

SUMARIO

- Tratamiento de la hepatitis crónica por virus C.
- Grupos terapéuticos y Principios activos de mayor consumo en el SNS durante el año 2000.
- Nuevos principios activos
- Informaciones de interés:
 - Medidas sobre farmacovigilancia.
 - Vacunas antigripales: composición campaña 2000/2001.

del Sistema Nacional de Salud

Vol. 25-Nº 3- 2001

Dirección Internet: <http://www.msc.es/farmacologia/infmedic>

Tratamiento de la hepatitis crónica por virus C

*Calleja Panero JL**
*Martínez Porras JL**
*Albillos Martínez A***

RESUMEN

■ El virus de la Hepatitis C constituye la causa más importante de Hepatitis crónica, cirrosis hepática y hepatocarcinoma en nuestro medio, representando la primera indicación de trasplante hepático. El espectro clínico de la enfermedad es muy amplio variando desde la hepatitis aguda con resolución espontánea hasta el desarrollo de cirrosis hepática, presentando una elevada proporción de progresión a la cronicidad. Por este motivo es necesario una terapéutica eficaz que evite estas complicaciones. La progresión de la enfermedad y la eficacia del tratamiento dependerá de diversos factores del propio virus y del huésped. El éxito terapéutico en el momento actual de tratamiento de elección está representado por la terapia combinada con interferon alfa y ribavirina, aunque dista de ser el ideal. Nuevos esquemas terapéuticos van apareciendo con la finalidad de mejorar la tasa de respuesta.

PALABRAS CLAVE: Hepatitis crónica virus C, Interferon, Ribavirina.

Inf Ter Sist Nac Salud 2001; 25: 69-77.

ABSTRACT

■ The Hepatitis C virus is the leading cause of chronic liver disease, cirrhosis, hepatocellular carcinoma and the first cause of liver transplantation in Western countries. The broad clinical spectrum of the disease ranges from acute hepatitis with spontaneous seroconversion until cirrhosis. High rate of chronicity is present. Effective therapies are thus required to prevent disease progression. Several viral and host factors play an important role in the disease progression and the therapeutic success. The current initial treatment of choice is the combination therapy with alpha interferon and ribavirin, although is still unsatisfactory. New therapeutic schedules are raising to improve the efficacy greatly.

KEY WORDS: Chronic Hepatitis C, Interferon, Ribavirin.

INTRODUCCIÓN

• EPIDEMIOLOGÍA

El virus de la hepatitis C (VHC) infecta a más de 170 millones de personas en el mundo y es responsable del 20% de las hepatitis agudas y más del 70% de las hepatitis crónicas. En España, la infección afecta aproximadamente al 2% de la población. Existiendo, por tanto, alrededor de unos 800.000 portadores de anti-VHC, constituyendo un problema sanitario de gran magnitud.

La infección aguda por VHC cursa de manera asintomática en el 70-80% de los casos, siendo extremadamente raro su curso fulminante en ausencia de otros cofactores o coinfecciones por otros virus hepatotro-

pos. La hepatitis aguda se cronifica en un elevado porcentaje de casos, variable según los diversos estudios publicados y el parámetro utilizado (ALT o ARN del VHC). En general, se considera que entre el 80-85% de las hepatitis agudas C se cronifican (1). Sin embargo, recientes trabajos, sitúan la tasa de cronificación en valores más bajos (55-75%), principalmente en mujeres jóvenes (2).

La infección crónica por VHC puede evolucionar con o sin alteración de las transaminasas. Es importante esta distinción por el curso más benigno observado en los pacientes con ALT sostenidamente normal. Según los diferentes estudios hasta el 40% de los pacientes con infección crónica por VHC presentan transaminasas normales, aunque un número significativo de ellos alteran las pruebas de función hepática en su evolución.

Una gran proporción de estos pacientes crónicamente infectados por VHC muestran una forma leve

(*) Sº de Gastroenterología. Hospital Clínica Puerta de Hierro. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid.

(**) Sº de Gastroenterología. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid.

de hepatitis crónica, que en ausencia de otros factores agravantes, permanece estable durante décadas o con una progresión muy lenta de la fibrosis. Sin embargo, otros pacientes evolucionan desarrollando fibrosis hepática, progresando hacia cirrosis, con posterior descompensación y aumento de la incidencia de hepatocarcinoma. De hecho, la infección por VHC es la principal indicación de trasplante hepático en nuestro medio. La aparición de hepatocarcinoma ocurre generalmente en pacientes con cirrosis, con una incidencia anual del 1-4% (3). La diferente progresión de la fibrosis ha sido recientemente estudiada por Poynard et al (4), mostrando tres grupos diferentes de enfermos: aquellos que desarrollaban la fibrosis de forma «rápida», «intermedia» o «lenta». El tiempo medio calculado de progresión a cirrosis fue de 30 años; aunque el 33% de los pacientes progresaban en menos de 20 años («rápidos»), mientras que el 31% no lo hacía nunca o al menos hasta los 50 años («lentos»). Se han identificado factores que aceleran la progresión de la enfermedad como el consumo de alcohol y la coinfección por el virus de la hepatitis B o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Sin embargo, estos factores solo concurren en una minoría de los pacientes por lo que deben existir otros factores implicados hasta ahora desconocidos.

