

# Resultados del tratamiento con interferón pegilado y ribavirina para la hepatitis crónica por el virus C en la práctica clínica. Experiencia de 5 años

Mercedes Vergara<sup>a,b</sup>, Marta Gallach<sup>a</sup>, Blai Dalmau<sup>a,b</sup>, Montserrat Gil<sup>a,b</sup>, Mireia Miquel<sup>a</sup>, Núria Rudi<sup>c</sup>, Antoni Gavarro<sup>d</sup>, Alba Cebollero<sup>d</sup>, Montserrat Masip<sup>c</sup> y Jordi Real<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Enfermedades Digestivas. Corporació Sanitària Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell. Barcelona. España.

<sup>b</sup>CIBER HEPAD, Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

<sup>c</sup>Servicio de Farmacia. Corporació Sanitària Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell. Barcelona. España.

<sup>d</sup>UDIAT. Corporació Sanitària Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell. Barcelona. España.

<sup>e</sup>Servicio de Epidemiología. Corporació Sanitària Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell. Barcelona. España.

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** Numerosos ensayos clínicos demuestran una alta eficacia en el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina; sin embargo, se conoce poco sobre los resultados obtenidos en la práctica clínica.

**OBJETIVO:** Evaluar en la práctica clínica la respuesta y los factores que influyen en el tratamiento de la hepatitis crónica por el virus C.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Entre agosto de 2001 y diciembre de 2005, se trató a 219 pacientes con interferón pegilado (alfa-2a en dosis fijas o alfa-2b según el peso) y ribavirina. Los pacientes que presentaban un genotipo 1 o 4 recibieron tratamiento con interferón pegilado alfa-2a (180 µg/semana) y ribavirina (1.000 mg/día si < 75 kg o 1.200 mg/día si > 75 kg) o interferón alfa-2b (1,5 µg/kg/semana) y ribavirina (10,6 mg/kg/día) durante 48 semanas. Los pacientes con genotipo 2 y 3 fueron tratados durante 24 semanas con la misma pauta de interferón pegilado alfa-2a o alfa-2b, pero con 800 mg de ribavirina al día repartida en dos dosis. La respuesta viral sostenida (RVS) se ha determinado como la negatividad del ARN del virus de la hepatitis C a los 6 meses después de finalizar el tratamiento.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 219 pacientes (un 69% varones, con una edad de 44 ± 10 años). Como antecedentes epidemiológicos, un 22,4% había consumido drogas por vía parenteral y un 22,4% había sido transfundido antes del año 1992. Un 47% de los pacientes con biopsia hepática tenía puentes de fibrosis o cirrosis hepática establecida. Los genotipos se distribuyeron de la siguiente forma: 69,8% genotipo 1; 4,1%

genotipo 2; 17,8% genotipo 3; 8,2% genotipo 4. Del total de 219 pacientes, 76 (35%) fueron tratados con interferón pegilado alfa-2a y 143 (65%) con interferón alfa-2b. Según el genotipo, la RVS se obtuvo en un 46% genotipo 1, un 88,9% genotipo 2, un 78,9% genotipo 3 y un 33,3% genotipo 4. El análisis univariado mostró que el genotipo es la única variable que influyó en la RVS.

**CONCLUSIÓN:** El tratamiento con interferón pegilado y ribavirina en la práctica clínica diaria presenta una RVS similar a la obtenida en los ensayos clínicos. El genotipo viral continúa siendo la principal variable correlacionada con la RVS.

## RESULTS OF PEGYLATED INTERFERON AND RIBAVIRIN FOR THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C IN CLINICAL PRACTICE: A 5-YEAR EXPERIENCE

**INTRODUCTION:** Numerous clinical trials have demonstrated the efficacy of treatment with pegylated interferon and ribavirin but little is known about the results obtained in clinical practice.

**OBJECTIVE:** To evaluate treatment response and factors influencing the treatment of chronic hepatitis C in clinical practice.

