto a la secuencia prototipo, en la proteína del core (posiciones 70 y 91) se han asociado de forma independiente con peores tasas de RVS en pacientes japoneses infectados con genotipo 1b<sup>12</sup>.

*Factores del huésped*

**Edad y sexo.** En general, cuanto más joven es el paciente, mayor es la posibilidad de respuesta. La correlación no es lineal, cuando hay otros cofactores, pero una edad < 40 años se ha identificado como factor pronóstico independiente de RVS. Las mujeres tienden a responder mejor que los varones, especialmente las más jóvenes, lo que indica un posible papel de los estrógenos en la mejor respuesta<sup>4,5</sup>. Otros factores, como un menor índice de masa corporal (IMC), podrían desempeñar un papel. De hecho,

el sexo no se ha confirmado como factor pronóstico independiente en varios ensayos de registro sobre PegIFN- $\alpha$  + RBV<sup>5</sup>.

**Estadio de fibrosis.** Los pacientes con puentes de fibrosis o cirrosis responden peor al tratamiento con IFN, tanto convencional como pegilado, con o sin RBV. En estudios con IFN $\alpha$  + RBV o PegIFN $\alpha$  en monoterapia, la presencia de cirrosis se asoció de forma independiente con una peor respuesta<sup>4,5</sup>. En 3 estudios de registro con PegIFN $\alpha$  + RBV, la presencia de puentes de fibrosis/cirrosis sólo se asoció con una menor tasa de RVS en uno, aunque el bajo porcentaje de pacientes cirróticos en dichos estudios impide evaluar el valor pronóstico de esta variable<sup>5</sup>. En el estudio HALT-C, en cambio, la presencia de cirrosis fue el factor pronóstico de no respuesta más potente, y en estudios recientes realizados en pacientes con genotipo 3, tratados con IFN $\alpha$  o PegIFN + RBV, la presencia de cirrosis se asoció con una menor tasa de respuesta virológica a las 4 semanas, así como una menor RVS.

**Factores metabólicos.** Numerosos estudios han demostrado que la obesidad, el IMC, la presencia de esteatosis hepática o esteatohepatitis, y la resistencia a la insulina (RI) se asocian con una peor respuesta al tratamiento. El peso corporal carece de valor pronóstico cuando la RBV se administra en función de éste. No ocurre lo mismo con la obesidad central, el IMC, la esteatosis y la RI, variables a menudo coincidentes, asociadas o no a esteatohepatitis (NASH). El mecanismo de resistencia terapéutica no está claro<sup>13</sup>. En algunos pacientes la obesidad conllevaría un desequilibrio en la producción de adipocitocinas (aumento del factor de necrosis tumoral alfa [TNF $\alpha$ ] e IL-6, leptina y disminución de adiponectina) que inhibiría la acción del IFN, interfiriendo la señalización intracelular Jak-STAT. En otros pacientes, incluidos los no obesos, la propia infección por el VHC, especialmente el genotipo 1, induce una RI (por sobreexpresión del TNF $\alpha$  y SOCS 3, que disminuyen la fosforilación del receptor e interfieren sobre las vías de señalización