La hepatitis crónica por VHC es típicamente una enfermedad con escasa expresividad clínica. Por ello, es frecuente su diagnóstico de manera casual al efectuar un estudio rutinario de salud o en el seno de un estudio por otra patología. En ocasiones el diagnóstico se efectúa cuando aparecen las manifestaciones de una cirrosis descompensada o de un hepatocarcinoma. La mayor parte de los pacientes están asintomáticos o presentan síntomas poco específicos como astenia o molestias en el hipocondrio derecho.

La infección por VHC esta involucrada en la génesis de algunas enfermedades extrahepáticas como la crioglobulinemia mixta, porfiria cutánea tarda o glomerulonefritis membranoproliferativa y en ocasiones el diagnóstico de esta infección se realiza en el estudio de estos procesos.

• DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección por VHC es fundamentalmente virológico. Clásicamente se ha basado en la detección mediante un test de ELISA de los anticuerpos anti-VHC. Sin embargo, su sensibilidad disminuye en los pacientes hemodializados e inmunodeprimidos y pueden existir falsos negativos en pacientes con crioglobulinemia mixta asociada al VHC. Más recientemente se ha extendido la determinación cuantitativa o cualitativa de la presencia de ARN del VHC mediante técnicas de PCR (Polymerase Chain

Reaction). Esta determinación es más fiable y es de obligada realización en pacientes con transaminasas normales o hipergammaglobulinemia, situaciones en las que el test ELISA puede ser falsamente positivo. La cuantificación y sobre todo la determinación del genotipo del VHC son útiles en el diseño de una estrategia terapéutica.

La biopsia hepática permite establecer un diagnóstico, efectuar un pronóstico según el grado de afectación (inflamación-fibrosis) y en ocasiones puede influir en la decisión terapéutica. Por otra parte, no existe correlación entre la sintomatología, la cifra de transaminasas y la histología, de forma que es recomendable su realización en aquellos pacientes antes de recibir tratamiento antiviral.

• BASES FARMACOLÓGICAS

El INTERFERON (IFN) constituye una potente citoquina producida por el propio organismo como respuesta frente a determinados estímulos. Posee una acción antiproliferativa, inmunomoduladora y antiviral. Su acción antiviral es triple: inhibiendo la síntesis de proteínas virales, induciendo la destrucción del ARN viral y facilitando la eliminación de las células infectadas por medio de la activación de las células «natural killer». El interferon más utilizado es el *IFN- α* , y entre sus distintas formas la *recombinante* obtenida por ingeniería genética.

La RIBAVIRINA es un análogo sintético de nucleosidos, con actividad antiviral «in vitro» contra virus ADN y ARN. Su mecanismo de acción permanece aun sin aclararse. Sin embargo, los posibles mecanismos implicados incluyen la inhibición de la síntesis de ácido nucleico viral, su efecto inmunomodulador al inhibir la producción de IL-4 (inhibidor linfocitos citotóxicos) e incluso inhibiendo la respuesta proinflamatoria desencadenada por la infección viral.

El estudio de la cinética viral, durante el tratamiento combinado, de los pacientes con respuesta sostenida, muestra una inhibición precoz, dosis dependiente, ejercida por el IFN (población sensible a IFN) y tardío (debido a la ribavirina). La inhibición viral observada tardíamente representaría el aclaramiento de una subpoblación viral resistente al IFN, que únicamente puede ser controlada mediante la administración de un segundo agente, la ribavirina, que potencia el efecto del IFN (5). De hecho, aunque la administración de ribavirina reduce las cifras de transaminasas pero no modifica la viremia, la combinación de IFN y ribavirina reduce más los niveles de ARN del VHC y la ALT que los dos fármacos por separado.

TRATAMIENTO

El *objetivo* ideal del tratamiento antiviral es *suprimir la replicación viral*, lo que comporta la desaparición de la actividad necro-inflamatoria, modificando, por tanto, la historia natural de la enfermedad. La infección por VHC disminuye de manera significativa la calidad de vida de nuestros pacientes, corrigiéndose después de un tratamiento eficaz. Por tanto, el efecto del tratamiento no solo es a largo plazo evitando las complicaciones (cirrosis y hepatocarcinoma) sino a corto plazo mejorando la calidad de vida de estos pacientes (6).

