

Hepatitis crónica C: tratamiento inicial en pacientes no tratados

M. Diago

Sección de Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital General Universitario. Valencia.

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) constituye un importante problema de salud pública en todo el mundo, con más de 170 millones de personas infectadas. Se estima en más de 800.000 las personas infectadas en España. La mayoría de estas personas son portadoras de una enfermedad crónica hepática, asintomática en muchas ocasiones, pero que podrá evolucionar a cirrosis hepática y hepatocarcinoma en un elevado porcentaje de casos. Conseguir la erradicación del VHC es un objetivo primario en el tratamiento de este proceso con la finalidad de detener la progresión de la enfermedad crónica hepática y disminuir el número de personas infectadas.

Los avances logrados recientemente en el tratamiento de esta infección hacen que seamos optimistas respecto a su control. El alto coste económico y los efectos adversos de los tratamientos disponibles actualmente refuerzan la necesidad de una valoración cuidadosa y meditada para establecer la indicación de tratamiento y el tipo del mismo según el paciente. Un perfecto conocimiento de la historia natural del VHC y de cada caso concreto son necesarios antes de indicar un tratamiento.

En la decisión de tratar o no al paciente debemos considerar su edad, la duración de la infección, el estadio de fibrosis y el consiguiente riesgo de llegar a cirrosis, la existencia de hipertransaminasemia, la posibilidad de respuesta, así como otras situaciones que puedan disminuir la expectativa de vida del paciente o contraindicar el uso del tratamiento (tabla I).

En 1986 se publicó el primer estudio piloto de Hoofnagle et al¹ para el tratamiento de las hepatitis crónicas distintas de A y B con interferón, y en él se indicaban ya los tipos de respuesta (resolución, no respuesta y recidiva). Durante una década se han realizado y publicado centenares de ensayos clínicos variando pautas de administración de interferón (tiempos más largos y dosis más elevadas), asociando otros fármacos (antiinflamatorios no esteroideos, n-acetilcisteína, ácido ursodesoxicólico) o combinándolo con flebo-

tomías en pacientes con ferritina elevada. Los porcentajes de respuesta sostenida no superaban el 20% en el mejor de los casos^{2,3}, motivo por el cual hoy no queda lugar para la indicación de interferón estándar como monoterapia en la hepatitis crónica C. Un reciente trabajo ha demostrado la eficacia del interferón alfa-2b en el tratamiento de la hepatitis aguda C⁴, lo que hace que sea una opción terapéutica muy adecuada para el tratamiento de la hepatitis aguda C en este momento, si bien puede quedar superada por tratamientos de combinación o pegilados.

TRATAMIENTO COMBINADO DE INTERFERÓN Y RIBAVIRINA

La ribavirina es un análogo de un nucleósido con actividad antiviral e inmunomoduladora que puede ser administrado por vía oral, con buena tolerancia, salvo por la hemólisis que produce, y que puede ser teratogénico en animales. Desde 1991 sabemos que la ribavirina reduce las transaminasas en pacientes con hepatitis crónica C⁵, si bien no modifica la viremia ni mejora la histología⁶, por lo que su utilidad como monoterapia quedó descartada.

En 1996 se publicó el primer estudio controlado que demostró la eficacia de la combinación de interferón y ribavirina⁷. Incluía a 60 pacientes que se trataron durante 24 semanas; la respuesta virológica sostenida de los tratados con la combinación fue del 43% frente al 6% del grupo que recibió monoterapia con interferón. Un estudio similar realizado en Suecia⁸ que incluía a 100 pacientes halló idénticos resultados: una respuesta sostenida del 36% en el grupo de combinación frente al 18% en el grupo de monoterapia, si bien señalaba que con viremias bajas la tasa de respuesta era similar.

