

GUÍAS CLÍNICAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE HEPATITIS C

Control de la respuesta

Coordinadora: Dra. Linda Elsa Muñoz-Espinosa

Participantes:

Dra. María Teresa Rizo-Robles

Dra. Lidia Moreno Terrones

Dr. Jaime Rentería-Villaseñor

Dr. Juan Elías Quezada-Salcedo

¿CUÁLES SON LAS DEFINICIONES DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO ANTIVIRAL?

Respuesta clínica

La mayoría de los pacientes con hepatitis C son asintomáticos, por esta razón la respuesta clínica no es valorable como criterio de éxito durante o después del tratamiento antiviral. Otra razón por lo que la respuesta clínica no es valorable es porque este tratamiento produce síntomas como efectos colaterales.

Respuesta bioquímica

En pacientes con transaminasas elevadas, la normalización de las mismas por lo general coincide con la respuesta virológica, sin embargo, no se considera un parámetro para definir respuesta al tratamiento.

Carga viral basal (CVB)

Se denomina al PCR cuantitativo del virus de la hepatitis C (PCR-VHC) que se mide en condiciones basales, es decir, antes de iniciar terapia antiviral.

Respuesta viral rápida (RVR)

Carga viral no detectable (< 50 UI/mL) por PCR a la cuarta semana de haber iniciado el tratamiento antiviral combinado (PEG-IFN α + ribavirina). Se debe realizar en pacientes con genotipo 1. A este grupo de pacientes se le denomina súper respondedor.^{1,2}

Respuesta viral temprana (RVT)

Carga viral no detectable o disminución de carga viral ≥ 2 log. de la basal a la semana 12 de haber iniciado tratamiento antiviral combinado. Debe realizarse en pacientes con genotipo 1.^{1,2}

Respuesta viral al final del tratamiento

Carga viral no detectable por PCR al final del tratamiento antiviral. Debe realizarse en todos los pacientes independientemente del genotipo.^{1,2}

Respuesta virológica sostenida

Carga viral no detectable (< 50 UI/mL) por PCR, 24 semanas de haber terminado el tratamiento antiviral. Debe realizarse en todos los pacientes, independientemente del genotipo.^{1,2}

(Nivel de evidencia I. Grado de Recomendación: A).

¿CUÁL DEBE SER LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO?

La duración del tratamiento dependerá del genotipo:

Genotipo 1. La duración del tratamiento antiviral es de 48 semanas.^{1,3}

Genotipos 2 y 3. La duración del tratamiento antiviral es de 24 semanas.³

Genotipo 4-5 y 6. La duración del tratamiento es de 48 semanas.^{1,3}

(Nivel de evidencia I. Grado de Recomendación: A).

¿CÓMO SE DEFINEN LOS PACIENTES QUE NO RESPONDEN AL TRATAMIENTO ANTIVIRAL?

Los pacientes no respondedores, se pueden dividir en:

1. Verdadero no respondedor, es aquel paciente que no modifica la carga viral a la semana 12 y 24 de tratamiento.¹
2. Escape al tratamiento (“breakthrough”) es aquel paciente: que tiene respuesta virológica inicial, pero presenta reaparición de carga viral durante el tratamiento.
3. Recaída: es cuando hay respuesta virológica al final de tratamiento, con reaparición de carga viral durante las 24 semanas después de haber terminado el tratamiento.⁴⁻⁶

(Nivel de evidencia I. Grado de Recomendación: A).

Existen factores bien identificados que ayudan a predecir la respuesta al tratamiento como la carga viral basal, un valor por arriba de 800,000 UI/mL disminuye las probabilidades de alcanzar una RVS, la presencia de genotipo 1 o 4, la cantidad de fibrosis en la biopsia hepática, la presencia de fibrosis portal o cirrosis es un factor predictivo independiente de disminución de RVS, factores étnicos como los pacientes Afro-Americanos,⁷ edad arriba de 40 años, son también factores predictivos de menor RVS.² La obesidad es un factor de progresión de enfermedad, aún no está muy claro si la obesidad se relaciona con menor RVS.

(Nivel de evidencia I. Grado de Recomendación: A).

¿CUÁLES SON LOS CRITERIOS DE EVALUACIÓN DURANTE EL TRATAMIENTO?

Genotipo 1, debe realizarse determinación de carga viral a la semana 12, si hay respuesta viral temprana se continúa con el tratamiento hasta la semana 48. En pacientes con genotipo 2 o 3 no es necesario realizar carga viral a la semana 12.¹

(Nivel de evidencia I. Grado de Recomendación: A).