Desde la pasada década y hasta fechas recientes el único tratamiento disponible era el *interferón alfa* (IFN- α). La respuesta a IFN- α en monoterapia en nuestro país ha sido publicada en diferentes trabajos y puede ser considerada como baja. Aproximadamente un 50% no respondían a la terapia, un 40-50% presentaban negativización de la viremia durante el tratamiento pero recidivaban al suspenderlo y solo en un 10-15% se conseguía la erradicación viral. Se han realizado numerosos trabajos que intentaban mejorar la respuesta del IFN- α mediante el aumento de dosis o de la duración del tratamiento, la adición de otros fármacos (AINEs, ácido ursodeoxicólico, interleukina 10, prednisona) o la realización de procedimientos asociados (flebotomias) sin conseguirse un incremento en la tasa de respuesta (7).

En esta búsqueda de una medicación de efecto sinérgico al IFN- α , la *terapia combinada* de IFN- α + *Ribavirina*, un nucleosido sintético, incrementa de manera significativa la tasa de respuesta, convirtiendo a esta combinación en el tratamiento de primera elección en la hepatitis crónica por VHC.

• Definición del tipo de respuesta al tratamiento antiviral

Es importante antes de describir las diferentes pautas terapéuticas, definir los diferentes tipos de respuesta para una mejor valoración de los resultados. Clásicamente la definición de la respuesta se efectuaba de acuerdo a las cifras de las transaminasas. En la actualidad es más fiable valorar según la presencia de ARN del VHC en suero, sobre todo desde que se emplea la terapia combinada con ribavirina, ya que ésta puede normalizar la ALT sin modificar la viremia. Existen *tres tipos fundamentales de respuesta*: «no respuesta», «respuesta al final del tratamiento» y «respuesta sostenida»:

- «NO RESPUESTA» se define como la presencia de ARN del VHC a los tres meses del comienzo del tratamiento en el caso de monoterapia con IFN o a los 6 meses en el caso de terapia combinada.
- «RESPUESTA AL FINAL DEL TRATAMIENTO» se define como la negativización del ARN del

VHC al término de la terapia. Este tipo de respuesta solo implica que el tratamiento ha sido efectivo en la erradicación temporal del VHC.

- «RESPUESTA SOSTENIDA» se define como la negativización del ARN del VHC 6 meses después de suspender la terapia. La mayor parte de los pacientes, hasta el 95%, que presentan este tipo de respuesta mantienen la negativización del ARN del VHC a largo plazo (8).

• Factores predictores de respuesta

Se han intentado identificar en los ensayos clínicos factores pre-tratamiento o durante el mismo que se asocien con respuesta sostenida. Entre los factores identificados destacan el sexo femenino, ausencia de fibrosis, genotipo viral 2 ó 3, edad menor de 40 años o viremia baja (tabla I). Muchos de ellos se solapan entre sí y no tienen la suficiente potencia como para decidir si un paciente debe ser tratado o no. Sin embargo, permiten definir un perfil de paciente con muchas o pocas probabilidades de respuesta, por lo que en determinados casos dudosos pueden servir para decidir la indicación del tratamiento.

El factor más útil desde el punto de vista clínico es la *determinación de la viremia* durante el tratamiento. En aquellos pacientes tratados con IFN como monoterapia, la presencia de ARN del VHC después de 1 mes de tratamiento permite suspender la terapia por las escasas posibilidades de respuesta sostenida al completar 12 meses de tratamiento. En el caso de la terapia combinada, el intervalo para la determinación del ARN del VHC para suspender el tratamiento debe retrasarse hasta el 6º mes.

TABLA I

FACTORES PREDICTIVOS NEGATIVOS

- Carga viral elevada (> 800.000 UI/ml ó > x 10 ⁶ copias/ml).
- Genotipo viral 1.
- Estado histológico fibrosis: 3 ó 4 [†]
- Sexo varón.
- Edad > 40 años.
- Raza afroamericana.

[†]= Estado fibrosis definido (3) puentes, (4) cirrosis.

GRUPOS DE PACIENTES

1. PACIENTES CON HEPATITIS AGUDA

La hepatitis aguda por VHC representa aproximadamente el 20% del total de hepatitis aguda. Solo el

30% de los pacientes desarrollan ictericia o síntomas inespecíficos como astenia, náuseas, vómitos o dolor en hipocondrio derecho. El periodo de incubación varía entre 3 y 20 semanas dependiendo de la carga viral del inoculo. El ARN del VHC es detectable en suero una o dos semanas después de la infección. Existe una gran variabilidad en la duración de los síntomas y en la mayoría de los pacientes se acompaña de una elevación de las transaminasas mayor de 10 veces el valor normal.

