

# ¿Por qué no reciben tratamiento todos los pacientes con una hepatopatía crónica relacionada con el virus de la hepatitis C?

J. Crespo, G. San Miguel, F. García Pajares, B. Castro y F. Pons Romero

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Analizar la prevalencia de pacientes con una hepatopatía crónica relacionada con el virus de la hepatitis C no sometidos a tratamiento antiviral y los motivos por lo que éste no fue indicado.

**PACIENTES Y MÉTODOS:** Se analizaron de forma prospectiva las variables demográficas, clínicas, biológicas e histológicas de 718 pacientes infectados por el virus de la hepatitis C remitidos para evaluación terapéutica durante el período comprendido entre enero de 1990 y de 1998. Los pacientes fueron divididos en dos grupos según recibieran o no tratamiento.

**RESULTADOS:** Recibieron tratamiento antiviral 393 enfermos, mientras que en 325 casos no se consideró indicada su aplicación. Las causas más frecuentes para no iniciar la terapéutica fueron la edad avanzada, la presencia de una cirrosis descompensada y la negativa del paciente a ser sometido a tratamiento antiviral.

**CONCLUSIONES:** Un amplio subgrupo de pacientes con hepatopatía crónica relacionada con el virus de la hepatitis C no reciben tratamiento antiviral; este hecho está relacionado fundamentalmente con: a) la avanzada edad de los sujetos en el momento del diagnóstico; b) el diagnóstico en fases avanzadas de la enfermedad, y c) la negativa del paciente a recibir dicho tratamiento una vez informado de los potenciales riesgos y beneficios del mismo.

(*Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 181-185)

## WHY ARE NOT ALL PATIENTS WITH CHRONIC LIVER DISEASE ASSOCIATED WITH HEPATITIS C VIRUS TREATED?

**AIMS:** To analyze the prevalence of patients with chronic liver disease associated with hepatitis C virus (HCV) not undergoing antiviral treatment and the reasons for which this treatment was not indicated.

Correspondencia: Dr. J. Crespo.  
Servicio de Aparato Digestivo.  
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.  
Avda. de Valdecilla, s/n. 39008 Santander.  
Correo electrónico: javiercrespo@teleline.es

Recibido el 27-6-00; aceptado para su publicación el 10-10-00.

**PATIENTS AND METHODS:** 718 patients with HCV infection referred for therapeutic evaluation between January 1990 and January 1998. Demographic, clinical, biological and histological variables were prospectively analyzed. The patients were divided into two groups: treated and untreated.

**RESULTS:** 393 patients were treated and in 325 patients antiviral treatment was not considered to be indicated. The most frequent reasons for not starting therapy were advanced age, the presence of decompensated cirrhosis and the patients' refusal to undergo antiviral treatment.

**CONCLUSIONS:** A broad subgroup of patients with chronic liver disease associated with HCV do not receive antiviral treatment. This is related with: a) patients' advanced age at diagnosis, b) diagnosis at the advanced stages of the disease, and c) patients' refusal to undergo such treatment after being informed of its potential risks and benefits.

El virus de la hepatitis C (VHC) constituye la causa más frecuente de hepatopatía crónica en el mundo occidental<sup>1-3</sup>. Además, actúa como cofactor de otras enfermedades hepáticas, como las relacionadas con el alcohol, la hepatitis por el virus de la hepatitis B y el hepatocarcinoma<sup>4-6</sup>. La necesidad de realizar un tratamiento adecuado de la hepatitis crónica por el VHC se encuentra determinada por múltiples razones: a) la regresión espontánea de la enfermedad es excepcional<sup>2,3</sup>; b) constituye un problema sociosanitario de primera magnitud; c) la morbilidad asociada con enfermedades hepáticas es superior en estos pacientes que en la población general; d) la hepatitis crónica por el VHC es, en general, progresiva y determina en un porcentaje significativo de casos la aparición de una cirrosis hepática a largo plazo<sup>7,8</sup>, y e) la elevada frecuencia de desarrollo de hepatocarcinoma en las infecciones de larga evolución<sup>6</sup>.

