

## Ribavirina y análogos

J. Salmerón Escobar

Unidad de Aparato Digestivo. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

### INTRODUCCIÓN

Los análogos de los nucleósidos y nucleótidos han demostrado su efecto antiviral y se usan en el tratamiento de las hepatitis virales. La ribavirina (RBV), que fue sintetizada en el año 1970, es un nucleósido análogo de la guanosina con actividad frente al virus de la hepatitis C (VHC), aunque su mecanismo de acción no se conoce.

En un principio se pensó que la RBV tenía un efecto «cosmético», disminuyendo sólo las transaminasas. En 1995 se publicó un estudio aleatorizado en 58 pacientes con hepatitis C crónica, comparando la RBV a una dosis de 1.200 mg/día durante 48 semanas con placebo. La reducción de ALT fue del 54% en el grupo de RBV, mientras que en los controles era del 5%. En cambio, no modificaba la carga viral del VHC ni durante el tratamiento ni después del mismo<sup>1</sup>. Esto significa que la RBV no tiene un efecto antiviral propio frente al VHC y no es eficaz en monoterapia. Sin embargo, cuando se asocia al IFN- $\alpha$  mejora claramente la tasa de respuesta virológica sostenida (RVS). En un ensayo aleatorizado muy importante, publicado en NEJM en 1998, en una muestra de 912 pacientes con hepatitis C crónica, se comparó la eficacia del IFN- $\alpha$  en monoterapia o en combinación con RBV (1.000-1.200 mg/día) durante 24 o 48 semanas. Este estudio demostró claramente que el tratamiento combinado durante 48 semanas era el más efectivo: la RVS con IFN fue del 6% en el tratamiento corto y del 13% en el largo, mientras que la RVS con el tratamiento combinado fue del 31% y del 38%, respectivamente. Pero quizás el aspecto más significativo fue que la proporción de pacientes recidivantes con IFN- $\alpha$  fue mayor que con el tratamiento combinado: al suspender el tratamiento, se observó una tasa de recidivas del 46% en el grupo de IFN- $\alpha$  frente al 24% con IFN- $\alpha$  y RBV<sup>2</sup>. Por tanto, la mayor tasa de RVS con el tratamiento combinado estaba relacionada con una mayor respuesta al final del trata-

miento (RFT) y una menor proporción de recidivas. La contribución de la RBV en el tratamiento del VHC es que consigue una mayor tasa de RVS al disminuir la proporción de recidivas. Hay que destacar este punto, pues hasta que no se descubran nuevos fármacos capaces de curar a los no respondedores al tratamiento, que son muy resistentes, la única oportunidad que tenemos para mejorar nuestros resultados es conseguir reducir la tasa de pacientes que parece que van a responder, sin embargo, cuando se suspende el tratamiento se reactivan.

### RIBAVIRINA

#### Acción de la ribavirina

Se podría pensar que la RBV es un adyuvante del IFN- $\alpha$ , ya que aparentemente no disminuye la carga viral. La realidad es que la RBV tiene un efecto sinérgico, y actúa cooperando y potenciando al IFN- $\alpha$ . Aunque su mecanismo de acción no se conoce con exactitud, recientemente se ha demostrado que tiene una leve acción sobre la replicación viral y que es un mutágeno del VHC.

La RBV entra en la célula hepática como un profármaco y es convertida en monofosfato, difosfato y trifosfato (RTP) de ribavirina, a través de una acción secuencial de 3 kinasas celulares. Hasta este momento se han propuesto los siguientes mecanismos de acción: 1) favorece la inmunidad del huésped frente al VHC potenciando una respuesta Th1 con aumento de citocinas como IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  e IL-2, que aumenta la lisis de los hepatocitos infectados y reduce la producción de viriones; 2) inhibición de IMPDH (inosina monofosfato deshidrogenasa), un enzima que transitoriamente depleciona el pool intracelular de trifosfato de guanosina, que es esencial para la transcripción viral y la replicación de los virus ARN. No obstante, otros inhibidores específicos de IMPDH como el merimepodib (VX-497) no han demostrado de una manera clara un efecto antiviral VHC; 3) tampoco parece que la RBV sea un potente inhibidor de la ARN polimerasa, ya que sólo produce una leve disminución de la carga viral ( $< 0,5 \log_{10}$ ), y no aumenta la pendiente de la primera fase de reducción del ARN-VHC; 4) por último, la