La base racional para justificar el tratamiento antiviral es que la tasa de cronicidad es muy alta (50-80%). El IFN- α es el único tratamiento que se ha mostrado eficaz en la *prevención de la cronicidad* en un reciente metanálisis (9), aunque los múltiples estudios son muy discordantes. La respuesta sostenida en estos pacientes es alrededor del 40%, superior a la observada en hepatitis crónica.

La dosis recomendada es de 3 MU (millones de unidades) tres veces por semana por vía subcutánea, aunque existen trabajos que aumentan la tasa de respuesta utilizando hasta 10 MU diarios.

No está claro si debe iniciarse precozmente el tratamiento, ya que no mejora la tasa de respuesta. Parece razonable esperar al menos tres meses para no tratar innecesariamente a un grupo importante de pacientes que aclara espontáneamente el virus sin tratamiento.

No existen publicaciones que avalen el uso de terapia combinada en el seno de una hepatitis aguda, aunque es lógico pensar que al igual que en el caso de hepatitis crónica debe aumentar la tasa de respuesta sostenida.

Todo lo anteriormente expuesto se resume en que es recomendable el tratamiento antiviral en los pacientes con hepatitis aguda por VHC comenzando tres meses después de la aparición de síntomas.

2. PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA NO TRATADOS PREVIAMENTE

Hasta fechas muy recientes, el tratamiento de elección en estos pacientes era el IFN a dosis de 3MU tres veces por semana por vía subcutánea durante 12 meses. El gran problema es que solo un 10-15% de los pacientes presentaban una respuesta sostenida después de la supresión del tratamiento, con efectos secundarios importantes y coste elevado. Recientemente se han publicado numerosos trabajos que muestran una elevación significativa de la tasa de respuesta sostenida *con terapia combinada de IFN + Ribavirina*, dejando obsoleto el tratamiento con IFN en monoterapia. En las tablas II y III se resumen los resultados (10,11).

En diversos estudios se han identificado una serie de factores predictivos (tabla I) ya comentados con anterioridad, que indicaban una adecuada respuesta a la terapia, por lo que en ellos la tasa de respuesta después de 6 meses de tratamiento sería similar a la obtenida si se prolonga hasta 12 meses. Por el contrario, se observó que los pacientes con un mal perfil de respuesta se beneficiaban de un tratamiento prolongado durante 12 meses. Estos estudios han sido objeto de un posterior análisis (5,12) que sugiere que todos los pacientes deben ser sometidos inicialmente a un tratamiento de 6 meses con IFN (3MU tres veces por semana por vía subcutánea) más Ribavirina (1000-1200 mg/día según peso). En ese momento es necesario realizar una determinación de ARN del VHC. En los casos en los que ésta es positiva, las posibilidades de respuesta mediante la prolongación del tratamiento son menores del 2%, por lo que está justificada su suspensión. En los casos que sea negativa, debe valorarse individualmente la continuidad del tratamiento. En nuestro país, donde es tan frecuente el genotipo 1, la mayoría de los pacientes se benefician de la prolongación hasta 12 meses.

TABLA II

RESPUESTA VIROLÓGICA SOSTENIDA EN RELACIÓN CON EL «TIPO Y DURACIÓN DEL TRATAMIENTO»^(4,5)

TRATAMIENTO	DURACIÓN (semanas)	RESPUESTA SOSTENIDA (%)
- Interferon (IFN) + Placebo	24	6
- Interferon (IFN) + Ribavirina		33
- Interferon (IFN) + Placebo	48	16
- Interferon (IFN) + Ribavirina		41

TABLA III

RESPUESTA VIROLÓGICA SOSTENIDA EN RELACIÓN CON EL «TIPO DE TRATAMIENTO» Y EL «GENOTIPO VIRAL»^(4,5)

TRATAMIENTO	DURACIÓN (semanas)	RESPUESTA SOSTENIDA (%)	
		GENOTIPO 1	GENOTIPO 2/3
- Interferon (IFN) + Placebo	24	2	16
- Interferon (IFN) + Ribavirina		17	66
- Interferon (IFN) + Placebo	48	9	31
- Interferon (IFN) + Ribavirina		30	65

3. PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA QUE RECIDIVAN TRAS UNA RESPUESTA AL FINAL DEL TRATAMIENTO

Los pacientes que responden al IFN pero que recidivan tras su suspensión constituyen un grupo especial, diferente a aquellos que nunca han sido tratados. Esta población, constituida por individuos seleccionados como sensibles al IFN, responden de la misma manera (inicial respuesta y posterior recidiva) si se les aplica un segundo curso de IFN.