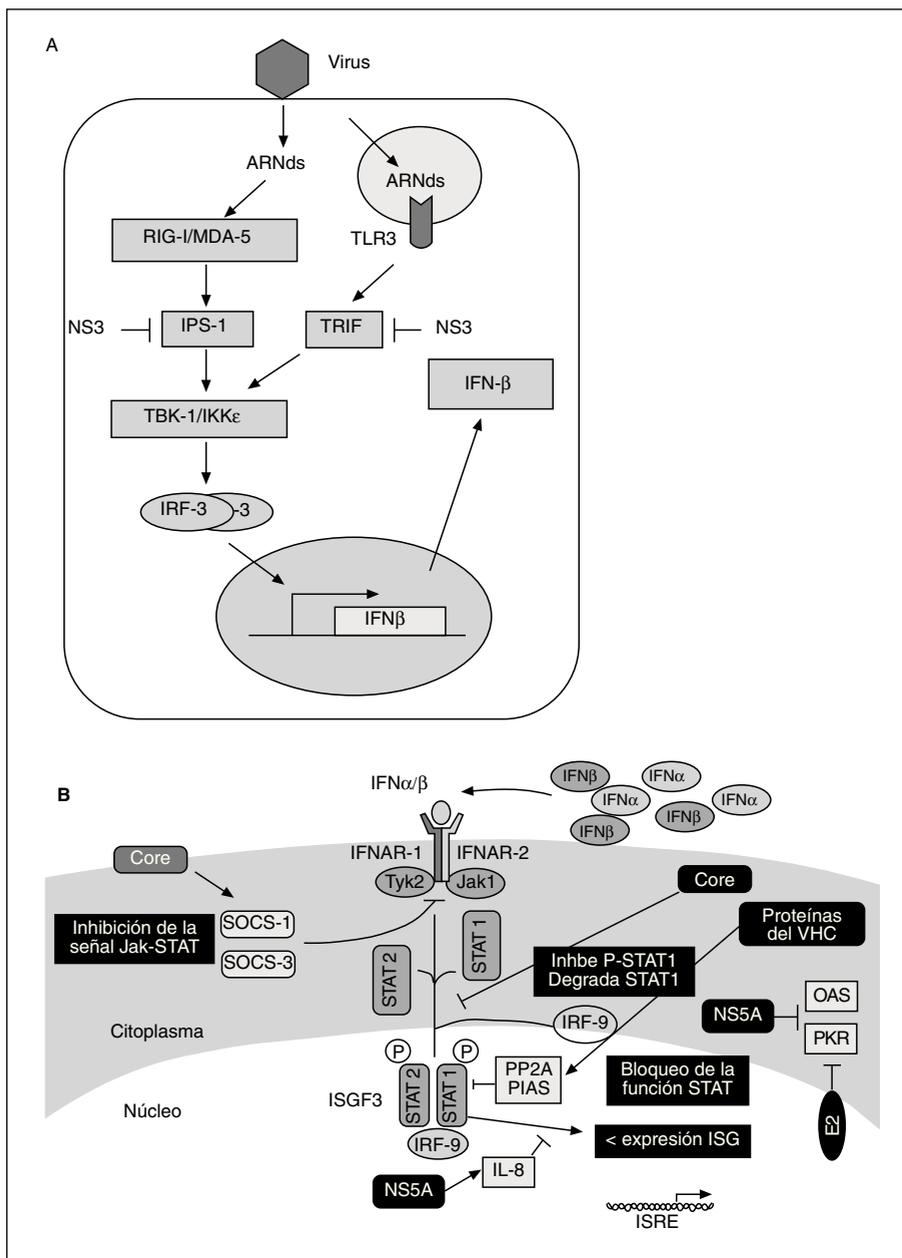


Figura 3. A) Inhibición de la inducción de interferón (IFN) β endógeno por la serinproteasa NS3/4.<sup>a</sup> del VHC que corta los adaptadores IPS-1 y TRIF, inhibiendo la fosforilación y la activación del factor IRF-3. B) Bloqueo de la transducción intracelular del IFNα/β endógeno y exógeno y de la función de ISG antivirales por estructurales y no estructurales del VHC. La proteína core induce la activación de los inhibidores fisiológicos y la activación de STAT 1 y 2 (SOCS-1/3), e inhibe y degrada los STAT activados. Diversas proteínas del VHC inducen inhibidores fisiológicos de STAT activados (proteína-fofosfatasa 2A [PP2A] y proteína inhibidora de STAT activado [PIAS]). NS5A, además, induce la expresión de IL-8 que inhibe a ISGF-3. NS5A y E2 interfieren la acción antiviral de los ISG PKR y OAS.

comunes), lo que causaría a su vez esteatosis, estrés oxidativo y disminución de la respuesta al IFN exógeno<sup>14</sup>. Diversos estudios han identificado la RI, estimada mediante el índice HOMA-IR (insulinemia basal [μU/ml] × glucemia basal [mg/dl/18]/22,5), como factor predictivo independiente de respuesta al tratamiento con PegIFN + RBV<sup>15</sup>.