El tratamiento frente al VHC está basado en la combinación de interferón alfa y ribavirina que induce, en las mejores series, una tasa de respuesta sostenida cercana al 40% en pacientes no tratados previamente, del 10 al 20% en pacientes que no respondieron con anterioridad a la monoterapia con interferón y del 60-70% en pacientes con recaídas tras el tratamiento previo con interferón<sup>9-14</sup>;

además, esta tasa relativamente baja de respuesta sostenida sólo se alcanza en grupos muy seleccionados y a costa de un número no despreciable de efectos secundarios y de deterioro de la calidad de vida durante la administración del tratamiento<sup>15</sup>. Por tanto, el tratamiento actual de las hepatopatías relacionadas con el VHC está lejos de ser ideal, ya que consigue la curación de un número relativamente reducido de pacientes, sólo está indicado en algunos subgrupos de enfermos, es caro, su administración conlleva cierta dificultad y su coste es elevado<sup>16-18</sup>.

Se han publicado cientos de ensayos que analizan los regímenes terapéuticos más eficaces<sup>9-14</sup>, pero son mínimos los trabajos donde se recogen de forma sistemática las características clínicas de los pacientes no sometidos a tratamiento antiviral y las causas para no iniciarlo. Por este motivo, los objetivos de este trabajo han sido: *a*) analizar las características demográficas, clínicas e histológicas de los pacientes diagnosticados de una hepatopatía relacionada con el VHC que no han sido sometidos a tratamiento antiviral, y *b*) investigar los motivos por los que dicho tratamiento no fue realizado en una serie consecutiva de pacientes referidos a las consultas externas de nuestro servicio durante un período de 8 años.

## PACIENTES Y MÉTODO

### Pacientes

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes positivos para el VHC remitidos a la consulta externa de nuestro servicio (centro de referencia para 550.000 habitantes) durante un período de 8 años (enero de 1990 a enero de 1997) para evaluar las posibilidades terapéuticas. Se excluyeron de este análisis los pacientes: *a*) remitidos para evaluación de un potencial trasplante hepático por una hepatopatía relacionada con el VHC ( $n = 78$ ); *b*) infectados por el VHC que fueron remitidos para evaluación de una lesión hepática ocupante de espacio ( $n = 31$ ); *c*) que abandonaron voluntariamente la consulta durante el período de seguimiento ( $n = 42$ ), y *d*) coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana ( $n = 33$ ). En todos los pacientes se evaluó la necesidad de administrar tratamiento antiviral y se anotaron los motivos por los que no fueron tratados durante su seguimiento. Los enfermos fueron informados acerca de las posibilidades de éxito del tratamiento y de los potenciales efectos secundarios. Todos los pacientes no tratados fueron evaluados un mínimo de dos veces al año. Se determinó el consumo de alcohol en el momento del diagnóstico y/o en los 5 años previos al mismo mediante un interrogatorio dirigido; en función de este criterio se establecieron tres grupos: *a*) pacientes con ingesta etílica igual o superior a 80 g de etanol al día; *b*) sujetos con una ingesta de alcohol diaria que osciló entre 40 y 80 g de etanol al día, y *c*) enfermos con una ingesta de alcohol inferior a 40 g al día. El estudio cumplía con las normas del protocolo de Helsinki para investigación biomédica.

### Variables clínicas analizadas y métodos de laboratorio

En todos los pacientes se analizaron las siguientes variables: edad en el momento del diagnóstico, inicio estimado de la enfermedad, duración estimada de la enfermedad, sexo, modo más probable de adquisición de la infección, existencia o no de un episodio previo indicativo de hepatitis aguda, transaminasa glutámico oxalacética (GOT), transaminasa glutámico pirúvica (GPT), gammaglutamil transpeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina (FA), bilirrubina total (BT), albúmina, gammaglobulina, actividad de protrombina, cifra de plaquetas, ferritina, índice de saturación de la transferrina, existencia de autoanticuerpos (antimitocondriales, antinucleares, frente al músculo liso y antimicrosomales), concentraciones de alfa-1-antitripsina y ceruloplasmina.