Recientemente, se han publicado los resultados de un estudio internacional (13) en el que se demuestra que la administración de *terapia combinada* a las mismas dosis que en los pacientes nunca tratados durante 6 meses se obtienen tasas de respuesta sostenida significativamente superior a las obtenidas con un segundo curso con IFN. La tasa de respuesta sostenida es cercana al 90% en aquellos pacientes con genotipo distinto al 1 y con baja carga viral y del 20% para aquellos con genotipo 1 y carga viral elevada (mayor de 2×10^6 copias/ml ó 800.000 UI/ml). Es probable, aunque no existen estudios concluyentes, que extendiendo la duración de la terapia hasta 12 meses, en este subgrupo de pacientes con factores pronósticos de mala respuesta, se obtengan mejores resultados.

4. PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA QUE NO HAN RESPONDIDO A UNA TERAPIA PREVIA CON IFN

Es el *subgrupo* de pacientes *más problemático*, ya que muchos de ellos presentan una forma evolucionada de la enfermedad y por lo tanto están en un riesgo más alto de desarrollo de cirrosis a corto plazo. Los estudios demuestran que un segundo curso de IFN en monoterapia es inefectivo y no debe administrarse. Los estudios de terapia combinada en pacientes no respondedores son de peor calidad que en otros subgrupos de pacientes. La mayoría de ellos muestran que en estos pacientes se obtienen tasa de respuesta al final del tratamiento del 30% y una respuesta sostenida de 10-16% (14,15). Por tanto, la *decisión de tratar* a estos pacientes debe ser *individualizada* y el paciente debe conocer las *escasas posibilidades de éxito*.

SITUACIONES ESPECIALES

1. CRIOGLOBULINEMIA

Más del 90% de los pacientes con crioglobulinemia mixta esencial están infectados por el VHC, hecho demostrado por las altas concentraciones de ARN del VHC encontrado en los crioprecipitados. En el 36-54% de los pacientes infectados por el VHC están presentes las crioglobulinas, pero solo el 10-25% de los casos

son sintomáticos. Estos enfermos pueden presentar artralgias, vasculitis cutánea, neuropatía periférica y glomerulonefritis, producidas por depósito de crioglobulinas. La afectación hepática por el VHC en estos pacientes es variable, aunque algunos estudios la presencia de crioglobulinemia se asocia con mayor severidad histológica.

Recientemente se ha publicado (16) que la tasa de respuesta sostenida en estos pacientes es similar a los que no tienen crioglobulinas, tanto en monoterapia como en terapia combinada. Además, en los pacientes sintomáticos la negativización del ARN del VHC se acompaña de una mejoría o desaparición de síntomas y lesiones cutáneas, articulares y renales.

2. COINFECCIÓN CON VIH

En los pacientes con infección por VIH, como en otros pacientes inmunodeprimidos, la hepatitis crónica por VHC puede seguir un curso más acelerado. Este hecho ha adquirido mayor relevancia desde que las nuevas combinaciones de fármacos antirretrovirales han conseguido en muchos casos negativizar la carga viral por VIH. Los datos existentes con monoterapia con IFN señalan que la respuesta en estos pacientes es similar a los no infectados. Más escasos son los estudios con terapia combinada, aunque los datos preliminares de estudios multicéntricos en marcha sugieren igualmente que la respuesta es mayor que con monoterapia y con unas cifras de respuesta sostenida similar a los no infectados (17). Hay que esperar la publicación definitiva de los ensayos clínicos en curso para valorar la interacción de la Ribavirina con los fármacos antirretrovirales, aunque parece que no suponen un problema relevante en cuanto a su eficacia contra el VIH o en su toxicidad. No hay que olvidar que el IFN disminuye la cifra de linfocitos CD4, por lo que estos pacientes precisan de una monitorización estrecha de la cifra de CD4 y de la carga viral de VIH.

3. CIRROSIS

La presencia de fibrosis hepática es un factor universalmente aceptado como asociado a la ausencia de respuesta al tratamiento antiviral. En muchos estudios se acompaña de una elevada toxicidad que impide en muchos casos completar el tratamiento. Este subgrupo de enfermos son los que más necesitan el tratamiento antiviral ya que el riesgo de desarrollar complicaciones como la descompensación de su hepatopatía o el hepatocarcinoma es más cercano. De hecho se han realizado numerosos trabajos que han evaluado el impacto del tratamiento con IFN sobre el desarrollo de hepatocarcinoma. Aunque los estudios son muy heterogéneos y por lo tanto es difícil obtener conclusiones definitivas, la mayoría de ellos sugieren que la incidencia de hepatocarcinoma disminuye de manera significativa o

desaparece en los pacientes con respuesta sostenida. Existen trabajos en pacientes cirróticos en estadio precoz que extienden el efecto protector a todos los pacientes tratados, incluso aunque no se logre una respuesta sostenida. Otros trabajos sugieren que el IFN únicamente retrasa la aparición del hepatocarcinoma (18).

En resumen, en pacientes con cirrosis hepática compensada puede valorarse la administración de tratamiento, especialmente en aquellos que presenten un perfil favorable de respuesta al tratamiento. En los pacientes con cirrosis descompensada, probablemente los riesgos van a ser superiores a los beneficios, por lo que no está indicado.

4. PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA POR VHC Y ANTICUERPOS NO ORGANOESPECÍFICOS

Hasta un 40% de los pacientes con infección por VHC presentan autoanticuerpos habitualmente a títulos bajos. Este hecho puede plantear dudas diagnósticas sobre la etiología de la enfermedad hepática que tiene influencia sobre la elección de la terapia: inmunosupresores o antivirales. Si los datos clínicos, analíticos, bioquímicos e histológicos sugieren un origen viral de la enfermedad hepática, la respuesta al tratamiento antiviral es igual que en los pacientes sin autoanticuerpos (19). Sin embargo, los inmunosupresores pueden exacerbar la replicación viral y aumentar la necrosis hepatocitaria. Por tanto, estos pacientes deben ser tratados de acuerdo a las mismas indicaciones que el resto de pacientes.

5. PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA C E INSUFICIENCIA RENAL

Los pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis son un grupo de riesgo para la infección de VHC. Además, muchos de estos pacientes se encuentran en espera de un trasplante renal, que podría acelerar la progresión de la enfermedad hepática por la utilización de inmunosupresores. Los estudios publicados utilizan IFN en monoterapia, ya que la Ribavirina está contraindicada al ser eliminada fundamentalmente por vía renal y su efecto hemolizante en pacientes habitualmente anémicos. La tasa de respuesta sostenida es similar a los pacientes sin deterioro de la función renal, aunque suelen tener más efectos adversos. Son pacientes, por tanto, que precisan de un mayor control durante el tratamiento y un eventual ajuste de dosis.

6. PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA Y TRANSAMINASAS NORMALES

Un porcentaje importante (20-40%) de los pacientes con hepatitis crónica por VHC presentan transaminasas normales. La mayor parte presentan lesiones histológicamente leves y su probabilidad de empeora-

miento es baja. Los estudios controlados publicados muestran una tasa muy baja de respuesta y en ocasiones se ha descrito una exacerbación de la necrosis, con aumento de las transaminasas (20). Se están realizando en la actualidad estudios con terapia combinada que tendrán que demostrar su eficacia en estos pacientes. Por tanto, de momento solo está justificado tratar a estos pacientes en el seno de ensayos clínicos controlados o en casos individuales cuando la lesión hepática sea significativa.

7. PACIENTES TRASPLANTADOS

La recidiva de la infección por VHC después del trasplante es casi universal. Además, estos pacientes presentan un curso más agresivo de la enfermedad, y aunque los primeros estudios a corto plazo no observaban un impacto en la supervivencia del injerto y del paciente, estudios recientes que evalúan el efecto en un plazo de 10 años observan una disminución significativa de la supervivencia en comparación con otras indicaciones de trasplante. El IFN es muy poco eficaz y por su efecto inmunomodulador puede favorecer la presencia de rechazo. En la actualidad se están desarrollando ensayos multicéntricos que evalúan el efecto de la terapia combinada. Los datos iniciales de estos estudios y otros no controlados que han sido publicados confirman la superioridad de la terapia combinada y la ausencia de rechazo asociado a la terapia, sugiriendo el efecto bloqueante de la Ribavirina sobre el potencial inmunomodulador del IFN.

En pacientes trasplantados de otros órganos diferentes (cardíaco, renal y pulmonar) el IFN está contraindicado y no existen datos sobre la utilización de terapia combinada.

CONTROL DEL TRATAMIENTO

La terapia combinada de *IFN + Ribavirina* es de *prescripción hospitalaria* y debe ser controlado por un especialista. Debe realizarse un primer control a las 2 semanas de tratamiento con una consulta médica que en muchos casos va a servir para tranquilizar al paciente sobre los efectos adversos que nota. Además, debe realizarse un hemograma para valorar el impacto de la medicación sobre las tres series hematológicas y una bioquímica general para valorar transaminasas, colesterol, triglicéridos, urea y glucemia. Estas visitas se pueden repetir a las 4 semanas, y posteriormente cada 6-8 semanas, dependiendo de cada paciente (Tabla IV). Es necesario determinar basalmente unas pruebas de función tiroidea que se repetirán cada 3 meses.

TABLA IV
MONITORIZACIÓN ANALÍTICA

	Basal	Semana 2 y 4, luego cada 6-8 semanas	6º meses	Final del tratamiento	A los 6 meses
- Hemograma	x	x [†]		x	x
- Bioquímica completa	x	x [†]		x	x
- RNA-VHC	x		x	x	x
- Genotipo	x				
- TSH y anti-PO, anti-TG	x	Cada 3 meses [†]		x	

Anti-PO: Anticuerpos peroxidasa. **Anti-TG:** Anticuerpos tiroglobulina.
[†]= el intervalo de monitorización se modificara según aconseje la clínica.