**Origen étnico.** Los pacientes afroamericanos y caribeños tienen tasas de respuesta casi un 50% inferior a la de pacientes de origen caucásico<sup>4,5</sup>. Aunque en los primeros, la comorbilidad (alcoholismo, obesidad, síndrome metabólico, RI) es más frecuente y el cumplimiento terapéutico menor, en diversos estudios (Virahep-C, WIN-R,

VA-HCV-001, etc.) el origen étnico afroamericano fue un factor pronóstico independiente de peor respuesta en pacientes con genotipo 1<sup>16</sup>. Los mecanismos se desconocen, pero algunos estudios de expresión génica tras la exposición al IFN han objetivado diferencias en la inducción de ISG en estos pacientes, que sugieren la posibilidad de factores genéticos involucrados en una mayor resistencia al IFN<sup>17</sup>.

**Factores ambientales.** El consumo excesivo de alcohol se ha considerado una contraindicación al tratamiento de la hepatitis C crónica, por lo que los pacientes con antecedentes de este tipo han sido excluidos de los estudios multicéntricos<sup>4,5</sup>. En un estudio reciente, el consumo de

alcohol se asoció con un menor cumplimiento terapéutico y una mayor frecuencia de abandonos, pero una vez controlada esta variable, no se observó que el consumo moderado disminuyera la RVS<sup>18</sup>. Respecto al consumo de cannabis, hay controversias sobre su posible efecto en la respuesta. En algunos estudios, su empleo mejora el cumplimiento terapéutico, y con ello la respuesta, mientras que en otros, el consumo diario disminuye la tasa de RVS.

**Coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana.** Las tasas de RVS en pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) han sido, en estudios recientes, un 30-50% inferiores a las de los pacientes mono infectados<sup>19</sup>. Las razones de la peor respuesta son múltiples: empleo de dosis fijas de RBV; mayor proporción de pacientes con fibrosis avanzada/cirrosis; mayor frecuencia de efectos secundarios, a veces fatales (con frecuentes reducciones de dosis y abandonos terapéuticos). Estos factores podrían explicar la peor respuesta. De hecho, los pacientes con una infección por el VIH controlada, que no reciben determinados análogos nucleósidos y cumplen el tratamiento con PegIFN y RBV ajustada al peso, no parecen tener una peor respuesta, excepto los pacientes con cirrosis y/o lipodistrofia y RI.

**Factores mixtos.** Diversos marcadores bioquímicos se han correlacionado con la respuesta al IFN. Unos valores más elevados (3 veces el límite superior de la normalidad [LSN]) de alanina-aminotransferasa (ALT) tienden a asociarse con una mayor probabilidad de RVS y, en algunos estudios, esta variable ha sido un predictor independiente de RVS<sup>6</sup>. Por el contrario, un valor elevado de  $\gamma$ GT se asocia con una peor respuesta<sup>6</sup>. En general, cuanto más elevada peor es la respuesta, aunque el punto de corte es variable según los estudios (desde valores inferiores al LSN hasta cifras 1,5 veces por encima de él). La glutamyltranspeptidasa  $\gamma$  (GT $\gamma$ ) puede ser un indicador indirecto de otros factores asociados con una peor respuesta (alcohol, esteatosis, etc.) o un marcador indirecto de la expresión de TNF $\alpha$  intrahepático.

Unos valores elevados de citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF $\alpha$ ) se han detectado en el hígado y el suero de pacientes con hepatitis C crónica, y se han relacionado con una mayor resistencia al tratamiento, aunque no hay estudios amplios que evalúen su valor pronóstico independiente o establezcan puntos de corte para su empleo en la práctica clínica.