Correspondencia: Dr. J. Salmerón Escobar.  
Unidad de Aparato Digestivo. Hospital Universitario San Cecilio.  
Dr. Oloriz, 16. 18012 Granada. España.  
Correo electrónico: fsalmeronescobar@sep.es

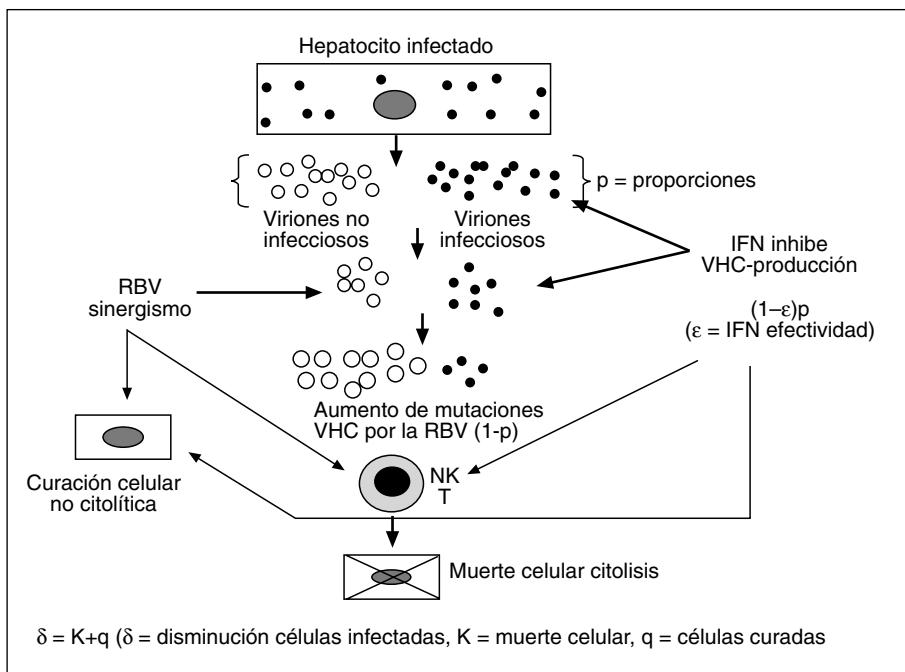


Fig. 1. Mecanismo de acción del IFN y RBV. δ: disminución células infectadas; IFN: interferón; K: muerte celular; q: células curadas; RBV: ribavirina; VHC: virus de la hepatitis C.

RBV actuaría como un mutágeno del VHC al incorporarse dentro de los nuevos genomas sintetizados, dando lugar a mutaciones inducidas por la RBV en el genoma viral y originando un «error catastrófico» de la replicación (mutaciones suicidas). El resultado final es que los viriones infecciosos van desapareciendo, y se evita que el virus ataque a los hepatocitos sanos.

Se ha comprobado que la administración de RBV en monoterapia produce una precoz y leve reducción de la carga viral. Este efecto es transitorio y desaparece al cuarto día<sup>3</sup>. Por tanto, la RBV actúa en esta primera fase reduciendo la carga viral. Estos datos se confirmaron en un estudio posterior administrando RBV en monoterapia durante 4 semanas seguido de IFN-α y RBV. Durante el período de administración de RBV la reducción de la carga viral fue sólo de 0,34 log<sub>10</sub>. Al añadir el IFN-α la reducción diaria de la carga viral en la primera fase fue de 2 log<sub>10</sub>/día, y en la segunda fase de 0,15 log<sub>10</sub>/día<sup>4</sup>.

El efecto mutagénico de la RBV se ha demostrado *in vitro*. No obstante, la extrapolación de los resultados no es fácil, ya que la concentración de RBV era muy alta, y nunca se ha observado esas concentraciones plasmáticas en humanos. Los estudios *in vivo* son escasos y en cierta manera contradictorios. Estudiando la región NS5B en pacientes tratados con RBV en monoterapia, Young et al<sup>5</sup> observaron un incremento de las mutaciones no estadísticamente significativo de 3 veces su valor con respecto al período basal. En un estudio más reciente, Asahina et al<sup>4</sup> siguen a 34 pacientes infectados por el VHC genotipo 1 por un tiempo variable antes del tratamiento, después administran RBV en monoterapia durante 4 semanas, seguido de IFN-α y RBV durante 24 semanas. Secuencian la región NS5A y NS5B antes y después de las 4 semanas de RBV. De los 34 pacientes 10 mostraron nuevas muta-