### Estudios serológicos

Se determinaron HBsAg, anti-HBc, anti-HBs, anti-HD total y anti-VIH 1 y 2 mediante ensayos de enzoinmunoanálisis comerciales. Los anticuerpos frente al VHC fueron detectados mediante ELISA de tercera generación (Ortho Diagnostic System, Raritan, EE.UU.) y confirmados mediante un RIBA-3 (Chiron Corporation, Emeryville, EE.UU.). En todos los casos se detectó la presencia de viremia mediante transcripción reversa seguida de amplificación genómica (Amplicor, Hoffmann-La Roche, Basilea, Suiza).

### Estudio histológico

Se llevó a cabo una biopsia hepática de los pacientes, previo consentimiento informado y en ausencia de contraindicación formal alguna, mediante biopsia ciega o dirigida por eco con aguja tipo Tru-cut. Las biopsias hepáticas se fijaron en formaldehído y con posterioridad se incluyeron en parafina. Se realizaron tinciones de hematoxilina-eosina, tricrómico de Masson, tinción de Gordon y tinción de Perls. Las biopsias hepáticas fueron graduadas en función del sistema de puntuación METAVIR<sup>19,20</sup>. La actividad se cuantificó en función de las lesiones necroinflamatorias (0: sin actividad; 1: mínima actividad; 2: actividad moderada; 3: actividad intensa). El estadio de fibrosis fue graduado en función de una escala cuantitativa (0 = sin fibrosis, 1 = fibrosis portal sin septos, 2 = fibrosis portal más septos de escasa cuantía, 3 = fibrosis portal más abundante septos fibrosos, 4 = cirrosis). Se evaluó la velocidad de progresión de la fibrosis en función de la siguiente fórmula: velocidad de progresión de la fibrosis = estadio de fibrosis/duración estimada de la enfermedad en años (unidades arbitrarias de fibrosis/año).

### Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete informático SPSS versión 7.5. Las variables cuantitativas continuas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar. Las diferencias entre las variables dicotómicas se analizaron mediante el test de la  $\chi^2$ . La diferencia entre las medias de las variables continuas se determinaron mediante los análisis de la variancia, de la *t* de Student y ANOVA para en el caso de variancias homogéneas, o bien la *U* de Mann-Whitney en el caso de variancias no homogéneas.

## RESULTADOS

Se han analizado un total de 718 pacientes, distribuidos en dos grandes grupos: grupo I, formado por 393 enfermos que fueron sometidos a distintos regímenes antivirales (297 varones; edad media:  $26,1 \pm 10,6$  años; rango 16-65 años), y grupo II, constituido por 325 pacientes que no recibieron tratamiento (226 varones; edad media  $35,3 \pm 15,2$  años; rango 14-81 años).

### Características demográficas y consumo de alcohol

La enfermedad fue adquirida mediante un mecanismo percutáneo en 207 sujetos del grupo tratado y en 105 del grupo no tratado; en 72 casos del grupo tratado y en 90 casos del grupo no tratado, el mecanismo fue transfusional; el resto de los pacientes (114 casos del grupo tratado y 130 del no tratado) no presentaron ningún factor de riesgo definido para infección por VHC ( $p < 0,0001$ ). Por tanto, la vía percutánea predominó en los pacientes tratados, mientras que en los pacientes no tratados fue más frecuente el origen desconocido de la infección. El antecedente clínico indicativo de hepatitis aguda fue, asimismo, más habitual en los pacientes tratados (el 23,7% de los tratados frente al 15,7% de los no tratados;  $p = 0,012$ ). No hubo diferencias respecto al sexo. El consumo excesivo de alcohol fue más frecuente en los pacientes no trata-

**TABLA I. Características epidemiológicas, demográficas, analíticas y consumo de alcohol en función de la indicación o no de tratamiento antiviral**