Diversas chemocinas, necesarias para el reclutamiento intrahepático de linfocitos, están sobreexpresadas en el hígado, los linfocitos y el suero de los pacientes con hepatitis C crónica. De todas ellas, la CXCL-10 (proteína 10 inducible por el IFN $\gamma$  o IP-10), expresada en los hepatocitos y en las células endoteliales, linfoides y monocitoides, que se une al receptor CXCR3 en los linfocitos T activados, es la que se ha relacionado de forma más clara con la respuesta al tratamiento. En pacientes infectados por el VHC-1, unos valores basales de IP-10 de 600 pg/ml son potentes predictores de no respuesta<sup>20</sup>. El motivo de esta asociación es in-

cierto, aunque su exceso podría antagonizar el efecto de otras chemocinas (RANTES) y/o inhibir el reclutamiento intrahepático de linfocitos Th-1.

### Factores dinámicos. Cinética de la respuesta

A diferencia de los factores pronóstico basales, el descenso de la carga viral durante las primeras semanas de tratamiento es un predictor mucho más potente de RVS, ya que forma parte de la propia respuesta, que excluye a las variables basales de los modelos de análisis multivariantes<sup>2,4-6</sup>.

En general, cuanto más rápida es la pendiente de la segunda fase (figura 1A), y, por tanto, menos se tarda en negativizar el ARN circulante (< 50 U/ml), mayor es la probabilidad de RVS. Asimismo, cuanto más tiempo permanece el virus indetectable durante el tratamiento, mayor probabilidad de RVS; se estima que el intervalo mínimo de supresión es de 24-36 semanas, según el genotipo. Así, los pacientes no respondedores o respondedores parciales planos (figura 1B) prácticamente nunca alcanzan una RVS, mientras que los pacientes con una respuesta viral rápida (RVR), que negativizan el ARN sérico durante las primeras 4 semanas, tienen una elevada probabilidad de RVS.

#### *Predicción temprana de no respuesta*

Tanto con IFN $\alpha$  como con PegIFN $\alpha$  y RBV, los pacientes que no logran reducir su ARN viral sérico en 2 logaritmos (cerca de un 99% de reducción) con respecto al valor basal (denominada respuesta viral temprana [EVR]) no tienen prácticamente ninguna posibilidad de RVS (valor predictivo negativo [VPN] del 96-100%)<sup>4-6</sup>. Por ello, la mayoría de conferencias de consenso recomienda suspender el tratamiento en los pacientes que no alcanzan una EVR. Esta regla (útil para genotipos 1/4, ya que la mayoría de 2/3 alcanzan la EVR) requiere el empleo de una única técnica cuantitativa con amplio rango dinámico.

#### *Predicción precoz de respuesta virológica sostenida*

El valor predictivo positivo (VPP) de la EVR es escaso (alrededor de un 35-50%). En cambio, cada vez hay más evidencia de que la RVS puede predecirse, en función de la cinética viral, de forma precoz a las 4 semanas. El concepto de RVR requiere el descenso del ARN sérico por debajo de 50 U/ml a las 4 semanas. El VPN es demasiado bajo para suspender el tratamiento, pero el VPP es elevado y se ha empleado para ajustar la duración del tratamiento. Estudios recientes han sugerido que en los pacientes con genotipos 2/3, la presencia de RVR permite acortar la duración del tratamiento a 12-16 semanas, sin menoscabo de la RVS, al menos en pacientes con una carga viral basal baja y en ausencia de cirrosis. Sin embargo, en un estudio reciente realizado en 1.469 pacientes con genotipo 2/3 tratados con PegIFN $\alpha$ -2a + RBV (800 mg) durante 16 o 24 semanas, la RVS fue significativamente superior en el grupo de 24 se-