TABLA I. Parámetros a valorar previamente al tratamiento de la hepatitis crónica C

Edad del paciente
Duración estimada de la infección
Biopsia hepática: grado y estadio
Possibilidad de respuesta y duración del tratamiento: genotipo y carga viral
Descartar contraindicaciones
ALT

Correspondencia: Dr. Moisés Diago.
C/Dr. Gómez Ferrer, 11 10.º, 46010 Valencia.
Correo electrónico: mdiagom@meditex.es

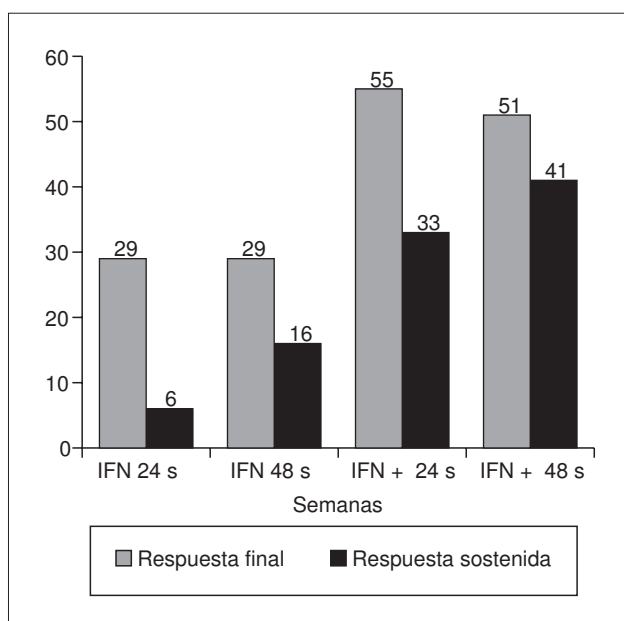


Fig. 1. Tasas de respuesta final y sostenida en los estudios de combinación interferón (IFN) más ribavirina (R). (Tomada de MacHutchison y Poynard.)

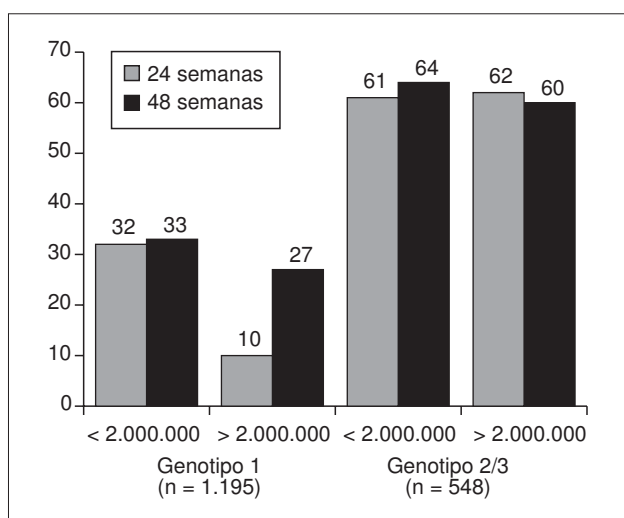


Fig. 2. Respuesta sostenida con interferón y ribavirina según el genotipo y la carga viral. (Tomada de MacHutchison y Poynard.)

En 1998 se publicaron simultáneamente los resultados de dos estudios amplios diseñados para conocer la eficacia y tolerancia de la combinación interferónribavirina^{9,10}. Posteriormente se publicó una revisión conjunta de ambos estudios¹¹. Sus buenos resultados determinaron que el tratamiento combinado fuese aceptado por las autoridades sanitarias como el más indicado para la hepatitis crónica C. El estudio de Poynard et al incluyó a 832 pacientes con hepatitis crónica C no tratados previamente y seleccionados en Europa, Canadá y Australia. Se administraron tres regímenes terapéuticos diferentes (monoterapia con interferón durante 48 semanas, combinación con ri-

bavirina durante 24 o 48 semanas), estratificándose a los pacientes antes de ser aleatorizados según genotipo, carga viral y presencia o ausencia de cirrosis. La respuesta sostenida fue superior en el grupo de terapia combinada de 48 semanas (43%) que en el de 24 semanas (35%) y que en los tratados con monoterapia durante 48 semanas (19%).