ciones en la región NS5A después del tratamiento con RBV en monoterapia, y 8 en la región NS5B. En estos pacientes la tasa de mutaciones fue significativamente mayor después de la RBV comparada con el período de observación (proporción de mutaciones en NS5A antes de RBV 0,6 x 10<sup>-2</sup>, después 2,9 x 10<sup>-2</sup>, p = 0,02; NS5B antes 0,24 x 10<sup>-2</sup> y después 1,3 x 10<sup>-2</sup>, p = 0,02). También la proporción de pacientes que presentaron mutaciones en la región NS5A con la monoterapia fue mayor entre los que tenían una RVS que en los no-respondedores (80% y 8%, respectivamente, P < 0,001). Estos datos, si son confirmados, indican que la RBV favorece las mutaciones del genoma viral y progresivamente inactiva al virus.

Se ha intentado probar el efecto mutagénico de la RBV en un modelo matemático hipotético y muy complejo. Este modelo también intenta demostrar el aumento de la RFT y de la RVS en el tratamiento combinado (fig. 1)<sup>6</sup>. Los hepatocitos infectados producen una liberación de viriones infecciosos y no infecciosos. El IFN inhibe la producción del VHC, y la RBV introduce mutaciones dentro del genoma VHC e incrementa la producción de viriones no infecciosos. Se piensa que el IFN y la RBV favorecen la respuesta inmunitaria a través de los NK y T linfocitos, consiguiendo la muerte de las células infectadas por el VHC. También la RBV puede actuar a través de un mecanismo no citolítico, curando las células infectadas sin destruirlas. Esto explicaría por qué la RBV tiene ese efecto llamado «cosmético» y normaliza las transaminasas<sup>1</sup>. Las células dianas del virus, que son los hepatocitos sanos, pueden ser atacadas por los viriones infecciosos pero no por los no infecciosos. También las células que han sido curadas por el IFN-α y la RBV son potencialmente una diana del VHC si persiste la infección activa. Además, este modelo intenta explicar el aumento de la

RFT y RVS al añadir la RBV, que aumenta la disminución de la carga viral en la segunda fase. El efecto de la RBV depende de la capacidad del IFN- $\alpha$  al bloquear la producción de viriones. Cuando la efectividad del IFN es máxima, como en la hepatitis C aguda, el tratamiento con IFN- $\alpha$  en monoterapia es suficiente. Si la efectividad del IFN- $\alpha$  es adecuada, como en el genotipo no-1, la RBV probablemente tiene un efecto algo menor, ya que la producción de viriones está bloqueada por el IFN- $\alpha$ ; en estos casos una dosis más baja de RBV (800 mg/día) puede ser eficaz. En cualquier caso la RBV es necesaria, ya que la RVS fue en el genotipo-no1 del 29% en los tratados con IFN- $\alpha$  y del 66% con IFN- $\alpha$  y RBV, ambos durante 48 semanas<sup>2</sup>. En pacientes difíciles de tratar, como en el genotipo 1, la efectividad del IFN- $\alpha$  es menor, y es cuando las dosis máximas de RBV (1.000-1.400 mg/día) son más necesarias para aumentar la RVS. En resumen, la RBV tiene un efecto antiviral leve. No obstante, actúa sinérgicamente con el IFN- $\alpha$  a través de su probable acción mutagénica, disminuyendo la proporción de recidivas y aumentando la tasa de RVS, especialmente en aquellos pacientes difíciles de tratar.

### **Farmacocinética de la ribavirina y mecanismo de la anemia**

La ribavirina es un nucleósido sintético de la purina, hidrosoluble, que penetra rápidamente en el interior de las células eucarióticas. De su fosforilación intracelular, para formar estructuras nucleotídicas de mono-, di- y trifosfato, depende la actividad antivírica. La farmacocinética de la RBV conlleva tres fases: absorción, distribución y eliminación. Después de una dosis oral la RBV es rápidamente transportada vía gastrointestinal, con un tiempo de concentración máxima ( $T_{\text{máx}}$ ) de 1,5 horas. La biodisponibilidad de la RBV es de un 50%. Se distribuye rápidamente por casi todas las células del organismo y tiene una fase de eliminación muy lenta. Se acumula progresivamente después de múltiples dosis, alcanzando a la cuarta semana una concentración estable. La vida media, como consecuencia de la lenta eliminación del compartimento celular, es de 298 horas.