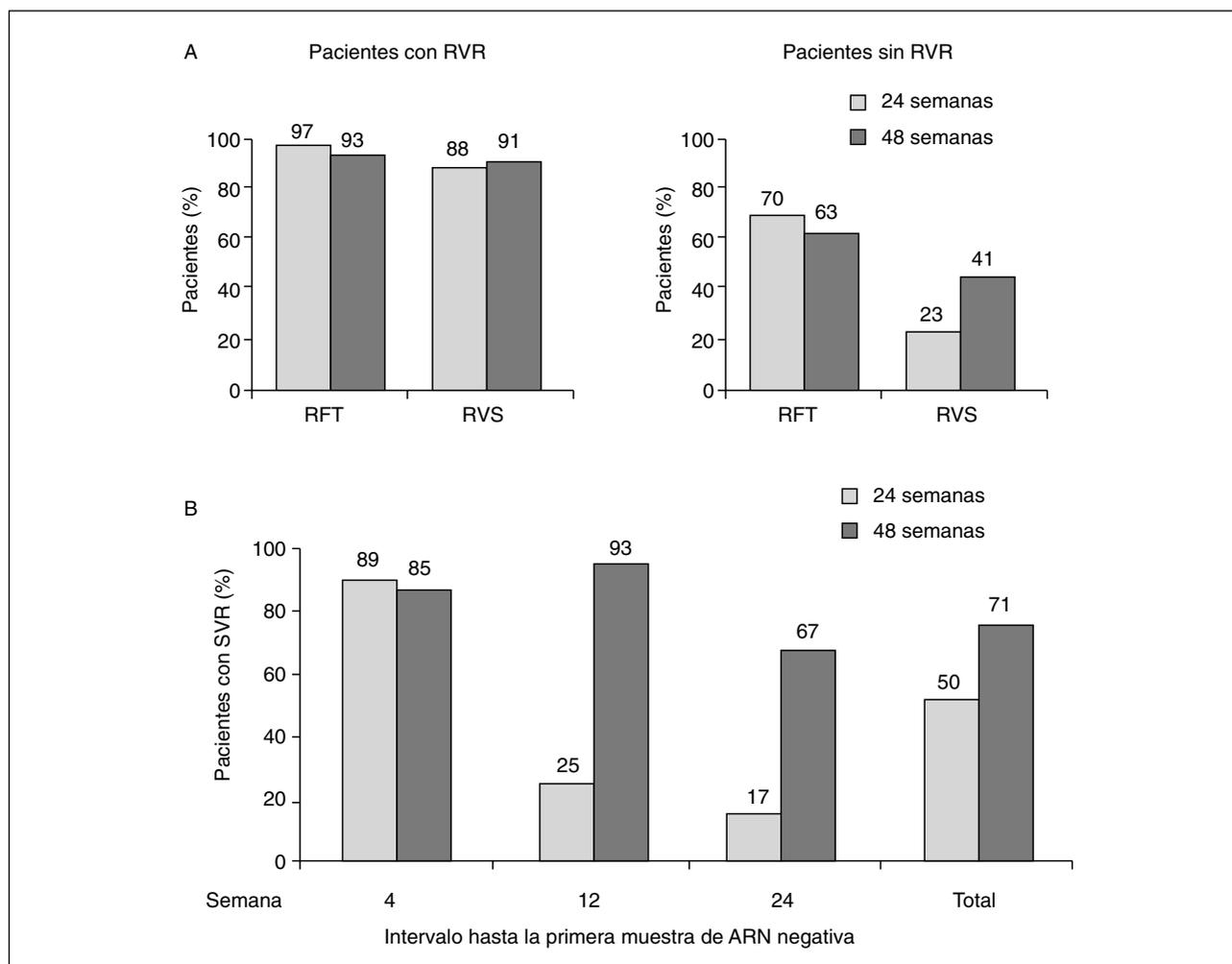


Fig. 4. A) Análisis retrospectivo de la respuesta a fin de tratamiento (RFT) y respuesta virológica sostenida (RVS) en 740 pacientes tratados con interferón alfa pegilado (PegIFN $\alpha$ - $\alpha$ 2a + y ribavirina (RBV) ajustada al peso durante 24 o 48 semanas, en función de la presencia o no de respuesta viral rápida<sup>23</sup>. B) Tasas de RVS en pacientes con genotipo 1 con carga viral basal < 600.000 U/ml, tratados durante 24 o 48 semanas, en función de la semana en la que el ARN viral resultó indetectable (< 50 U/ml). Los pacientes tratados durante 24 semanas recibieron PegIFN $\alpha$ 2b + RBV ajustada al peso (800-1.400 mg/día), mientras que los controles históricos tratados durante 48 semanas recibieron PegIFN $\alpha$ 2b y dosis fija de RBV (800 mg/día)<sup>22</sup>.

manas (el 76 frente al 65%), independientemente de la presencia de RVR<sup>21</sup>. De forma significativa, la tasa de RVS en los pacientes que no presentaron RVR fue muy baja (el 27 y el 49%, tras 16 y 24 semanas, respectivamente). Ello confirma que los pacientes con genotipo 2/3 constituyen un grupo heterogéneo: los que alcanzan RVR consiguen una RVS en el 90% de casos tras 24 semanas, mientras que el resto podría requerir dosis más elevadas de RBV y/o tratamiento más prolongado. Es probable que la carga viral basal, el estadio de fibrosis y otros factores basales sean útiles para individualizar el tratamiento en estos pacientes.

La RVR también ha demostrado ser el predictor más potente de RVS en pacientes con genotipos 1/4. Los datos de estudios prospectivos y los análisis retrospectivos de estudios multicéntricos, que incluyeron pacientes con genotipos 1 tratados con PegIFN + RBV durante 24 semanas, revelaron tasas de RVS cercanas al 90% en pacientes con baja carga viral basal y RVR<sup>22,23</sup> (fig. 4).