	Tratados (%)	No tratados (%)	p
Número	393	325	
Antecedente epidemiológico			
UDVP (%)	207 (52,7)	105 (32,3)	
Posttransfusional (%)	72 (18,7)	90 (27,7)	
Desconocido (%)	114 (29,7)	130 (40)	0,0001
Episodio de hepatitis aguda (%)	93 (23,7)	51 (15,7)	0,012
Sexo masculino (%)	297 (73)	226 (69,3)	NS
Edad al diagnóstico (años)	26,1 ± 10,6	35,3 ± 15,2	0,0001
Consumo de alcohol (g de alcohol/día)			
Mayor de 80 g/día (%)	43 (10,7)	78 (24,7)	
Entre 40 y 80 g/día (%)	69 (17,7)	69 (18,1)	
Menor de 40 g/día (%)	281 (71,7)	187 (57,1)	0,001
GOT (U/l)	87,0 ± 78,1	68,21 ± 73,2	0,004
GPT (U/l)	176,7 ± 180,6	108,0 ± 161,4	0,0001
GGT (U/l)	59,1 ± 72,1	55,0 ± 52,6	NS
Fosfatasa alcalina (U/l)	88,4 ± 55,2	88,6 ± 45,3	NS
Albumina (mg%)	4,7 ± 2,9	4,3 ± 0,5	NS
Gammaglobulina (mg%)	2,0 ± 0,1	1,5 ± 0,5	NS
Bilirrubina total (mg%)	0,8 ± 1,2	0,7 ± 0,6	NS
Ferritina (ng/ml)	201,1 ± 241,2	218,0 ± 224,9	NS
Sideremia (ng/ml)	132,3 ± 54,4	120,3 ± 55,8	NS

UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral; NS: no significativo.

dos que en aquellos sometidos a tratamiento con interferón alfa ( $p = 0,001$ ) (tabla I).

#### Características analíticas

Las concentraciones séricas de GOT y GPT fueron discretamente superiores en los pacientes tratados respecto a los no tratados ( $p = 0,004$  y  $p = 0,0001$ , respectivamente). No se observaron diferencias con significación estadística en el resto de los parámetros analíticos analizados (tabla I).

#### Características histológicas

Se dispuso de un cilindro hepático para efectuar un análisis histológico en 327 pacientes del grupo tratado (83,2%) y en 79 sujetos del grupo de pacientes no tratados (24,3%). Además, en 23 pacientes del grupo tratado y en 45 casos no tratados existían signos clinicobiológicos indicativos de cirrosis; por consiguiente, 25 sujetos tratados (6,7%) y 50 pacientes no tratados (17%) presentaban una cirrosis por VHC en el momento del diagnóstico. La actividad necroinflamatoria fue superior en los pacientes tratados respecto a los no tratados ( $p = 0,001$ ). Sin embargo, el índice de fibrosis fue claramente más elevado en los enfermos no sometidos a tratamiento antiviral ( $p < 0,0001$ ). Cuando en el análisis incluimos sólo a los pacientes con diagnóstico histológico, los resultados descritos con anterioridad se mantienen, aunque la potencia estadística es claramente inferior ( $p < 0,05$ ) (tabla II).

#### Motivos para no iniciar el tratamiento antiviral

Los motivos por los que los pacientes no fueron sometidos a monoterapia con interferón o a terapia combinada

**TABLA II. Características histológicas de los pacientes**

	Tratados (%)	No tratados (%)	p
Biopsia disponible	327 (83,2)	79 (24,3)	
Índice de actividad necroinflamatoria (0-III)			
0	2 (0,3)	1 (1,3)	
I	56 (17,3)	20 (30,7)	
II	134 (42,1)	29 (43,7)	
III	119 (37,1)	10 (15,1)	0,001
Estadio de fibrosis (0-IV)*			
0	15 (4,2)	11 (8,5)	
I	134 (38,2)	27 (21)	
II	127 (36,2)	25 (19,5)	
III	49 (14)	14 (10,9)	
IV	25 (7,1)	51 (39,8)	0,0001

\*Para el análisis estadístico del estadio de fibrosis, a los enfermos en los que el diagnóstico de cirrosis se obtuvo mediante análisis histológico se han añadido aquellos con signos clinicobiológicos indicativos de cirrosis.