**MATERIAL AND METHODS:** Between August 2001 and December 2005, we treated 219 patients with pegylated interferon (alpha 2a -fixed dose, or alpha 2b, according to weight) and ribavirin. Patients with genotype 1 or 4 received treatment with pegylated interferon alpha 2a (180 µg/week) and ribavirin (1000 mg/day if body weight was < 75 kg or 1200 mg/day if body weight was > 75 kg) or interferon alpha 2b (1.5 µg/kg/week) and ribavirin (10.6 mg/kg/day) for 48 weeks. Patients with genotype 2 or 3 were treated for 24 weeks with the same regimen of pegylated interferon alpha-2a or alpha-2b, but with 800 mg of ribavirin divided in two daily doses. Sustained viral response was defined as absence of HCV-RNA 6 months after the end of treatment.

Correspondencia: Dra. M. Vergara.  
 Unitat de Malalties Digestives.  
 Corporació Sanitària Parc Taulí.  
 Parc Taulí, s/n. 08208 Sabadell. Barcelona. España.  
 Correo electrónico: mvergarag@meditex.es

Recibido el 22-8-2007; aceptado para su publicación el 30-10-2007.

**RESULTS:** A total of 219 patients were included (69% men; mean age  $44 \pm 10$ ). As epidemiological antecedents, 22.4% of the treated patients had previously consumed drugs parenterally and 22.4% had received blood transfusions before 1992. Forty-seven percent of the patients with liver biopsy had fibrosis bridges or established liver cirrhosis. The genotype was distributed as follows: 69.8% genotype 1, 4.1% genotype 2, 17.8% genotype 3, and 8.2% genotype 4. Of the 219 patients, 76 (35%) were treated with pegylated interferon alpha 2a and 143 (65%) with interferon alpha 2b. Analysis of response by genotype revealed that sustained viral response was obtained in 46% genotype 1, 88.9% genotype 2, 78.9% genotype 3, and 33.3% genotype 4. Univariate analysis showed that the only variable influencing sustained viral response was genotype.

**CONCLUSION:** Treatment with pegylated interferon and ribavirin in clinical practice shows a similar pattern of sustained viral response to that obtained in clinical research. The main variable correlated with sustained viral response continues to be viral genotype.

## INTRODUCCIÓN

La hepatitis crónica por el virus C tiene una alta prevalencia, que varía entre las diferentes autonomías (1,6-2,6%), lo que significa que puede haber entre 480.000 y 760.000 personas infectadas en España<sup>1</sup>. Es la causa más frecuente de cirrosis hepática y de trasplante hepático, no sólo en nuestro país, sino en todo el mundo<sup>2</sup>.

Hasta la actualidad, el tratamiento de elección para obtener la respuesta viral sostenida (RVS) es la combinación de interferón alfa-2a o alfa-2b más ribavirina<sup>3</sup>. Numerosos estudios aleatorizados han mostrado que la tasa de respuesta sostenida es superior al 60% en el total de los pacientes tratados, y de aproximadamente un 50% en los que presentan el genotipo 1 difíciles de tratar<sup>4-6</sup>. El tratamiento combinado requiere por parte del paciente una gran implicación, dado que han de autoadministrarse inyecciones subcutáneas de interferón semanalmente, tomar cada día medicación oral, realizar frecuentes visitas al especialista y soportar los efectos secundarios no desdeñables del tratamiento<sup>7-9</sup>. Su calidad de vida durante el tratamiento disminuye de forma significativa<sup>10</sup>. Por otro lado, se ha demostrado que el cumplimiento del tratamiento favorece la tasa de RVS<sup>11</sup>.

Todo ello hace que los resultados obtenidos en la RVS en los estudios aleatorizados puedan ser diferentes de los hallados en la práctica clínica. Los pacientes que participan en los estudios aleatorizados suelen ser sujetos motivados, con un seguimiento del tratamiento y de sus efectos mucho más estricto que los no seleccionados previamente.