Recientemente se ha visto que en algunas subpoblaciones de pacientes el tiempo de administración del tratamiento antiviral pudiera modificarse, buscando optimizar la respuesta. Por ejemplo, en pacientes con genotipo 1 y CVB baja pudieran beneficiarse de un tratamiento durante 24 semanas solamente.^{8,9} Sin embargo, en aquellos pacientes con fibrosis avanzada este trata-

miento acortado pudiera no brindar el beneficio esperado.¹⁰ Pacientes con genotipo 2 o 3 pudieran beneficiarse de tratamiento antiviral con duración de 14 o 16 semanas, sin embargo, los pacientes con genotipo 3 y fibrosis avanzada tienen más riesgo de recaída.¹¹⁻¹⁴ Por otro lado, los pacientes que se les denomina respondedores lentos, que son aquellos pacientes con genotipo 1 que solamente negativizan la carga viral hasta la semana 24, pudieran beneficiarse de un tratamiento con mayor duración como 72 semanas.^{15,16} Habrá que esperar los estudios definitivos para definir si estos tratamientos pueden adoptarse como conductas definitivas, por ahora sólo se mencionan como información no como conducta a seguir en estas guías de tratamiento. Los pacientes que tienen ALT normal responden al tratamiento antiviral de forma muy similar a los pacientes con ALT anormal.¹⁷

(Nivel de evidencia II. Grado de Recomendación: B).

¿CUÁNDO SE DEBE SUSPENDER EL TRATAMIENTO ANTIVIRAL?

El tratamiento debe suspenderse en los siguientes casos:

1. En pacientes no respondedores
2. Efectos colaterales graves
3. Efectos colaterales que persisten a pesar del ajuste de dosis del tratamiento.

El tratamiento en algunos casos se interrumpe por efectos adversos por periodos cortos (1-2 semanas), una vez controlado el efecto, el tratamiento se puede reiniciar.

Ajuste de dosis

Se entiende por ajuste de dosis la disminución de la dosis del interferón pegilado y/o ribavirina. La razón más frecuente de ajuste de dosis de interferón pegilado es la presencia de neutropenia y/o trombocitopenia; y de ribavirina, la presencia de anemia hemolítica.

(Nivel de evidencia II. Grado de Recomendación: B).

¿A CUÁLES ENFERMOS SE LES DEBE REPETIR EL TRATAMIENTO?

Los puntos a considerar para dar retratamiento son el esquema de tratamiento previo, el apego al tratamiento, el tipo de respuesta previa, el grado de fibrosis, la raza,

el genotipo, la carga viral, la edad, sobrecarga de hierro, obesidad, otras coinfecciones y comorbilidades.

Genotipo 1

Actualmente no hay terapia efectiva de retratamiento para el paciente no respondedor, aunque varios estudios están realizándose con nuevas combinaciones de dosis, duración del tratamiento, etc. En los pacientes con recaída, actualmente no existe alguna recomendación formal.

La terapia de mantenimiento, que consiste en continuar el PEG-IFN a dosis bajas durante 3-4 años en los pacientes no respondedores pudiera ser una opción de manejo para disminuir la progresión de la fibrosis.¹⁸

(Nivel de evidencia II. Grado de Recomendación: B).

Genotipo 2 -3

Actualmente no hay terapia efectiva de retratamiento en pacientes no respondedores. En las recaídas se recomienda dar retratamiento con PEG-IFN durante 48 semanas.^{1,2}

No se ha demostrado que la terapias triples a base de PEG-IFN + ribavirina + amantadina o timosina sean efectivas para este grupo de pacientes.^{2,19}

La administración de dosis más altas de PEG-IFN/RBV ha estado en estudio en pacientes no respondedores, sin embargo, a la fecha no se ha demostrado que sea una opción definitiva.¹⁰

(Nivel de evidencia II-III. Grado de Recomendación: C).

¿QUÉ PODEMOS ESPERAR DE LOS NUEVOS ANTIVIRALES?

Existen nuevos antivirales que actualmente se encuentran en protocolos fase I, II o III, sin embargo, la piedra angular en el manejo de la hepatitis C seguirá siendo PEG-IFN más ribavirina.

Otros Interferones

Para los pacientes no respondedores (a IFN estándar o PEG-IFN) o que recaen, la administración diaria de interferón consensus (IFNc) (20) junto con ribavirina administrada de acuerdo al peso corporal, pudiera ser una buena opción. Este es un IFN recombinante que contiene las moléculas más frecuentes de varios IFN alfa naturales.

Otro interferón es el albuferón (IFN alfa 2b + albúmina), actualmente hay estudios en fase II para pacientes sin tratamiento previo. Una de sus ventajas es que se aplica sólo una o dos veces al mes y es bien tolerado.^{21,22} se ha visto que puede bloquear la replicación viral en un modo bifásico.

Existen otros medicamentos que son inductores orales de IFN como imidazoquinolinas, imiquid, resiquimod, isatoribina, que se encuentran en fase I de investigación.²²
(Nivel de evidencia III. Grado de Recomendación: C).

