

Tratamiento con interferón pegilado y ribavirina de pacientes con cirrosis por el virus de la hepatitis C

MARÍA TRAPERO Y RICARDO MORENO

Unidad de Hepatología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España.

Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343:1673-80.

Manns MP, McHutchinson J, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa2b plus ribavirin compared with interferon alfa2b 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, Marino G, Goncalves FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.

Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Peginterferon-alpha2a (40 kDa) for chronic hepatitis C. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:541-51.

Puntos clave

- El tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C en pacientes con cirrosis es todavía controvertido y no se recomienda fuera de ensayos clínicos.
- Se deberá tratar solamente a los pacientes con una cirrosis compensada.
- El tratamiento combinado con peginterferón alfa-2a (180 µg) y alfa-2b (1,5 µg/kg) más ribavirina (1.000/1.200 mg/día) consigue unas tasas de respuesta virológica sostenida de entre el 30 y el 52% de los pacientes con cirrosis.
- Los pacientes con cirrosis con infección por el genotipo 1 del virus de la hepatitis C responden peor al tratamiento antiviral combinado, de igual modo que los pacientes sin cirrosis.

Resumen

Objetivo. Comparar la eficacia y seguridad del interferón pegilado (PegIFN) más ribavirina, interferón (IFN) alfa-2b más ribavirina y PegIFN alfa-2a más placebo en el tratamiento de pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC).

Pacientes y métodos. De un total de 1.121 pacientes con hepatitis C crónica (HCC), 144 presentaban cirrosis o fibrosis en puentes y habían sido aleatorizados en 3 grupos de tratamiento: PegIFN alfa-2a 180 µg más ribavirina 1.000/1.200 mg/día (n = 56), IFN alfa-2b recombinante 3 MU 3 veces por semana más ribavirina 1.000/1.200 mg/día (n = 54) y PegIFN alfa-2a más placebo (n = 34). La pauta terapéutica fue de 48 semanas con 24 semanas adicionales de seguimiento.

Resultados. Los pacientes tratados con PegIFN alfa-2a más ribavirina (n = 56) presentaron una respuesta virológica sostenida (RVS) del 43%. Si se analizan según el genotipo, los pacientes con genotipo 1 obtuvieron una RVS del 29%, frente a una RVS de 63% en aquellos con genotipos distintos de 1. Los pacientes con cirrosis tratados con IFN alfa-2b recombinante más ribavirina (n = 54) presentaron una tasa de RVS del 33% y los que recibieron PegIFN alfa-2a más placebo (n = 34) una tasa de RVS del 21%. Los efectos adversos fueron escasos y similares en los 3 grupos de tratamiento.

Conclusión. El tratamiento combinado con PegIFN alfa-2a 180 µg/semana más ribavirina 1.000/1.200 mg/día en pacientes con cirrosis e infección por el VHC consiguió la mayor tasa de RVS, con una tolerancia similar al del tratamiento con IFN alfa-2b recombinante 3 MU más ribavirina.

Comentario

El tratamiento combinado con interferón (IFN) y ribavirina (RBV) en pacientes con hepatitis C crónica (HCC) ha supuesto un gran avance y no sólo ha permitido conseguir la erradicación del virus en un porcentaje no desdeñable de pacientes, sino prevenir posibles futuras complicaciones de la cirrosis. La mayoría de estudios se han realizado en pacientes con poca o moderada fibrosis hepática y son escasos los ensayos prospectivos llevados a cabo con pacientes cirróticos. Hay que tener en cuenta que los efectos secundarios pueden ser más graves en pacientes cirróticos, principalmente la neutropenia y trombocitopenia, y por eso la decisión de tratar debe considerarse con más cautela. Por estas razones es controvertido y difícil emitir recomendaciones claras y precisas.

La mayoría de estudios realizados en pacientes con cirrosis corresponden a subanálisis dentro de un ensayo clínico con pacientes en su mayoría no cirróticos, lo que hace disminuir el grado de evidencia de éstos. Además, los tamaños muestrales son pequeños y las características basales son bastante heterogéneas en cuanto a la edad, el grado de fibrosis y la posible descompensación de la enfermedad hepática.

En los estudios realizados con IFN en monoterapia se obtenía una tasa de RVS no superior al 12%. En pacientes con cirrosis compensada, el tratamiento combinado con IFN alfa (3 MU, 3 veces por semana) más RBV (1.000/1.200 mg/día) alcanzaba unas tasas de RVS de entre el 30 y el 40%¹. En las conferencias de consenso se estableció que los pacientes con cirrosis descompensada no deberían ser tratados y que los pacientes con cirrosis compensada solamente se tratarían en el contexto de ensayos clínicos pero no de manera habitual.

En la actualidad se ha comercializado una nueva formulación del IFN, al que se le ha añadido una cadena de polietilenglicol (PEG) que le confiere una vida media más larga, lo que permite administrar una dosis semanal única, con una tasa de efectos secundarios similares al IFN recombinante y con mejores tasas de RVS. Se han realizado numerosos estudios con PegIFN en monoterapia y en combinación con RBV en pacientes con hepatitis C crónica, pero la mayoría con inclusión de pacientes sin cirrosis. En pocos estudios se ha incluido a pacientes con cirrosis²⁻⁵ con el fin de evaluar la eficacia y tolerancia del PegIFN más ribavirina.