Por ello, el objetivo de nuestro estudio fue analizar los resultados obtenidos en una cohorte de pacientes no seleccionados a los que se les administró el tratamiento antiviral con interferón pegilado y ribavirina en la práctica clínica habitual.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Pacientes

Se incluyeron todos los pacientes (mayores de 18 años) que realizaron tratamiento con interferón pegilado alfa-2a o alfa-2b más ribavirina en el período comprendido entre agosto de 2001 y diciembre de 2005 en nuestra unidad. Todos los pacientes incluidos presentaban criterios de hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) con elevación de la alanina-aminotransferasa (ALT) superior a 1,5 veces el valor normal y ARN-VHC cuantificable ( $> 600$  U/ml por COBAS AmpliCor HCV Monitor v2.0, Roche Diagnostics, Basilea, Suiza).

Todos los pacientes incluidos fueron informados de los efectos adversos del tratamiento, y firmaron el consentimiento informado. Asimismo, se les informó de la necesidad de tomar medidas anticonceptivas durante el tratamiento y hasta 6 meses después de finalizarlo.

Fueron excluidos los pacientes que realizaron tratamiento antiviral con interferón pegilado y ribavirina, pero que presentaban otras infecciones virales crónicas concomitantes, como hepatitis crónica por el virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis D o virus de la inmunodeficiencia humana.

No se indicó tratamiento antiviral a los pacientes con cirrosis hepática descompensada, trastornos psiquiátricos mayores, adicción a drogas o consumo excesivo de alcohol. Los pacientes con plaquetas  $< 75.000/\mu\text{l}$ , neutrófilos  $< 1.500/\mu\text{l}$ , hemoglobina  $< 12$  g/dl en mujeres o  $< 13$  g/dl en varones, o las mujeres embarazadas o en período de lactancia tampoco realizaron el tratamiento antiviral.

### Pautas de tratamiento

Los pacientes fueron tratados de acuerdo con las pautas establecidas. Si presentaban un genotipo 1 o 4, recibían tratamiento con interferón pegilado alfa-2a (180  $\mu\text{g}/\text{semana}$ ) y ribavirina (1.000 mg/día si  $< 75$  kg, o 1.200 mg/día si  $> 75$  kg) o interferón alfa-2b (1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$ ) y ribavirina (10,6 mg/kg/día) durante 48 semanas. Los pacientes con genotipo 2 y 3 fueron tratados durante 24 semanas con la misma pauta de interferón pegilado alfa-2a o alfa-2b, pero con 800 mg de ribavirina al día repartida en 2 dosis.

El tipo de interferón pegilado utilizado para cada paciente fue decidido por el propio médico responsable, sin ninguna pauta preestablecida.

### Base de datos

Tras una revisión exhaustiva de la historia clínica de cada paciente se recogieron los siguientes datos:

- Datos demográficos: edad, sexo.
- Datos epidemiológicos: antecedentes de transfusión de sangre, adicción a drogas por vía parenteral.
- Datos de la hepatitis crónica: resultado de la biopsia hepática (la fibrosis se valoró según el estadio de Knodell<sup>12</sup>), ARN-VHC basal (si el ARN-VHC fue  $< 600.000$  U se consideró una carga viral baja, y alta si era  $\geq 600.000$  U. Se utilizó este valor de corte dado que es el utilizado por la Dirección General de Recursos Sanitarios del Department de Salut, para recomendar la duración del tratamiento en los genotipo 1 o 4, basado en múltiples ensayos internacionales. Asimismo, se recogieron también como variables el genotipo viral, la ALT, la AST, el colesterol, la ferritina, la hormona tiroestimulante y la bilirrubina total.
- Respuesta obtenida al tratamiento. Según los criterios establecidos de forma habitual, RVS (negatividad del ARN-VHC 6 meses después de finalizado el tratamiento), respuesta completa (negatividad del ARN-VHC al finalizar el tratamiento), recidiva (positividad del ARN-VHC tras la obtención de una respuesta viral completa), sin respuesta (positividad del ARN-VHC a las 24 semanas de tratamiento o disminución inferior a 2 log del ARN-VHC a las 12 semanas de tratamiento). Asimismo, en este grupo se incluyeron los pacientes que tuvieron que abandonar el tratamiento por la aparición de efectos adversos.
- Efectos adversos del tratamiento. Se recogieron los efectos secundarios que precisaron el inicio de medicación concomitante para su control o que obligaron a la retirada del tratamiento.