La determinación del ARN del VHC y genotipo debe hacerse basalmente, y posteriormente se determinara el ARN del VHC a los 6 meses y al final del tratamiento.

Una vez que el paciente haya finalizado el tratamiento debe realizarse un seguimiento estrecho durante los seis primeros meses, ya que es durante este periodo cuando se producen la mayor parte de las recidivas. Si el ARN del VHC permanece negativo después de 6 meses tras la finalización del tratamiento, las posibilidades de recidiva son escasas aunque parece lógico mantener un seguimiento anual del paciente con determinación de pruebas de función hepática y ARN del VHC.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Uno de los factores más limitantes para el cumplimiento de esta terapia son los múltiples efectos secundarios asociados (Tabla V). En general son dosis dependiente y suelen desaparecer al suspender la medicación. La mayoría de los efectos adversos son leves, aunque molestos para el paciente, presentándose especialmente al inicio del tratamiento.

En otras ocasiones, debido a su severidad, es preciso la modificación o incluso la suspensión del tratamiento, hecho que ocurre hasta en el 20% de los pacientes. Las contraindicaciones formales están representadas principalmente por alteraciones psiquiátricas graves, enfermedades cardiovasculares o insuficiencia renal severas, enfermedades de base autoinmune, así como cualquier patología que comporte un peor pronostico que la propia enfermedad hepática. La ribavirina es un fármaco teratogénico, debiendo usar, los pacientes en edad fértil, un método anticonceptivo eficaz hasta 6 meses después de suspender la medicación. La anemia, leucopenia y trombocitopenia, a menos que sean muy marcadas, no constituyen por si mismas una contraindicación formal, pero dificultan la administración de los fármacos a dosis adecuadas, debido al efecto mielosupresor y hemolitico del interferon y ribavirina respectivamente (Tabla VI).

COSTE-EFECTIVIDAD

Se han realizado diversos estudios que evalúan el coste-efectividad del tratamiento antiviral a largo pla-

TABLA V
EFFECTOS ADVERSOS DEL INTERFERON Y RIBAVIRINA

	INTERFERON	RIBAVIRINA
Frecuentes y leves	<ul style="list-style-type: none"> - Síntomas pseudogripales. - Trastornos en punto de inyección. - Neuropsiquiátricos: insomnio, depresión, mareo, irritabilidad, cambios de humor. - Digestivos: nauseas, diarrea, dolor abdominal. - Laboratorio: leucopenia, trombocitopenia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Insomnio. - Dermatológicos: erupción cutánea, prurito. - Tos.
Graves	<ul style="list-style-type: none"> - Neuropsiquiátricos: depresión mayor, suicidio, psicosis, delirio, convulsiones. - Inmunológicos: exacerbación de una enfermedad autoinmune. - Mielosupresión - Retinopatía. 	<ul style="list-style-type: none"> - Anemia hemolitica - Teratogénico.

TABLA VI
MODIFICACIÓN TERAPÉUTICA SEGÚN PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS

	REDUCCIÓN 50 % DE LA DOSIS		SUSPENSIÓN
	RIBAVIRINA	INTERFERON	
- Hemoglobina	< 10 g/dl [†]	-----	< 8,5 g/dl*
- Leucocitos	-----	< 1.500 mm ³	< 1.000 mm ³
- Neutrófilos	-----	< 750 mm ³	< 500 mm ³
- Plaquetas	-----	< 50.000 mm ³	< 25.000 mm ³

[†]= Pacientes con riesgo coronario: disminución > 2g/dl durante cualquier periodo de 4 semanas de tratamiento.

*= Pacientes con riesgo coronario: valor <12g/dl tras 4 semanas de reducción de dosis.

zo utilizando los datos disponibles sobre la historia natural de la enfermedad, de respuesta al tratamiento y de costes sanitarios aplicando métodos de análisis de decisión y del modelo de Markov. Estos análisis indican que la monoterapia con IFN y la terapia combinada en pacientes nunca tratados, con recidiva a un tratamiento previo o sin respuesta a un tratamiento previo presentan una relación coste-eficacia y coste-ahorro muy superior a otros procedimientos aceptados por la comunidad médica como el tratamiento de la hipertensión arterial, el despistaje del cáncer de mama o colon. (21)

PERSPECTIVAS FUTURAS

El tratamiento actual de la infección por VHC esta lejos de ser optimo. Por ello se continúa investigando nuevos protocolos de tratamiento y nuevos fármacos que en monoterapia o en combinación con los existentes permitan mejorar las tasas de respuesta sostenida.