La cinética viral también se ha empleado para prolongar la duración del tratamiento en pacientes con genotipo 1 y una respuesta lenta. En el estudio TeraVIC-4<sup>24</sup>, en que se aleatorizaron pacientes con genotipo 1 y una respuesta lenta (descenso de 2 log pero ARN detectable a las 12 semanas) al cabo de 48 o 72 semanas de tratamiento (PegIFN $\alpha$ -2a + RBV 800 mg), se demostró una mayor RVS en los pacientes tratados durante 72 semanas (el 45 frente al 32%), a expensas de una disminución en la tasa de recidiva. Se han obtenido resultados similares con dosis de RBV ajustadas al peso, en pacientes con factores pronóstico de mala respuesta.

#### Uso práctico de los factores pronóstico

Los factores basales carecen del necesario valor pronóstico para excluir la posibilidad de tratamiento en pacientes

individuales sin contraindicaciones. La asociación de 2 de ellos ha dado lugar a ciertas designaciones, como «paciente difícil de tratar», e impulsado modificaciones de las pautas de tratamiento con el fin de optimizar la respuesta. La cinética viral precoz continúa siendo el mejor factor pronóstico de la respuesta final. Se han propuesto modelos basados en factores basales sencillos y no invasivos que, combinados con la respuesta precoz (4 semanas), han demostrado una buena capacidad predictiva, aunque no han sido suficientemente evaluados en estudios prospectivos amplios<sup>25</sup>. Faltan estudios que incluyan todo el espectro de potenciales variables demográficas, clínicas y analíticas basales en combinación con la respuesta precoz, en grupos amplios de pacientes con genotipos concretos. En todo caso, los factores identificados han dado lugar a estudios, completados o en progreso, diseñados para mejorar la respuesta en pacientes «difíciles de tratar». Para más información sobre ensayos en curso, se puede consultar la siguiente página web: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/action/GetStudy>.