La concentración de RBV plasmática disminuye en la fase de eliminación, y tiende a salir de las células para mantener un gradiente de concentración intra-extracelular. El transporte de RBV a través de la membrana plasmática celular se debe a un transportador sensible a los análogos de nucleósidos sintéticos. El transportador de nucleósidos es incapaz de transportar la RBV fosforilada, lo que significa que en las células nucleadas hay un proceso lento de desfosforilación. Estas células incluyen a los espermatozoides y óvulos, lo que obliga a tomar medidas contraceptivas por su efecto teratógeno. Sin embargo, esto no ocurre en las células anucleadas, como los eritrocitos. Es probable que las células anucleadas carezcan de los enzimas necesarios para la desfosforilación. Por tanto, en ausencia de desfosforilación, los eritrocitos se llenan para liberar la RBV y dan lugar a la hemólisis. Des-

pués de múltiples dosis de RVB se ha observado una acumulación en los eritrocitos, que es 60-70 veces mayor que en las células nucleadas, con una vida media de eliminación que puede alcanzar las 960 horas (40 días).

La membrana del eritrocito es susceptible al estrés oxidativo, resultando una hemólisis extravascular. También la ribavirina induce anemia a través de la supresión de la eritropoyesis. Otro mecanismo es la toxicidad mitocondrial cuando se asocia con otros análogos de nucleósidos, como sucede en los pacientes coinfetados por VIH. Se han descrito algunos factores que influyen en hemólisis inducida por la RBV, como el nivel de plaquetas previo al tratamiento, el fenotipo de la haptoglobina y la administración conjunta con interferón. El IFN- $\alpha$  puede contribuir a la anemia por su efecto supresor sobre la hematopoyesis y por la inducción de hemólisis inmune. No obstante, la anemia relacionada exclusivamente con el IFN- $\alpha$  es muy rara.

### **Concentración plasmática de la ribavirina**

La RBV en su mayoría es aclarada por el riñón, y las concentraciones plasmáticas están determinadas por la función renal. Por tanto, la RBV se debería dosificar de acuerdo con la función renal. Jen et al<sup>7</sup> realizaron un estudio clínico retrospectivo sobre la farmacocinética de la RBV en pacientes con hepatitis C crónica en tratamiento combinado. Utilizaron 3.450 sueros de 1.105 pacientes, y demostraron que el peso corporal, género, edad y la creatinina sérica afectaban el aclaramiento metabólico de la RBV. Es necesario resaltar que habitualmente los pacientes con hepatitis C crónica tienen una buena función renal y no se modifica el aclaramiento de la RBV. En cambio, en los cirróticos avanzados el riñón puede jugar un papel más importante, y hay que tenerlo en cuenta a la hora de tratar a los pacientes en el período pretrasplante.

Si se miden las concentraciones plasmáticas de RBV durante el tratamiento, se observa que entre el primero y el segundo mes se obtiene la concentración máxima, y ésta se mantiene estable durante todo el tiempo de administración de la RBV. Según nuestros propios datos, la concentración media de RBV oscila entre 2 y 2,5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ <sup>8</sup>. La disminución de la hemoglobina se correlaciona con la tasa plasmática de RBV, a mayor tasa plasmática menor hemoglobina; en cambio, la hemoglobina no estaba relacionada con la dosis de RBV. En nuestro estudio, no se observó una relación entre las tasas plasmáticas de RBV y la RVS. Hasta este momento los resultados son contradictorios, y no se sabe si la RVS depende de las tasas plasmáticas de RBV.