Se están realizando estudios con *IFN alfa-2b pegilado (PEG-IFN)*, una nueva presentación farmacológica, obtenida tras la unión de una molécula de IFN a una molécula de polietilglicol (recientemente autorizado en nuestro país como Pegintron®). El proceso de obtención es por un método químico conocido para retrasar el aclaramiento del IFN, produciéndose inicialmente tras la inyección subcutánea una liberación rápida, con una eliminación posterior muy lenta. Esto permite conseguir valores de concentración prolongados, con un menor número de picos y valles, consiguiéndose teóricamente dos objetivos: mayor eficacia y comodidad al reducir la periodicidad de las dosis (de hecho, los estudios farmacocinéticos realizados muestran que solo es necesario una inyección semanal para conseguir un efecto terapéutico sostenido).

Recientemente se han publicado dos ensayos clínicos con un gran número de pacientes (22, 23) que demuestran una superioridad significativa del PEG-IFN

sobre el IFN. Las cifras de respuesta sostenida del PEG-IFN en monoterapia son similares a las de terapia combinada. Los efectos secundarios fueron similares en ambos grupos de tratamiento, siendo las mas frecuentes: cefalea y mialgia.

Los resultados en monoterapia son esperanzadores pero debemos esperar a la publicación de ensayos ya iniciados sobre la utilidad de IFN-PEG asociado a Ribavirina, ya que por el momento los estudios clínicos son muy limitados.

Por todo ello, en la actualidad se le puede considerar una buena alternativa que mejora la posología (administración única semanal), pero hasta que no se conozcan mas datos parece razonable utilizarlo en pacientes previamente seleccionados en base a las características de los mismos en cuanto a resistencia al tratamiento estándar y a las dificultades de cumplimiento terapéutico.

BIBLIOGRAFIA

1. Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26 (suppl.1): 21-28.
2. Kenny-Walsh E for the Irish Hepatology Research Group. Clinical outcomes after hepatitis infection from contaminated anti-globulin. *N Engl J Med* 1999; 340: 1228-1233.
3. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C Panel. Consensus Statement. *J Hepatol* 1999; 30: 956-961.
4. Poynard T, Bedossa P, Opolon P, for the OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; 349: 825-832.
5. Calleja JL, Albillos A, Rossi I, Moreno R, Domper F, Martinez JL, Escartin P. Time course of serum hepatitis C virus-RNA during chronic hepatitis C treatment accurately predicts the type of response. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 241-249.

6. Foster GR. Hepatitis C virus infection: quality of life and side effects of treatment. *J Hepatol* 1999; 31 (suppl. 1): 250-254.
7. Bonkovsky HL. Therapy of hepatitis C: Other options. *Hepatology* 1997; 26 (suppl. 1): 143-151.
8. Marcellin P, Boyer N, Gervais A, Martinot M, Pouteau M, Castelman C et al. Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic RNA-VHC in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon-alpha therapy. *Ann Intern Med* 1997; 127: 875-881.
9. Vogel W. Treatment of acute hepatitis C viral infection. *J Hepatol* 1999; 31 (suppl 1): 189-192.
10. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomised trial of interferon α 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426-1432.
11. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-1492.
12. Poynard T, McHutchinson J, Goodman Z et al for the ALGOVIR Project Group. Is an «a la carte» combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis? *Hepatology* 2000; 31: 211-218.
13. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1493-1499.
14. Pol S, Couzigou P, Bourlière M et al. A randomized trial of ribavirin and interferon- α vs interferon α alone in patients with chronic hepatitis C who were non-responders to a previous treatment. *J Hepatol* 1999; 31:1-7.
15. Lo Iacono O, Castro A, Diago M et al. Interferon alfa-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C patients who have not responded to interferon monotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:463-469.
16. Calleja JL, Albillos A, Moreno-Otero R, Rossi I, Cacho G, Domper F, Yebra M, Escartin P. Sustained response to interferon- α or to interferon- α plus ribavirin in hepatitis C virus-associated symptomatic mixed cryoglobulinaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1179-1186.
17. Soriano V, Garcia-Samaniego J, Rodriguez-Rosado R et al. Hepatitis C and HIV infection: biological, clinical and therapeutic implications. International Consensus Conference on Hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31 (suppl 1): 119-123.
18. Bonino F, Oliveri F, Colombatto P et al. Treatment of patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *J Hepatol* 1999; 31 (suppl 1): 197-200.
19. Calleja JL, Albillos A, Cacho G, Iborra J, Abreu L, Escartin P. Interferon and prednisone therapy in chronic hepatitis C with non-organ-specific antibodies. *J Hepatol* 1996; 24: 308-312.
20. Tassapoulos NC. Treatment of patients with chronic hepatitis and normal ALT levels. *J Hepatol* 1999; 31 (suppl 1): 193-196.
21. Bennett WG, Inoue Y, Beck JR, Wong JB, Pauker SG, Davis GL. Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon-alfa 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1997; 127: 855-865.
22. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley GE et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1673-1680.
23. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000; 343: 1666-1672.