#### TENDENCIAS FUTURAS: GENÓMICA Y PROTEÓMICA

Diversos trabajos han estudiado, mediante microchips de ADNc y confirmado por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, la expresión génica basal e inducida por el IFN, solo o en combinación con RBV, en células mononucleares de sangre periférica y/o en tejido hepático, a fin de identificar pequeños grupos de genes característicos del efecto terapéutico del IFN y elucidar mecanismos de resistencia, así como potenciales dianas para el desarrollo de nuevos fármacos que potencien el efecto del IFN<sup>16,26-28</sup>. Los resultados de diversos estudios han puesto de manifiesto, de forma coincidente, diversos aspectos: *a)* la infección crónica se asocia sistemáticamente con un aumento en la expresión de diversos ISG; *b)* el valor basal de expresión de ISG es sustancialmente mayor en pacientes no respondedores; *c)* la administración de IFN aumenta la expresión de > 500 ISG, implicados en inmunomodulación, regulación metabólica, apoptosis, etc., y el aumento es mayor en respondedores que en no respondedores; *d)* la RBV incrementa la expresión de ISG inducidos por el IFN, aumenta la expresión del receptor de IFN y disminuye la expresión de genes relacionados con la inhibición de la señalización del IFN, de la apoptosis y la activación de células estrelladas, y *e)* es posible predecir la respuesta en la mayoría de casos por la expresión de un número relativamente limitado de genes (8-80, según diferentes estudios).

Muchos de estos estudios están limitados por el escaso número de genes analizados, por el empleo de CMSP en lugar de tejido hepático, por el escaso número de pacientes evaluados y por el diseño metodológico. Representan, con todo, un avance en la identificación de los mecanismos de respuesta y resistencia al tratamiento antiviral. Valga como ejemplo que el aumento en la expresión de la proteasa USP18, que inactiva ISG15, en pacientes no respondedores, representa un mecanismo nuevo de con-

trol intracelular del efecto del IFN, cuya relevancia se ha confirmado *in vitro* y comprobado la restauración de la sensibilidad al IFN en células hepáticas infectadas por el VHC mediante silenciamiento con ARN de interferencia<sup>29</sup>.

Por último, se han empleado las técnicas de espectrometría de masas SELDI-TOF en microchips para evaluar la proteómica global en suero en pacientes antes y después del tratamiento antiviral<sup>30</sup>. Aunque la técnica no permite identificar la naturaleza de las proteínas, se han observado diferencias en los perfiles proteicos basales entre pacientes con o sin RVS, y propuesto un algoritmo basado en la combinación de 2 picos proteicos, estadio de fibrosis y genotipo, capaz de predecir la respuesta en el 89% de los pacientes. Aunque los resultados requieren una validación externa, es posible que estas técnicas permitan identificar nuevos marcadores biológicos que aumenten el arsenal de predictores basales.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanisms of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature*. 2005;436:967-72.
2. Herrmann E, Zeuzem S. The kinetics of hepatitis C virus. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18:339-42.
3. Gale M, Foy EM. Evasion of intracellular host defence by hepatitis C virus. *Nature*. 2005;436:939-45.
4. Ferenci P. Predictors of response to therapy for chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis*. 2004;24 Suppl 2:25-31.
5. Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association Technical Review on Management of Hepatitis C. *Gastroenterology*. 2006;130:231-64.
6. Berg T, Sarrazin C, Herrmann E, et al. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology*. 2003;37:600-9.
7. Kamal SM, El Tawil AA, Nakano T, et al. Peginterferon alpha-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.
8. Berg T, von Wagner M, Hinrichsen H, et al. Definition of a pre-treatment viral load cut-off for an optimized prediction of treatment outcome in patients with genotype 1 infection receiving either 48 or 72 weeks of peginterferon-a2a plus ribavirin [abstract 350]. *Hepatology*. 2006;44 Suppl 1:321A.
9. Wiegand J, Buggisch P, Boecher W, et al. Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: the HEP-NET acute-HCV-II study. *Hepatology*. 2006;43:250-6.
10. Salmeron J, De Rueda PM, Ruiz-Extremera A, et al. Quasispecies as predictive response factors for antiviral treatment in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci*. 2006;51:960-7.
11. Puig-Basagoiti F, Forns X, Furci I, et al. Dynamics of hepatitis C virus NS5A quasispecies during interferon and ribavirin therapy in responder and non-responder patients with genotype 1b chronic hepatitis C. *J Gen Virol*. 2005;86:1067-75.
12. Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, et al. Predictive factors of early and sustained responses to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus of genotype: amino acid substitutions in the core region and low-density lipoprotein cholesterol levels. *J Hepatol*. 2006. Disponible en: [jhep.2006.09.019](http://jhep.2006.09.019)
13. Charlton MR, Pockros PJ, Harrison SA. Impact of obesity on treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2006;43:1177-86.
14. Walsh MJ, Jonsson JR, Richardson MM, et al. Non-response to antiviral therapy is associated with obesity and increased hepatic expression of suppressor of cytokine signalling 3 (SOCS-3) in patients with chronic hepatitis C, viral genotype 1. *Gut*. 2006;55:529-35.