**TABLA III. Causas de no tratamiento**

	Número de casos no tratados	%
Sujeto mayor de 60 años	69	19,7
Toxicomanía activa	62	17,7
Negativa del paciente	52	14,8
Cirrosis avanzada	50	14,3
Pruebas de función hepática persistentemente normales	44	12,6
Viremia negativa (dos o más determinaciones)	28	8,7
Enfermedad orgánica asociada	26	8
Trastorno psiquiátrico que contraindica el tratamiento	22	6,7
Coinfección por el virus de la hepatitis B	18	5,7
Hepatocarcinoma como forma de inicio	10	3
Sujeto mayor de 60 años y cirrosis avanzada	28	8
Sujeto mayor de 60 años y enfermedad orgánica	15	4,2
Sujeto mayor de 60 años y hepatocarcinoma	9	2,5

En esta tabla se incluyen 24 de los 42 pacientes excluidos del análisis clínico porque conocemos el motivo para no iniciar el tratamiento. En algunos pacientes, había más de un motivo para no indicar dicho tratamiento.

con interferón y ribavirina se exponen en la tabla III. Las causas más frecuentes fueron la edad avanzada en el momento del diagnóstico, la negativa del paciente a someterse al tratamiento indicado, la existencia de una toxicomanía activa y la presencia de una cirrosis descompensada (o con hipersplenismo grave asociado).

#### DISCUSIÓN

La hepatitis crónica C constituye un grave problema sociosanitario, ya que conlleva una disminución de la esperanza de vida y comporta unos elevados costes cuando progresa hacia los estadios más avanzados de la enfermedad (cirrosis y hepatocarcinoma)<sup>9,10,18</sup>. En la actualidad, la terapia inicial debe efectuarse con la combinación de interferón y ribavirina durante un período de 12 meses<sup>18</sup>; sin embargo, la respuesta bioquímica y virológica sostenida sólo se consigue en cerca del 40% de los casos<sup>9-14,18</sup>.

Al elevado número de pacientes no respondedores se unen los pacientes no tratados, que en muchos casos constituyen cerca del 50% de los casos conocidos infectados por el VHC. El objetivo fundamental de este trabajo ha sido analizar los motivos por los que este amplio grupo de enfermos diagnosticados de hepatitis C no es sometido a tratamiento. Los sujetos mayores de 60 años en el momento de efectuar el diagnóstico de una hepatopatía relacionada con el VHC constituyen un importante subgrupo en el espectro demográfico de dicha infección<sup>21</sup>; en éstos, la terapia es mal tolerada, la tasa de respuesta es inferior a la de los pacientes menores de esa edad y los estudios coste-eficacia no han demostrado un incremento significativo de la ganancia en años o en calidad de vida, motivos por los que, generalmente, no se instaura el tratamiento<sup>17,18</sup>. En nuestra serie, cerca de un 20% de los pacientes no tratados eran mayores de 60 años, siendo éste uno de los motivos más frecuentes para no indicar el tratamiento. Esta edad también se relaciona con el diagnóstico en fases muy avanzadas de la enfermedad, y es un hallazgo relativamente frecuente en los sujetos infectados por el VHC dada la escasez de síntomas de la enfermedad en sus fases iniciales<sup>6,22</sup>. Además, en estos pacientes es frecuente la ausencia de factores de riesgo identificables para la adquisición del VHC, como se demuestra en este trabajo. Un elevado grado de fibrosis es el mejor factor predictivo de ausencia de respuesta en los pacientes con una hepatopatía relacionada con el VHC<sup>23</sup>. A pesar de que no existe un consenso general, parece razonable someter a tratamiento antiviral a los sujetos con una cirrosis hepática en estadios iniciales, tanto con la esperanza de conseguir una respuesta mantenida (con una probabilidad discretamente inferior que en los sujetos con menores grados de fibrosis) como de disminuir la prevalencia de un posterior hepatocarcinoma (datos no confirmados obtenidos en análisis retrospectivos)<sup>18,24-26</sup>. Por estos motivos, en nuestra serie tratamos a un grupo relativamente numeroso de pacientes cirróticos (25 casos); sin embargo, la presencia de una cirrosis avanzada es casi un impedimento para la realización de un tratamiento antiviral clásico debido a la intolerancia a las dosis habituales o a las contraindicaciones mayores para iniciar el mismo<sup>13,27</sup>. Es probable que el diagnóstico tardío de la infección por el VHC explique el mayor índice de fibrosis de los sujetos no tratados con respecto a los que reciben tratamiento. Además, el diagnóstico en fases avanzadas de la enfermedad (caracterizadas por un escaso componente inflamatorio pero elevado componente fibrótico) puede explicar, al menos parcialmente, las diferencias en los hallazgos histológicos entre los pacientes tratados y no tratados, si bien el relativo escaso número de pacientes a los que se realizó una biopsia en el grupo no tratado debe hacernos interpretar con cautela estos resultados. El hepatocarcinoma, última etapa de la infección por el VHC, no responde al tratamiento antiviral y, por tanto, su utilización está contraindicada<sup>28</sup>. El tratamiento induce, con una frecuencia elevada, efectos secundarios, algunos potencialmente graves<sup>15,29,30</sup>; este hecho, asociado a la baja tasa de respuesta y a la ausencia de manifestaciones clínicas en un elevado porcentaje de