### Análisis estadístico

Los datos fueron analizados con la base de datos SPSS 14.0. Las variables continuas se presentan como media  $\pm$  desviación estándar. Los datos sin distribución normal se presentan como mediana y rango. La prueba de la t de Student se utilizó para la comparación de variables continuas y el test de la  $\chi^2$  para las variables categóricas; se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Un total de 219 pacientes realizaron el tratamiento en el período comprendido entre agosto de 2001 y diciembre de 2005 (151 varones y 68 mujeres). La edad media fue de  $44 \pm 10$  años (tabla I).

### Antecedentes epidemiológicos

Del total de pacientes que realizaron el tratamiento, un 44,8% presentaba antecedentes epidemiológicos de interés, 49 de ellos (22,4%) tenían antecedentes de adicción a drogas por vía parenteral y a otros 49 se les había realizado transfusión de sangre antes del año 1992 (en que la detección de la hepatitis C en las donaciones fue universal) (tabla I).

### Datos basales de la hepatitis crónica por el virus C

Los datos bioquímicos previos al inicio del tratamiento de los pacientes están reflejados en la tabla I.

La biopsia hepática se realizó en un total de 113 pacientes (51,6%). La fibrosis se distribuyó de la siguiente manera: F0, 25 (22,1%); F1, 30 (26,5%); F3, 44 (38,9%) y F4, 14 (12,4%).

El genotipo predominante fue el 1, con un total de 153 casos (69,8%). El resto de los pacientes se distribuyó de manera que el genotipo 2 estaba presente en 9 de ellos (4,1%), el genotipo 3 en 39 (17,8%) y el genotipo 4 en 18 (8,2%).

La carga viral previa al tratamiento fue baja ( $< 600.000$  U/ml) en 103 (47%) y alta ( $\geq 600.000$  U/ml) en 116 (53%).

### Efectos secundarios durante el tratamiento antiviral

Entre los efectos psicológicos más destacables, un total de 30 pacientes (13,7%) presentaron una depresión clínicamente relevante y requirieron el inicio de tratamiento con inhibidores de la recaptación de serotonina. Ninguno de los pacientes precisó abandonar el tratamiento por dicha razón. Otros efectos psicológicos prevalentes fueron la ansiedad y el insomnio, presente en 28 pacientes (12,7%), que precisaron el inicio de tratamiento con benzodiazepinas, 3 de estos pacientes tuvieron que abandonar el tratamiento por falta de mejoría de los síntomas. Un paciente presentó un brote psicótico, por lo que se le retiró el tratamiento y se le efectuaron controles en el servicio de psiquiatría.

Entre los efectos digestivos adversos, las náuseas estuvieron presentes en 14 pacientes (6,4%), que cedieron en todos los casos con el inicio de tratamiento con clorhidrato de metoclopramida. Las epigastralgias estuvieron presentes en 17 pacientes (7,8%) y se resolvieron con dosis habituales de inhibidores de la bomba de protones.

Los principales efectos metabólicos se presentaron como disfunción del tiroides. Un total de 3 (1,3%) pacientes desarrollaron hipotiroidismo, de éstos, 2 presentaron un