### **Contraindicaciones de la ribavirina**

El tratamiento combinado con RBV está contraindicado en los pacientes con insuficiencia renal avanzada, por sus características farmacocinéticas que inducen graves anemias hemolíticas. Además la RBV es escasamente eliminada por la hemodiálisis. De hecho en la ficha técnica se indica claramente que «la farmacocinética de la RBV se

encuentra alterada en los pacientes con disfunción renal como consecuencia de una reducción de su aclaramiento. Aquellos pacientes con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/minuto no deben recibir RBV. Si la creatinina sérica aumenta a > 2 mg/dl, su administración debe suspenderse». No obstante, hay alguna experiencia con el tratamiento combinado en pacientes en diálisis con infección por el VHC. Esto está reservado a centros especializados, que puedan mantener un control estricto de la hemoglobina y que ajusten las dosis de RBV según las tasas plasmáticas. En esas experiencias limitadas se ha controlado la anemia con eritropoyetina. En resumen, en la insuficiencia renal está contraindicado el uso de ribavirina y se puede administrar interferón en monoterapia, aunque la incidencia de efectos adversos es más alta que en pacientes sin IRC. En los pacientes trasplantados el IFN- $\alpha$  está contraindicado porque aumenta el riesgo de rechazo.

La RBV está contraindicada en pacientes con enfermedad cardíaca grave, incluida la cardiopatía inestable. También hay que tener precaución en la enfermedad pulmonar crónica y en la enfermedad cardíaca compensada, ya que la anemia puede exacerbar los síntomas de disnea y cansancio y descompensar estos procesos. Por tanto, se requiere un control más estricto y reducir la dosificación de RBV como se comentará más tarde. En la cirrosis descompensada, antes del trasplante, sería ideal erradicar el virus, pero el manejo de estos pacientes es muy complicado y las alteraciones hematológicas se ven incrementadas por el hiperesplenismo de base; también estos pacientes se deben tratar en centros especializados. Las hemoglobinopatías graves, como la talasemia mayor, son otra contraindicación. Por último, la RBV no se puede usar durante el embarazo ni durante la lactancia.

### Dosificación de la ribavirina

Ya se ha comentado la importancia de la dosis de RBV en relación con la RVS. En la práctica clínica con interferón pegilado (IFN-Peg), en los pacientes con genotipo-1 se dosifica según peso, 1.000 mg/día en los que tienen ≤ 75 kg, y 1.200 mg/día para los > 75 kg. También se puede dosificar en mg/kg, al menos es necesario una dosis > 10,6 mg/kg. Esta última forma de dosificación, quizás más exacta, es complicada en la práctica clínica, y los ajustes de la dosis con las presentaciones actuales de 200 mg no facilitan una dosificación en mg/kg: Copegus® 200 mg, comprimidos con cubierta pelicular, los comprimidos no se deben romper ni triturar; Rebetol® 200 mg, cápsulas duras. En los pacientes con genotipo-2 y 3, a partir del estudio de Hadziyannis et al<sup>9</sup>, 800 mg de RBV asociado a IFN-Peg  $\alpha$ 2a durante 24 semanas es suficiente. En la época del IFN- $\alpha$  los primeros estudios se realizaron con una dosis de 800 mg de RBV y ya mostró su efectividad. Por el contrario, una dosis de 600 mg no mejoraba la respuesta<sup>10</sup>.

La importancia de la dosis de RBV se reflejó en el estudio de Manns et al<sup>11</sup> para el registro del IFN-Peg 2b. No sólo se observó una mayor tasa de RVS en los pacientes

que recibieron la mayor dosis de IFN-Peg, sino que también la RVS estaba relacionada con una mayor dosis de RBV. De acuerdo con este análisis (*post-hoc*) la RVS se fue incrementando hasta una dosis de 13 mg/kg, entre 13 y 15 mg/kg el aumento de la tasa de RVS era escaso y después de 15 mg/kg no aumentaba. En resumen, se podría afirmar que la dosis más efectiva de RBV oscila entre 11-13 mg/kg, que corresponde a 800-1.400 mg dependiendo del peso. Los pacientes que recibieron una dosis de RBV > 10,6 mg/kg presentaron una tasa de RVS del 61%; en cambio, si la dosificación es ≤ 10,6 mg/kg la RVS fue del 50%. Esto puede reflejar un menor peso en los individuos que respondían favorablemente.