15. Romero-Gomez M, Vilorio M, Andrade RJ, et al. Insulin resistance impairs sustained response to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology*. 2005;128:636-41.
16. Conjeevaram HS, Fried MW, Jeffers LJ, et al. Peginterferon and ribavirin treatment in African American and Caucasian American patients with hepatitis C genotype 1. *Gastroenterology*. 2006;131:470-7.
17. He XS, Ji X, Hale MB, et al. Global transcriptional response to interferon is a determinant of HCV treatment outcome and is modified by race. *Hepatology*. 2006;44:352-9.
18. Anand BS, Currie S, Dieperink E, et al. Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: results of a national multicenter study. *Gastroenterology*. 2006;130:1607-16.
19. Brau N. Treatment of chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected patients in the era of pegylated interferon and ribavirin. *Semin Liver Dis*. 2005;25:33-51.
20. Diago M, Castellano G, García Samaniego J, et al. Association of pretreatment serum interferon  $\gamma$  inducible protein 10 levels with sustained virological response to peginterferon plus ribavirin therapy in genotype 1 infected patients with chronic hepatitis C. *Gut*. 2006;55:374-9.
21. Shiffman M, Pappas S, Bacon B, et al. Utility of virological response at weeks 4 and 12 in the prediction of SVR rates in genotype 2/3 patients treated with peginterferon a-2a (40 kD) plus ribavirin: findings from ACCELERATE [abstract 340]. *Hepatology*. 2006;44 Suppl 1: 316A.
22. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pre-treatment viremia. *J Hepatol*. 2006;44:97-103.
23. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology*. 2006;43:954-60.
24. Sánchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, et al. Peginterferon-alpha-2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology*. 2006;131:451-60.
25. Martínez-Bauer E, Crespo J, Romero-Gómez M, et al. Development and validation of two models for early prediction of response to therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2006;43:72-80.
26. Berzsényi MD, Roberts SK, Beard MR. Genomics of hepatitis B and C infections: diagnostic and therapeutic applications of microarray profiling. *Antivir Ther*. 2006;11:541-52.
27. Chen L, Borozan I, Feld J, et al. Hepatic gene expression discriminates responders and nonresponders in treatment of chronic hepatitis C viral infection. *Gastroenterology*. 2005;128:1437-44.
28. Feld JJ, Nanda S, Susan P, et al. Hepatic gene expression profiles during treatment with peginterferon and ribavirin: identifying important molecular pathways for treatment response [abstract 336]. *Hepatology*. 2006;44 Suppl 1:315A.
29. Randall G, Chen L, Panis M, et al. Silencing of USP18 potentiates the antiviral activity of interferon against hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*. 2006;131:1584-91.
30. Paradis V, Asselah T, Dargere D, et al. Serum proteome to predict virologic response in patients with hepatitis C treated by pegylated interferon plus ribavirin. *Gastroenterology*. 2006;130:2189-97.