pacientes, probablemente explica la negativa de algunos enfermos a iniciar el tratamiento una vez han sido informados. Este aspecto ha sido poco estudiado, pero un análisis preliminar de nuestros datos (datos no expuestos) sugiere la existencia de una relación entre esta negativa y el nivel cultural del paciente. Otro factor determinante en la aceptación por parte del paciente es la predisposición y experiencia del facultativo en la toma de decisiones en casos dudosos; dada la dilatada experiencia en el tratamiento de estos pacientes en nuestro centro, es probable que estas cifras sean menores que en otros grupos. Asimismo, la potencial toxicidad del tratamiento condiciona su uso en pacientes con diferentes enfermedades orgánicas no relacionadas con el VHC, ya que pueden agravar un proceso patológico subyacente. Por último, los sujetos con trastornos psiquiátricos (muy prevalentes en los consumidores de drogas por vía parenteral) no deben ser sometidos a tratamiento por el riesgo de un empeoramiento de su sintomatología neuropsicológica<sup>31</sup>.

Otro subgrupo conflictivo para iniciar la terapia es el formado por los sujetos con unas transaminasas persistentemente normales. En nuestra serie 44 pacientes no fueron tratados por ese motivo. Estos enfermos se caracterizan, en general, por la presencia de una hepatitis crónica leve con un bajo índice de fibrosis, cuya historia natural está mal definida<sup>32,33</sup>. Los escasos ensayos clínicos de tratamiento en estos pacientes han ofrecido resultados muy similares a los de los enfermos con transaminasas elevadas, es decir, tasas de respuesta que se aproximan al 15% en monoterapia<sup>34</sup>. Sin embargo, se han descrito agravamientos de la hepatopatía durante o después del tratamiento, motivo por el que en la actualidad éste no está indicado fuera de un ensayo clínico aleatorizado. Quizá el tratamiento de profesionales sanitarios en quienes la infección por el VHC sea motivo de conflictos laborales constituya una excepción a esta regla.

Se ha establecido una estrecha relación entre la ingestión elevada de alcohol y la velocidad de progresión de la hepatitis C, bien por un mecanismo aditivo o sinérgico<sup>4,35,36</sup>. Desde el punto de vista terapéutico se ha observado una mínima respuesta al tratamiento en los pacientes con un consumo elevado de alcohol y un importante número de abandonos de la terapia, lo que se traduce en una contraindicación para su tratamiento, en particular si la ingestión persiste durante o inmediatamente antes del tratamiento. Es obvio que la persistencia de la drogadicción por vía parenteral constituye una contraindicación formal para el establecimiento de una terapia de alto coste y un gran número efectos secundarios debido a los riesgos de abandono del tratamiento, indocilidad terapéutica y reinfección por otros genotipos del VHC (además del potencial riesgo de infección por otros virus hepatotrópicos y del VIH). Estos mecanismos explican más del 15% de las contraindicaciones al tratamiento en nuestro medio.