TABLA I. Características basales de los pacientes

Datos demográficos	
Edad (media $\pm$ DE)	$44 \pm 10$
Sexo (varón/mujer)	151/68
Antecedentes epidemiológicos	
Adicción a drogas	49 (22,4%)
Transfusión de sangre	49 (22,4%)
Características de la hepatitis C	
Biopsia hepática:	113
F0	25 (22,1%)
F1	30 (26,5%)
F3	44 (38,9%)
F4	14 (12,4%)
Genotipo viral	
Genotipo 1	153 (69,8%)
Genotipo 2	9 (4,1%)
Genotipo 3	39 (17,8%)
Genotipo 4	18 (8,2%)
Características bioquímicas	
ALT (U)	$118,7 \pm 75$
AST (U)	$74,4 \pm 45$
Hemoglobina (g/l)	$150 \pm 13$
Granulocitos (células/ $\mu$ l)	$3,09 \pm 1,10$
Plaquetas/ $\mu$ l ( $10^3$ )	$198 \pm 62$
Colesterol	$164 \pm 32$
Ferritina (ng/ml)	$400 \pm 698$
TSH	$1,5 \pm 1,4$

ALT: alanina-aminotransferasa; AST: aspartato-aminotransferasa; DE: desviación estándar; TSH: hormona tiroestimulante.

buen control con la administración de levotiroxina y uno de ellos tuvo que abandonar el tratamiento antiviral por mala tolerancia. Los 3 pacientes han continuado posteriormente con tratamiento sustitutivo para el tiroides. Otro paciente presentó hipertiroidismo, por lo que abandonó el tratamiento antiviral y tuvo una recuperación posterior ad integrum.

Los motivos de abandono del tratamiento antiviral por efectos adversos se reflejan en la tabla II.

### Respuesta viral obtenida y factores asociados

El tratamiento con interferón pegilado y ribavirina en los 219 pacientes tratados logró una RVS del 52,1%. La respuesta completa, aunque con posterior recidiva, se obtuvo en el 12,3%. La tasa de no respondedores al tratamiento fue del 23,7% y la tasa de abandono por efectos adversos del 11%.

En el análisis univariado se analizaron los diversos factores que podrían influir en la respuesta obtenida tras el tratamiento antiviral, entre ellos, el genotipo viral, la edad, el sexo, la viremia inicial, el nivel basal de ALT, el tipo de interferón pegilado utilizado y el grado de fibrosis en la biopsia hepática.

La respuesta obtenida tras el tratamiento según el genotipo se especifica en la tabla III. Se observa una gran diferencia entre la RVS obtenida en el grupo de los genotipos 2 y 3, con un 88,9 y un 78,9%, respectivamente, frente al 46 y el 33,3% en los genotipos 1 y 4. Estos resultados alcanzan significación estadística.

Los pacientes con biopsia hepática se subdividieron en dos grupos según el grado de fibrosis; F0-F1 (53%) frente

**TABLA II. Número de pacientes con efectos secundarios y causas de abandono del tratamiento**

Efectos secundarios	N.º (%) de pacientes con efectos secundarios	N.º de pacientes que abandonaron el tratamiento
Hipertiroidismo	2 (0,9)	1 (0,45)
Hipotiroidismo	1 (0,45)	1 (0,45)
Malestar general	8 (3,6)	-
Depresión	30 (13,7)	-
Ansiedad	3 (1,4)	-
Brote psicótico	1 (0,45)	1 (0,45)
Anemia grave	1 (0,45)	1 (0,45)
Plaquetopenia	1 (0,45)	1 (0,45)
Alteraciones cutáneas	3 (1,4)	3 (1,4)
Decisión del paciente	-	8 (3,6)

**TABLA III. Respuesta obtenida al tratamiento antiviral según el genotipo viral**

Genotipo (n)	Sin respuesta, n (%)	Respuesta completa con recidiva, n (%)	Respuesta viral sostenida, n (%)
Genotipo 1 (151)	63 (41,3)	19 (12,7)	69 (46,0)
Genotipo 2 (9)	0	1 (11,1)	8 (88,9)
Genotipo 3 (38)	5 (13,2)	3 (7,9)	30 (78,9)
Genotipo 4 (20)	8 (44,4)	4 (22,2)	8 (33,3)

a F3-F4 (47%). La RVS obtenida en el grupo F0-F1 fue del 61,8% frente al 41,4% en el grupo F3-F4, sin que adquiriese significación estadística. Los varones presentaron un porcentaje de RVS del 54% y las mujeres del 49,3%, sin significación estadística. La tasa de RVS en los pacientes con carga viral baja fue del 53% frente al 41,3% en los pacientes con carga viral alta. Tampoco hubo diferencias significativas según el tipo de interferón pegilado utilizado. Así, los 76 pacientes (35%) tratados con interferón pegilado alfa-2a presentaron una tasa de RVS del 50% frente al 53,6% de los 143 (65%) tratados con interferón pegilado alfa-2b. Ni la edad ni el valor basal de ALT fueron tampoco estadísticamente significativos.