La dosificación máxima de la RBV ha sido de 1.400 mg, pero una aproximación interesante en el tratamiento de la hepatitis C crónica es aumentar la dosis de ribavirina para conseguir una mayor tasa de RVS. Se han ensayado dosis altas de ribavirina en pacientes con genotipo 1 VHC y alta carga viral tratados por primera vez. En este estudio piloto de sólo 10 pacientes se demostró que una dosis de RBV entre 1.600 y 3.600 mg/día, asociado a la dosis estándar de IFN-Peg, conseguía una RVS en el 90%. Los efectos adversos fueron importantes y fue necesaria la administración de eritropoyetina en el 100% y transfusión sanguínea en el 20% de los casos<sup>12</sup>. Este estudio, que debería ir dirigido a no respondedores, demuestra que aumentando la dosis de ribavirina se consigue incrementar la tasa de RVS; sin embargo, es necesario ajustar una dosis óptima que no origine tantos problemas de anemia.

### Efectos adversos de la ribavirina, importancia de la anemia

Se trata de un fármaco caro y con efectos adversos relacionados con la dosis: alteraciones gastrointestinales, mialgias, prurito, tos, cefalea, sequedad de boca, sabor metálico, disnea, degeneración retiniana, cataratas subcapsulares, incremento del ácido úrico y genotoxicidad. No obstante, el efecto adverso más importante es la anemia hemolítica.

La disminución de la hemoglobina aparece en la mayoría de los pacientes durante el primer mes, un 55% presentó una reducción de la hemoglobina en ese período, a partir del tercer mes era muy poco frecuente, menos del 5% por mes. La disminución de la hemoglobina es muy variable entre 0,2 g/dl y 8,6 g/dl: en un 24% la reducción de hemoglobina fue entre 2 g/dl y 3 g/dl, un 48% entre 3 g/dl y 5 g/dl, y 11% más de 5 g/dl<sup>8</sup>. En los ensayos clínicos se ha observado una reducción de la hemoglobina < 10 g/dl en el 9-13%, < 11 g/dl en el 30% y < 12 g/dl en el 50%<sup>11,13</sup>. Algunas poblaciones son más susceptibles a la anemia, como la cirrosis hepática por el hiperesplenismo, coinfecções por VIH y los pacientes con trasplante hepáticos. En este último grupo hasta un 81% de los pacientes pueden presentar una hemoglobina < 10 g/dl. En el 12% a 17% de los coinfecções hay que suspender el tratamiento, casi un 5% presentan una hemoglobina inferior a 8 g/dl, a pesar de las dosis bajas de RBV. También hay que

evitar el tratamiento conjunto con zidovudina, ya que incrementa el riesgo de anemia hemolítica.

### Tratamiento de la anemia

Es importante tratar precozmente la anemia, porque afecta la calidad de vida del paciente, el cansancio aparece con cifras de hemoglobina inferior a 12 g/dl. El cansancio es un síntoma que lo presenta el 50% de los pacientes tratados con IFN-Peg y RBV<sup>11,13</sup>, y su aumento puede predecir la retirada del fármaco. Cuando se reduce la dosis o se suspende la RBV las posibilidades de RVS disminuyen. Sin embargo, siempre es mejor reducir la dosis que suspenderla. Es necesario mantener la dosis de IFN-Peg y la RBV, sobre todo durante el primer trimestre. En el estudio HALT-C se comprobó que al reducir la dosis de RBV, en las primeras 20 semanas de tratamiento ( $\geq 80\%$  dosis inicial a  $\leq 60\%$ ), también se reducía la RVS, del 21% al 11%<sup>14</sup>. Aunque la mayoría de los pacientes presentan una reducción inicial de la hemoglobina en el primer mes, después se estabiliza y no sigue disminuyendo. Esto obliga a vigilar al paciente y no suspender la RBV, sobre todo precozmente, excepto si es estrictamente necesario.

A pesar de que sería ideal mantener el tratamiento a dosis óptimas, la primera medida para tratar la anemia es reducir o suspender la RBV. En un 20% de los pacientes tratados durante 48 semanas es necesario reducir la dosis y en un 10% suspenderla prematuramente. Los tratamientos prolongados de 48 semanas obligan a suspender la RBV con más frecuencia que los tratamientos cortos de 24 semanas: 15% frente al 5%, respectivamente<sup>9</sup>. Según ficha técnica, cuando la hemoglobina es < 10 g/dl hay que administrar sólo 600 mg/día de RBV, que es una dosis poco efectiva. Si la hemoglobina es < 8,5 g/dl se debe suspender. En los pacientes con cardiopatía estable hay que administrar 600 mg/día de RBV de forma permanente si la hemoglobina disminuye 2 g/dl, aunque sea superior a los 10 g/dl. Si después de 4 semanas de reducción de la dosis, se mantiene una hemoglobina < 12 g/dl, se suspenderá la RBV. Como norma general, siempre que lo permita la hemoglobina, se debe reintroducir escalonadamente dosis más altas de RBV hasta alcanzar la dosificación más adecuada.