Además de los grupos antes mencionados, la recidiva de la infección en los pacientes sometidos a trasplante hepático por una hepatopatía relacionada con el VHC o el tratamiento antiviral en los pacientes con una coinfección del VHB y el VHC son motivo de debate, pero en ningún



caso el tratamiento estaría indicado fuera de un protocolo clínico bien estructurado, lo que motiva que sea aún mayor el número de pacientes infectados por el VHC no sometidos a tratamiento antiviral<sup>5,37</sup>.

Con los datos presentados, y dados los resultados relativamente escasos del tratamiento, podemos concluir que la terapia de los pacientes con una infección por el VHC está lejos de ser ideal. Para aumentar el número de casos subsidiarios de un adecuado tratamiento, la investigación futura debería abordar múltiples aspectos, tanto de salud pública (mediante el diseño de programas destinados al diagnóstico en fases precoces de la infección por el VHC), como farmacológicos (antivirales mejor tolerados, con respuestas más amplias y con menor número de contraindicaciones) o educacionales (disminución del número de usuarios de drogas por vía parenteral y de alcoholismo). No es probable que las actuales perspectivas de tratamiento, como las nuevas formulaciones de interferón (pegilado), alteren de forma sustancial el número de pacientes subsidiarios de tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

- Esteban JI, Esteban R, Viladomiu L, López-Talavera JC, González A, Hernández JM et al. Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. *Lancet* 1989; 2: 294-297.
- Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995; 332: 1463-1466.
- Alter HJ, Hadler SC, Judson FN, Mares A, Alexander WJ, Hu P et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. *N Engl J Med* 1992; 327: 1899-1905.
- Schiff ER. Hepatitis C and alcohol. *Hepatology* 1997; 26 (Supl I): 39-42.
- Crespo J, Lozano JL, de la Cruz F, Rodrigo L, Rodríguez M, San Miguel G et al. Hepatitis C viremia in chronic active hepatitis B. Prevalence and clinical significance. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1147-1151.
- Crespo J, Dueñas C, Sánchez-Antolín G, Fábrega E, Carte B, Pons-Romero F. Infección por los virus de la hepatitis B y C en los pacientes con carcinoma hepatocelular. *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 241-245.
- Joya-Vázquez PP, Bruguera M, Sánchez-Tapias JM, Ampurdanés S, Ventura PJ. Progresión de la fibrosis hepática en la hepatitis crónica C. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23: 1-6.
- Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, Takayanagi M, Yoshioaka K, Kakumu S et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998; 27: 1394-1402.
- McHutchinson JG, Gordon SC, Schiff ER, Shifman ML, Lee WM, Rustgi VK et al. For the Hepatitis International Therapy Group. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-1499.
- Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G et al, for the International Hepatitis Interventional Therapy Group. Randomised trial of interferon alpha-2b 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. *Lancet* 1998; 352: 1426-1432.
- Lo Iacono O, Castro A, Diago M, Moreno JA, Fernández-Bermejo M, Vega P et al. Interferon alpha-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C patients who have not responded to interferon monotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 463-469.
- Ampurdanés S, Olmedo E, Maluenda MD, Forns X, López-Labrador FX, Costa J et al. Permanent response to alpha-interferon therapy in chronic hepatitis C is preceded by rapid clearance of HCV-RNA from serum. *J Hepatol* 1996; 25: 827-832.
- Crespo J, Pons Romero F. Tratamiento de la hepatitis crónica. En: Esplugues JV, Piqué JM, editores. *Terapéutica farmacológica de las enfermedades del aparato digestivo*. Editorial EUNSA 1996; 233-274.
- Crespo J, Pons-Romero F. Tratamiento de la hepatitis crónica C. En: Pajares García JM, editor. *Temas actuales en aparato digestivo*. Barcelona: Fundación ProMedic, 1998; 299-320.