Otro factor que se ha valorado es el año en que se inició el tratamiento antiviral y el grado de RVS alcanzado. En la tabla IV se observa que progresivamente aumenta la tasa de respuesta anual, si bien hay un pequeño retroceso en el año 2005. No hubo diferencias en los otros factores asociados ni en el genotipo viral, el sexo, el grado de fibrosis o los valores basales de ALT. Sin embargo, esta progresión en la RVS no resulta estadísticamente significativa.

## DISCUSIÓN

Durante los últimos años, el tratamiento antiviral para la hepatitis crónica por el virus C ha ido evolucionando de forma muy favorable. Inicialmente, el tratamiento con interferón como monoterapia alcanzaba sólo una tasa de RVS del 10%<sup>13</sup>. El gran salto en la evolución del tratamiento fue la incorporación de la ribavirina como medicamento adyuvante con el que se lograron tasas de RVS

**TABLA IV. Respuesta obtenida en el tratamiento antiviral en función del año de inicio del tratamiento**

Año de tratamiento	Sin respuesta, n (%)	Respuesta completa con recidiva, n (%)	Respuesta viral sostenida, n (%)
2001	8 (50)	2 (12,5)	6 (37,5)
2002	24 (37,5)	9 (14,1)	31 (48,4)
2003	15 (32,6)	6 (13,0)	25 (54,3)
2004	9 (20,9)	4 (9,3)	30 (69,8)
2005	20 (41,7)	6 (12,5)	24 (48)

del 40%<sup>14</sup>. En la actualidad, el tratamiento recomendado es el interferón pegilado y la ribavirina<sup>3</sup>. El interferón pegilado se caracteriza por tener una vida media más prolongada que el interferón recombinante<sup>15</sup>. Hay dos formas de interferón pegilado, el alfa-2b y el alfa-2a, que pueden administrarse una vez por semana<sup>16</sup>.

Sin embargo, todos estos cambios positivos en el tratamiento con una mejora en la RVS obtenida no se han correlacionado con una disminución de los efectos secundarios que se presentan de manera casi uniforme en todos los pacientes en forma de astenia o síndromeseudogripal, si bien la mayoría de estos efectos adversos son controlables y permiten continuar con el tratamiento hasta su finalización<sup>7</sup>. Dadas las características de nuestro estudio, únicamente hemos contemplado los efectos adversos que obligaron al inicio de tratamiento coadyuvante o al abandono de la terapia antiviral. El porcentaje de pacientes con ansiedad o depresión que precisaron tratamiento en nuestro estudio fue del 13 y el 12%, respectivamente. En los estudios previamente publicados estas tasas son más altas, probablemente por tratarse de estudios aleatorizados con instrumentos de detección y seguimiento más exhaustivos<sup>17</sup>. El porcentaje de abandono del tratamiento por efectos adversos graves en nuestro estudio es del 11%, menor que en los publicados en otros de características similares<sup>18,19</sup>.

Múltiples ensayos clínicos aleatorizados han mostrado la eficacia de la combinación como tratamiento antiviral y los factores predictores de respuesta, entre los que destaca el genotipo viral como el más importante, pero también otros, como la carga viral inicial, el sexo, el valor basal de ALT, el índice de masa corporal y el grado de lesión histológica<sup>20</sup>. En los últimos años, otro factor añadido ha sido el del cumplimiento terapéutico. McHutchison et al<sup>11</sup> mostraron en su estudio que con un mayor cumplimiento terapéutico se lograban mejores resultados en la RVS. La mayoría de estos ensayos clínicos han sido promovidos por los propios laboratorios para introducir en el mercado los nuevos productos<sup>21</sup>.