En el ensayo clínico de Heathcote et al² se incluyó a 271 pacientes con cirrosis o fibrosis en puentes y fueron aleatorizados en 3 grupos terapéuticos: IFN recombinante 3 MU 3 veces por semana (n = 88), PegIFN 90 µg (n = 96) y PegIFN 180 µg (n = 87) durante 48 semanas y seguimiento de 24 semanas. A las 72 semanas, el 15 y el 30% de los pacientes tratados con PegIFN 90 µg y 180 µg, respectivamente, presentaban valores indetectables de ARN-

VHC frente al 8% de los que recibieron pautas con IFN recombinante. Las 3 pautas de tratamiento fueron bien toleradas, con efectos secundarios similares (del 14, el 11 y el 10%, respectivamente). Este estudio demostró que el PegIFN consigue tasas de RVS más elevadas que el IFN recombinante, sin presentar mayor número de efectos adversos, en pacientes con enfermedad hepática avanzada (fibrosis en puentes y cirrosis).

En relación con el tratamiento combinado con PegIFN más RBV, solamente es posible obtener datos del análisis de subgrupos de pacientes incluidos en ensayos clínicos multicéntricos³⁻⁵. En la figura 1 se detallan las tasas de RVS obtenidas en los distintos estudios. Como se puede apreciar, las tasas de RVS son discretamente inferiores en los pacientes con cirrosis o con puentes de fibrosis respecto a los pacientes que no tienen cirrosis. Del mismo modo, los pacientes infectados con el genotipo 1 del VHC respondieron peor. Manns et al³ trataron con PegIFN alfa-2b más RBV durante 48 semanas a 136 pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis, alcanzando tasas de RVS del 44%. En otro estudio, Fried et al⁴ distribuyeron aleatoriamente a 144 pacientes con fibrosis en puentes o cirrosis en 3 grupos de tratamiento: PegIFN alfa-2a 180 µg más ribavirina 1.000/1.200 mg (n = 56), IFN alfa-2b recombinante 3 MU más ribavirina 1.000/1.200 mg (n = 54) y PegIFN alfa-2a 180 µg más placebo (n = 34) durante 48 semanas. Obtuvieron una tasa RVS del 43% en los pacientes con cirrosis tratados con PegIFN alfa-2a 180 µg más RBV. Hadziyannis et al⁵ realizaron un ensayo clínico aleatorio con PegIFN alfa-2a 180 µg más ribavirina 1.000/1.200 mg y obtuvieron una tasa de RVS del 52% en los pacientes con cirrosis.

Tras el análisis de los resultados se puede concluir que todos los estudios llevados a cabo hasta ahora tienen un grado de evidencia medio: presentan un tamaño muestral re-

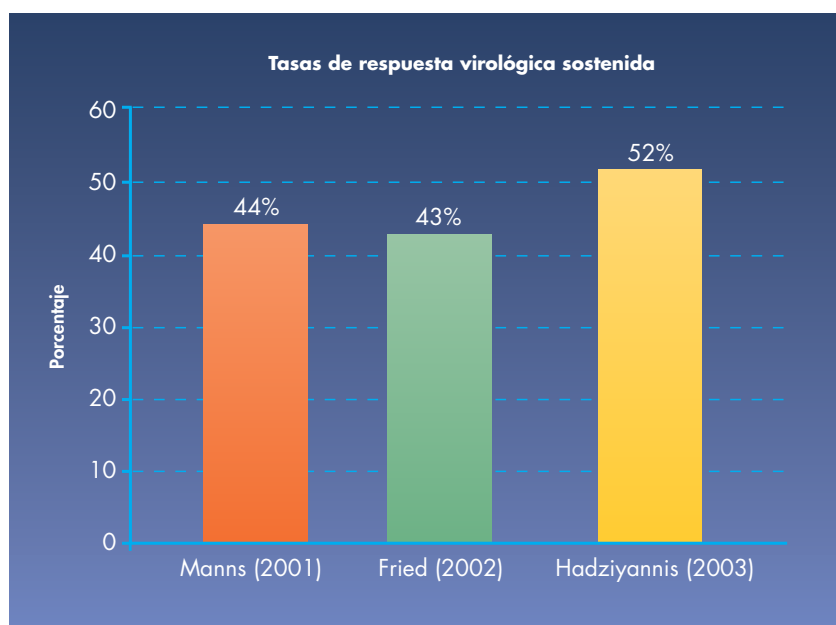


Figura 1. Tasas de respuesta virológica sostenida (RVS) alcanzadas en los estudios de Manns et al³, Fried et al⁴ y Hadziyannis et al⁵.

ducido, los criterios de inclusión son diferentes y la definición de cirrosis compensada varía según el estudio. Probablemente, la mayor dificultad estriba en determinar y unificar criterios de cirrosis compensada. Por estas razones no se recomienda el tratamiento combinado con PegIFN más ribavirina a pacientes con cirrosis compensada fuera de ensayos clínicos. En la actualidad se están llevando a cabo 2 estudios a largo plazo, (HALT-C y EPIC) con el fin de determinar si el tratamiento prolongado con PegIFN alfa-2a y alfa-2b puede reducir el riesgo de progresión de la fibrosis y cirrosis, la descompensación de la hepatopatía y el desarrollo de hepatocarcinoma. Aún se requiere la realización de estudios prospectivos más amplios y diseñados expresamente para pacientes con cirrosis con el fin de definir con precisión si se debe tratar o no a estos enfermos, cuáles son las mejores pautas de tratamiento antiviral combinado y durante cuánto tiempo han de recibir el tratamiento.

Bibliografía



1. Shalm SW, Weiland O, Hansen BE, Milella M, Lai MY, Hollander A, et al. Interferon-ribavirin for chronic hepatitis C with and without cirrhosis: analysis of individual patient data of six controlled trials. Eurohep Study Group of Viral Hepatitis. *Gastroenterology* 1999;117:408-13.
2. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343:1673-80.
3. Manns MP, McHutchinson J, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa2b plus ribavirin compared with interferon alfa2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
4. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marino G, Goncales FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
5. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Peginterferon-alpha2a (40 kDa) for chronic hepatitis C. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:541-51.