Análogos de la ribavirina

La viramidina es una prodroga de la ribavirina, puede ser efectiva y no produce anemia como la ribavirina.²²

STAT-C

Terapia antiviral dirigida específicamente contra VHC (por sus siglas en inglés) se refiere a inhibidores específicos del VHC. Los protocolos clínicos en desarrollo actualmente en fase I y II investigan sobre aquellos inhibidores dirigidos a las enzimas proteasa y polimerasa del VHC. Estas drogas son potentes inhibidores de la replicación viral, y se ha demostrado que como monoterapia o en combinación con IFN-PEG, y/o ribavirina producen una significativa reducción de la carga viral tempranamente durante el tratamiento.

Inhibidores de proteasa: Telaprevir o VX950, SCH503034.

Inhibidores de polimerasa: Valopicitabinao NM 283, HCV796.^{1,10,22-25}

El objetivo de estas terapias a futuro será el utilizar varios medicamentos con diferentes mecanismos de acción, que puedan ofrecer menor tiempo de tratamiento, mejorar la tolerabilidad y disminuir la resistencia.

Otros medicamentos que actualmente se encuentran en desarrollo son los inmunomoduladores: TLR 9 agonista (Actilon), timosina, TLR 7 o ANA 975, vacunas y gammaglobulina hiperinmune.^{22,24,25}

REFERENCIAS

1. Pawlotsky JM. Therapy of hepatitis C: From empiricism to eradication. *Hepatology* 2006; 43(2)Suppl. 1: 207-20.
2. Zeuzem S. Heterogeneous virologic response rates to interferon. Based therapy in patients with chronic hepatitis C: Who responds less well? *Ann Intern Med* 2004; 140: 370-81.

3. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, et al. Peginterferon alfa 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 2004; 140(5): 346-57.
4. Poo JL. Tratamiento de los pacientes con recaída o que no responden al primer tratamiento contra el virus de la hepatitis C. Consenso Nacional sobre Hepatitis C. *Rev Gastroenterol Mex* 2002; 67(Supl. 2): S2-48.
5. Dehesa-Violante M. Treatment of hepatitis C patients who do not respond to treatment or relapse after treatment. *Ann of Hepatology* 2005; 5(Suppl 1): S40-41.
6. Institutos Nacionales de Salud y Asociación Mexicana de Hepatología. Consenso Nacional sobre Hepatitis C-2002. Conclusiones. *Rev Invest Clin* 2002; 54(6): 559-68.
7. Muir AJ, Bornstein JD, Killenberg PG, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Blacks and non-hispanic Whites. *N Eng J Med* 2004; 350: 2265-71.
8. Zeuzem S, Buti M, Ferenci, 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 pretreatment viremia. *J Hepatol* 2006; 44: 97-103.
9. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alfa-2a (40kd)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006; 43: 954-60.
10. Zeuzem S. The American Association for the study for the liver diseases: new perspectives in the treatment of hepatitis C. *Antivir Ther* 2006; 11: 267-71.
11. Dalgard O, Bjoro K, Hellum KB, 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.
12. 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 genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004; 40: 993-9.
13. Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carreta 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.
14. Von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, et al. Peginterferon-a-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 129: 522-7.
15. Buti M, Valdes A, Sánchez-Avila F, Esteban R. Extending combination therapy with peginterferon alfa 2b plus ribavirin for genotype 1 chronic hepatitis C late responders: A report of 9 cases. *Hepatology* 2003; 37(5): 1226-7.
16. Berg T, Wagner MV, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: Comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-Alfa-2a Plus Ribavirin. *Gastroenterology* 2006; 130: 1086-97.
17. Zeuzem S, Diago M, Gane E, Reddy R, Pockros P, et al. Peginterferon alfa 2^a (40KD) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004; 127(6): 1724-32.
18. Everson GT, Hoefs JC, Seeff LB, Bonkovsky HL, Naishadham D, et al. Impact of disease severity on outcome of antiviral therapy for chronic hepatitis C: lessons from the HALT-C Trial. *Hepatology* 2006; 44: 1675-84.
19. Ferenci P, Formann E, Laferl H, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled study of peg interferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin with or without amantadine in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection. *J Hepatol* 2006; 44: 275-82.
20. Böcher WO, Schuchmann M, Link R, et al. Consensus interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C and failure of previous interferon alfa therapy. *Liver International* 2006; 26: 319-25.
21. Bain VG, Kaita KD, Yoshida EM, et al. A phase 2 study to evaluate the antiviral activity, safety, and pharmacokinetics of recombinant human albumin-interferon alfa fusion protein in genotype 1 chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2006; 44: 671-8.
22. Pawlotsky JM, Gish RG. Future therapies for hepatitis C. *Antivir Ther* 2007.
23. Waters L, Nelson M. New therapeutic options for Hepatitis C. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2006; 19: 615-22.
24. Davis GL. New therapies: oral inhibitors and immune modulators. *Clin Liver Dis* 2006; 10: 867-80.
25. Davis G. Current and new therapy for hepatitis C. Boston, Ma: AASLD, Postgraduate Course Syllabus; 2006, p. 70-83.