Recientemente, Diago et al<sup>22</sup> han publicado los datos obtenidos de una cohorte de 475 pacientes con hepatitis crónica por el VHC y genotipo 1, tratados con interferón pegilado alfa-2a y ribavirina. La RVS obtenida fue del 48%. Estos resultados son similares a los de estudios previos multicéntricos y aleatorizados<sup>4,5</sup>. En otro estudio de similares características, recientemente publicado en Francia sobre la población difícil de tratar (genotipo 1), la RVS

fue del 44%<sup>23</sup>, semejante a la obtenida por nuestra cohorte de pacientes con genotipo 1, que fue del 46%.

En el estudio de Lee et al<sup>19</sup> se incluyen los resultados de una cohorte amplia de pacientes tratados con interferón pegilado y ribavirina. La RVS obtenida fue del 55% en pacientes sin fibrosis o con fibrosis periportal, y del 42% en pacientes con fibrosis en puente o cirróticos (F3/F4, 34%). Nuestros resultados, si bien no se pueden comparar, dado que se trata de diferentes poblaciones y que sólo disponemos de biopsia de un 51% de nuestros pacientes, fueron similares pues correspondería al 61% en F0-F1 y el 41% en F3/F4, teniendo en cuenta que el porcentaje de pacientes con F3/F4 en nuestra cohorte es superior y alcanza el 47%.

En los resultados obtenidos en nuestra cohorte llama la atención la baja RVS alcanzada por los pacientes con genotipo 4, que fue únicamente del 33%. Dos estudios aleatorizados han mostrado resultados más favorables en este tipo de pacientes. Así, Hasan et al<sup>24</sup> obtuvieron una RVS del 68% realizando tratamiento en 66 pacientes infectados con genotipo 4 con interferón alfa-2b y ribavirina. Resultados similares obtienen Diago et al<sup>25</sup> en 24 pacientes con hepatitis crónica por el virus C y genotipo 4, que recibieron tratamiento con interferón pegilado alfa-2a y ribavirina durante 48 semanas, con una RVS del 79%, similar a la obtenida en los genotipo 2/3. Los resultados obtenidos por nosotros con el genotipo 4 han de tomarse con precaución, dado que el número de pacientes incluidos es únicamente de 18, con un porcentaje de no respuesta del 44% y una tasa de respuesta completa con recidiva del 22,2%.

En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en los factores tradicionalmente asociados con una mejor respuesta, como la carga viral inicial, la fibrosis o el sexo de los pacientes. En todos ellos se halla una tendencia favorable sin que llegue a la significación estadística, probablemente por un problema relacionado con la muestra. Aunque sí hay una significación estadística respecto al genotipo dado que éste es el factor que más fuertemente se asocia a la respuesta.

En nuestro análisis estadístico también hemos tenido en cuenta el posible papel del tipo de interferón pegilado utilizado. No hay ninguna diferencia estadísticamente significativa en la RVS, la tasa de recidiva o de no respuesta. Pocos estudios hasta la actualidad han comparado ambos tipos de interferón, y ninguno de ellos tampoco ha demostrado diferencias estadísticamente significativas<sup>26</sup>.

Un dato interesante obtenido en nuestro estudio, aunque no alcance significación estadística, es la mejoría en la RVS con los años, como se muestra en la tabla IV. Ello podría estar relacionado con un mejor manejo de los efectos adversos en los pacientes, lo que ayudaría a un mayor cumplimiento terapéutico y, por tanto, a una mejoría en los resultados. Ningún artículo hasta la actualidad ha mostrado resultados en este sentido, por lo que se precisarían estudios más extensos y exhaustivos para poder llegar a alguna conclusión.