- Fattovich G, Giustina G, Favarato S, Ruol A, Investigators of the Italian Association for the Study of the Liver. A survey of adverse events in 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alpha interferon. *J Hepatol* 1996; 24: 38-43.
- Fried MW, Hoofnagle JH. Therapy of hepatitis C. *Semin Liver Dis* 1995; 15: 82-91.
- Buti M, Casado MA, Fosbrook L, Esteban R. Cost effectiveness of the treatment of chronic hepatitis C with interferon-alpha. *Gastroenterol Hepatol* 1998; 21: 161-168.
- EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31 (Supl I): 1-268.
- The METAVIR Cooperative Group. Inter and intra-observer variation in the assessment of liver biopsy of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994; 20: 15-20.
- Poynard T, Bedossa P, Chevallier M, Mathurin P, Lemonnier C, Trepo C et al. A comparison of three interferon alpha-2b regimens for long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1995; 332: 1457-1462.
- Sacristán B, Gastanares MI, Elena A, Sacristán M, Barcenilla J, García JC et al. Infección por el virus de la hepatitis C. Estudio seroepidemiológico en población general de La Rioja. *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 331-335.
- Ruiz J, Sangro B, Cuende JJ, Belouqui O, Riezu-Boj JJ, Herrero JJ et al. Hepatitis B and C viral infections in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1992; 16: 637-641.
- Thomas HC, Torok ME, Forton DM, Taylor-Robinson SD. Possible mechanisms of action and reasons for failure of antiviral therapy in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31 (Supl 1): 152-159.
- Bonino F, Oliveri F, Colombatto P, Coco B, Mura D, Realdi G et al. Treatment of patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *J Hepatol* 1999; 31 (Supl 1): 197-200.
- International Interferon-alpha Hepatocellular Carcinoma Study Group. Effect of interferon-alpha on progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. *Lancet* 1998; 351: 1535-1539.
- Imai Y, Kawata S, Tamura S, Yabuuchi I, Noda S, Inada M et al. Relation of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1998; 129: 94-99.
- Zavaglia C, Airolidi A, Pinzello G. Antiviral therapy of HBV- and HCV-induced liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 234-241.
- Llovet JM, Sala M, Castells L, Suárez Y, Vilana R, Bianchi L et al. Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000; 31: 54-58.
- Vial T, Descotes J. Clinical toxicity of the interferons. *Drug Saf* 1994; 10: 115-150.
- Renault PF, Hoofnagle JH. Side effects of alpha interferon. *Semin Liver Dis* 1989; 9: 273-277.
- Dieperink E, Willenbring M, Ho SB. Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: a review. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 867-876.
- Mathurin P, Moussalli J, Cadranet JF, Thibault V, Charlotte F, Dumouchel P et al. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity. *Hepatology* 1998; 27: 868-872.
- Rossini A, Ravaggi A, Agostinelli E, Bercich L, Gazzola GB, Radaeli E et al. Virological characterization and liver histology in HCV positive subjects with normal and elevated ALT levels. *Liver* 1997; 17: 133-138.
- Sangiovanni A, Morales R, Spinzi G, Rumi MG, Casiraghi A, Ceriani R et al. Interferon alpha treatment of HCV RNA carriers with persistently normal transaminase levels: a pilot randomized controlled study. *Hepatology* 1998; 27: 853-856.
- Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, McCarthy M, Layden TJ. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology* 1998; 28: 805-809.
- Tamai T, Seki T, Shiro T, Nakagawa T, Wakabayashi M, Imamura M et al. Effects of alcohol consumption on histological changes in chronic hepatitis C: a clinicopathological study. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24 (Supl): 106-111.
- Crespo J, Carte B, Lozano JL, Casafont F, Rivero M, de la Cruz F et al. Hepatitis C virus recurrence after liver transplantation: relationship to anti-HCV core IgM, genotype, and level of viremia. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1458-1462.