La eritropoyetina es producida por el riñón en respuesta a la hipoxia e incrementa el número de eritrocitos en médula ósea. Este fármaco podría estar indicado en los pacientes anémicos para evitar la reducción de la dosis de RBV. En un ensayo aleatorizado se comparó la administración de eritropoyetina 40.000 U subcutáneas frente a placebo, en pacientes que presentaban una hemoglobina < 12 g/dl. La dosis de RBV se mantuvo en el 88% de los pacientes tratados con eritropoyetina frente al 60% del grupo placebo ( $p < 0,001$ ). La media de hemoglobina se incrementó en  $2,2 \pm 1,3$  g/dl con la eritropoyetina y en  $0,1 \pm 1,0$  g/dl con el placebo ( $p < 0,001$ ). También mejoró la calidad de vida en el grupo tratado con eritropoyetina. Aunque el objetivo del estudio no era la RVS, no observaron, a pesar de la mejor adherencia, una mayor tasa de RVS<sup>15</sup>. La eritropoyetina complica aún más el trata-

miento de estos pacientes, pero se debería considerar en aquellos que presentando una respuesta virológica haya que reducir la RBV por marcada anemia. En cualquier caso, hay que tener en cuenta el coste, y su uso no se puede generalizar hasta que no haya más evidencias. Además se ha descrito una aplasia de la serie eritropoyética por el desarrollo de anticuerpos anti-eritropoyetina.

### VIRAMIDINA

La viramidina es un profármaco de la RBV, en el hígado se convierte en RBV por acción de la adenosindeaminasa hepática. La RBV y viramidina son rápidamente eliminadas, sus moléculas y los metabolitos son excretados por el riñón y tienen una  $T_{máx}$  de 1,5-3 h. Experimentalmente, la retención hepática de la RBV derivada de una dosis oral de viramidina es 3 veces mayor que la RBV oral. En cambio, la concentración de fosfatos de RBV en los hematíes es mucho menor, de ahí que se pueda mantener una concentración más estable de hemoglobina.

Es un fármaco seguro y se tolera bien. Los efectos adversos con dosis de 200, 600 y 1.200 mg fueron: 0, 26 y 50%, respectivamente; la mayoría leves y desaparecieron sin secuelas<sup>16</sup>.

Se han comunicado en EASL 2004 (abstract 479) y en AASLD 2004 (abstract 519) los datos de un ensayo en fase 2, aleatorizado, controlado y multicéntrico con IFN-Peg alfa-2a y viramidina o RBV en 180 pacientes tratados por primera vez con hepatitis C crónica. Estos resultados no se han publicado definitivamente, y se pueden consultar en una revisión reciente sobre la RBV y análogos publicada por Gish, investigador principal del estudio<sup>17</sup>. Los pacientes fueron aleatorizados en 4 brazos: viramidina 400, 600 u 800 mg dos veces al día y RBV 1.000-1.200 mg/día. La RVS fue algo menor en los tratados con viramidina, aunque no estadísticamente significativa: RVS de la viramidina 23%, 37% y 29%, respectivamente, y en el brazo de RBV del 44%. La anemia se presentó con menos frecuencia en el grupo de la viramidina que en la RBV (4% frente a 27%,  $p < 0,001$ ). La incidencia de anemia fue en los brazos de la viramidina del 0%, 2% y 11%, respectivamente; en el grupo de la RBV fue del 27%. Basados en estos datos se consideró que la mejor dosis para futuros estudios era de 600 mg/12 h.

En la actualidad se están desarrollando 2 ensayos clínicos en fase 3, VISER-1 (INF-Peg 2a) y VISER-2 (IFN-Peg 2b) (*Viramidine's safety and efficacy versus ribavirin*), para conocer la RVS y la aparición de anemia de la viramidina. En los 2 estudios se comparan 600 mg/12 h de viramidina frente a 1.000-1.200 mg/día de RBV en tratamiento combinado con IFN-Peg alfa 2a o 2b. La fase de reclutamiento ha sido completada, y se han incluido en cada ensayo clínico 1.000 pacientes, aproximadamente.