En resumen, en la práctica clínica el tratamiento antiviral con interferón pegilado y ribavirina obtiene resultados si-

milares a los hallados en los estudios aleatorizados. El genotipo continúa siendo el factor predictor fundamental de la RVS, y otros factores asociados no alcanzan significación estadística, como el sexo, el grado de fibrosis o el valor de ALT inicial. En futuros estudios se tendría que tener en cuenta, como otro posible factor predictivo asociado, el conocimiento y la experiencia progresiva del equipo multidisciplinario.

## CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bruguera M, Forns X. Hepatitis C in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:113-7.
2. Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C. *Gastroenterology*. 2006;130:231-64.
3. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*. 2004;39:1147-71.
4. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347:975-82.
5. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004;140:346-55.
6. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358:958-65.
7. Gervais A, Boyer N, Marcellin P. Tolerability of treatments for viral hepatitis. *Drug Saf*. 2001;24:375-84.
8. Hughes CA, Shafran SD. Chronic hepatitis C virus management: 2000-2005 update. *Ann Pharmacother*. 2006;40:74-82.
9. Manns MP, Wedemeyer H, Comberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut*. 2006;55:1350-9.
10. Dan AA, Martin LM, Crone C, Ong JP, Farmer DW, Wise T, et al. Depression, anemia and health-related quality of life in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2006;44:491-8.
11. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002;123:1061-9.
12. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981;1:431-5.
13. Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C, Lisker-Melman M, Murray L, Waggoner J, et al. Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med*. 1989;321:1506-10.
14. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet*. 1998;352:1426-32.
15. Glue P, Fang JW, Rouzier-Panis R, Raffanel C, Sabo R, Gupta SK, et al. Pegylated interferon-alpha-2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. Hepatitis C Intervention Therapy Group. *Clin Pharmacol Ther*. 2000;68:556-67.
16. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, et al. A randomized, double-blind trial comparing

- pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2001;34:395-403.
17. Castera L, Constant A, Henry C, Champbenoit P, Bernard PH, Demotes-Mainard J, et al. Impact on adherence and sustained virological response of psychiatric side effects during peginterferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:1223-30.
  18. Gaeta GB, Precone DF, Felaco FM, Bruno R, Spadaro A, Stornaiuolo G, et al. Premature discontinuation of interferon plus ribavirin for adverse effects: a multicentre survey in «real world» patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:1633-9.
  19. Lee SS, Bain VG, Peltekian K, Krajden M, Yoshida EM, Deschenes M, et al. Treating chronic hepatitis C with pegylated interferon alfa-2a (40 kD) and ribavirin in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:397-408.
  20. Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Optimal therapy of hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36:121S-7S.
  21. Pieters T. Marketing medicines through randomised controlled trials: the case of interferon. *BMJ*. 1998;317:1231-3.
  22. Diago M, Oliveira A, Sola R, Romero-Gómez M, Moreno-Otero R, Pérez R, et al. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 with peginterferon-alfa 2a (40 kD) plus ribavirin under routine clinical practice in Spain: early prediction of sustained virological response rate. *Alimentary Pharmacol Ther*. 2007;25:899-906.
  23. Fontanges T, Beorchia S, Douvin C, Delassalle P, Combis JM, Hanslik B, et al. Safety and efficacy of combination therapy with peginterferon alfa-2a (40 kD) and ribavirin in the outpatient setting: prospective analysis of 197 patients with chronic hepatitis C viral infection. *Gastroenterol Clin Biol*. 2007;31:566-72.
  24. Hasan F, Asker H, Al Khaldi J, Siddique I, Al Ajmi M, Owaid S, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1733-7.
  25. Diago M, Hassanein T, Rodes J, Ackrill AM, Sedarati F. Optimized virological response in hepatitis C virus genotype 4 with peginterferon-alpha 2a and ribavirin. *Ann Intern Med*. 2004;140:72-3.
  26. Yeh WS, Armstrong EP, Skrepnek GH, Malone DC. Peginterferon alfa-2a versus peginterferon alfa-2b as initial treatment of hepatitis C virus infection: a cost-utility analysis from the perspective of the Veterans Affairs Health Care System. *Pharmacotherapy*. 2007;27:813-24.