### LEVOVIRINA

La levovirina es la L-enantiomero de la RBV y no origina anemia hemolítica. Tiene una actividad inmunomodula-

dora similar a la RBV, pero no tiene actividad antiviral directa. El desarrollo de la levovirina se suspendió por la pobre actividad antiviral.

## NIVEL DE EVIDENCIA

Según los ensayos clínicos comentados<sup>1,2,9,11,13,14</sup> y la revisión de la Cochrane<sup>18,19</sup> se puede afirmar con un nivel de evidencia IA:

- La monoterapia con ribavirina no parece tener efectos beneficiosos para los pacientes con hepatitis C crónica. Además la monoterapia con ribavirina se asocia a un mayor riesgo de anemia.
- El tratamiento combinado con interferón y ribavirina aumenta el número de pacientes que eliminan el virus de la hepatitis C, pero también incrementa el riesgo de efectos adversos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Di Bisceglie AM, Conjeevaram HS, Fried MW, Sallie R, Park Y, Yurdaydin C, et al. Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C. *Ann Inter Med.* 1995;123:897-903.
2. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med.* 1998;339:1485-92.
3. Pawlotsky JM, Dari H, Neumann A, Hezode C, Germanidis G, Lonjon I, et al. Antiviral action of ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2004;126:703-14.
4. Asahina Y, Izumi N, Enomoto N, Uchihara M, Kurosaki M, Onuki Y, et al. Mutagenic effects of ribavirin and response to interferon/ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2005;43:623-9.
5. Young KC, Lindsay KL, Lee K-J, Liu W-Ch, He J-W, Milstein SL, et al. Identification of a ribavirin-resistant NS5B mutation of hepatitis C virus during ribavirin monotherapy. *Hepatology.* 2003;38:869-78.
6. Dixit NM, Layden-Almer JE, Layden TJ, Perelson AS. Modeling how ribavirin improves interferon response rates in hepatitis C virus infection. *Nature.* 2004;432:922-4.
7. Jen JF, Glue P, Gupta S, Zambas D, Hajian G. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *C. Ther Drug Monit.* 2000;22(5): 555-65.
8. Salmerón J, Muñoz de Rueda P, Gila A, Andrade R, Lucena MI, Diago M, et al. Estudio de las tasas plasmáticas de ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, genotipo 1, tratados con interferón pegilado y ribavirina [resumen]. *Gastroenterol Hepatol.* 2006;29(Supl 1):128.
9. Hadziyannis SJ, Sette HJR, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon- $\alpha$ -2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomised study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Inter Med.* 2004;140: 346-55.
10. Salmerón J, Ruiz Extremera A, Torres C, Rodríguez Ramos L, Lavín I, Quintero D, et al. Interferon versus ribavirin plus interferon in chronic hepatitis C previously resistant to interferon: a randomized trial. *Liver.* 1999;19:275-80.
11. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman ML, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet.* 2001;358:958-65.
12. Lindahl K, Stable L, Bruchfeld A, Schvarcz R. High-dose ribavirin in combination with standard dose peginterferon for treatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005;41: 275-9.
13. Fried MW, Shiffman ML, Reddy R, Smith C, Marinoss G, Gonçalves FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347: 975-82.
14. Shiffman M, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima CH, Wright EC, Everson GT, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology.* 2004;126:1015-23.
15. Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, Shiff ER, Shiffman ML, Sulkowski MS, et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology.* 2004;126:1302-11.
16. Lin CC, Philips L, Xu C, Yeh LT. Pharmacokinetics and safety of viramidine, a prodrug of ribavirin, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2004;44:265-75.
17. Gish RG. Treatment HCV with ribavirin analogues and ribavirin-like molecules. *JAC.* 2006;57:8-13.
18. Brok J, Gluud LL, Gluud C. Monoterapia con ribavirina para la hepatitis C crónica [revisión Cochrane traducida]. En: La Biblioteca Cochrane Plus [traducida de The Cochrane Library. Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.; 2006], 2006. N.º 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>
19. Brok J, Gluud LL, Gluud C. Ribavirina más interferón versus interferón sólo para la hepatitis C crónica [revisión Cochrane traducida]. En: La Biblioteca Cochrane Plus [traducida de The Cochrane Library, Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.; 2006], 2006. N.º 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>