En EE.UU. se realizó un estudio similar, pero que contemplaba un cuarto grupo de monoterapia con interferón durante 24 semanas y que incluyó a 912 pacientes. Las tasas de respuesta sostenida fueron menores en los pacientes de monoterapia con interferón (6 y 13% en los de 24 y 48 semanas de tratamiento, respectivamente) que en los de combinación (31 y 38% tras 24 y 48 semanas, respectivamente). Tanto en este estudio como en el anterior se encontró que la tasa de respuesta virológica al final del tratamiento era similar en la monoterapia que en el combinado, pero la recidiva al dejar el tratamiento era claramente inferior al añadir ribavirina.

Los resultados conjuntos de ambos estudios se recogen en la figura 1. La superioridad del tratamiento combinado quedaba plenamente demostrada, si bien el hecho de prolongar el tratamiento de 24 a 48 semanas mejoraba la respuesta sostenida en los pacientes de genotipo 1 y carga viral superior a 2 millones de copias; para genotipos diferentes de 1 y para genotipo 1 con carga viral más baja la respuesta con la pauta de 24 semanas era similar (fig. 2). Estos resultados llevaron a concluir en la conferencia de París de 1999 que el tratamiento combinado era el indicado para pacientes con hepatitis crónica C no tratados previamente, debiendo ser tratados los pacientes durante 24 semanas excepto los de genotipo 1 y carga viral alta, en los cuales debería prolongarse el tratamiento hasta 48 semanas¹². Este simple esquema no da respuesta a situaciones como son la negativización tardía del ARN del VHC. Para resolver ésta y otras situaciones se realizó un estudio de factores predictivos de respuesta con los datos de ambos ensayos. Las conclusiones fueron que los genotipos 2-3, una carga viral baja, la ausencia de fibrosis, el hecho de ser mujer y menor de 40 años eran factores predictivos de respuesta sostenida, y que la existencia de 4 o 5 factores favorables permitiría establecer 24 semanas como duración óptima del tratamiento, en tanto que aquellos pacientes con menos de 4 factores favorables deberían ser tratados durante 48 semanas¹³. Esta propuesta, que ha sido un intento de optimizar la pauta de tratamiento combinado más adecuada al perfil de cada paciente, no es completamente aceptada¹⁴, sobre todo en lo referente a la idoneidad de prolongar el tratamiento más de 24 semanas en los genotipos 2-3.

La respuesta al tratamiento en sus fases iniciales ha sido analizada también como posible factor predictivo de respuesta sostenida. En estos estudios, con el tratamiento combinado no se observó respuesta virológica sostenida en ningún caso en que la viremia fuese superior a 400.000 copias a las 4 semanas de tratamiento (valor predictivo negativo del 100%). En los pacientes tratados durante 48 semanas, una viremia superior a 400.000 copias a las 4 y 12 semanas de tratamiento tenía un valor predictivo nega-

TABLA II. Efectos adversos de la combinación interferón-ribavirina

Interferón
Síndrome pseudogripal: cefalea, fiebre, mialgias, artralgias
Generales: astenia, anorexia, diarrea, caída del cabello
Neurológicos: irritabilidad, insomnio, depresión, dificultad para la concentración
Laboratorio: granulocitopenia, trombocitopenia, hipertrigliceridemia
Otros: hipo e hipertiroidismo. Exacerbación de enfermedad autoinmune
Ribavirina
Anemia hemolítica. Tos seca. Prurito. Exantema

tivo del 96,7 y el 100%, respectivamente. No se observó respuesta sostenida en ningún caso en que la respuesta virológica se produjese después de la semana 24. Por todo ello se adoptó como criterio de no respuesta virológica y, por tanto, de suspensión del tratamiento al utilizar la combinación de interferón y ribavirina la positividad del ARN VHC en la semana 24.

Los efectos adversos del tratamiento combinado son superiores a la monoterapia (19 frente al 14%) y requieren reducción de dosis o suspensión del tratamiento en un 10% de los casos. La ribavirina causa hemólisis (disminución de 2-3 g en la hemoglobina) en el primer mes de tratamiento y permanece estable posteriormente, aunque se producen descensos bruscos que obligan a un control regular, para luego recuperarse en las 4 semanas siguientes al cese del tratamiento. Otros efectos secundarios atribuibles a la ribavirina son tos, exantema cutáneo y prurito. Los efectos adversos atribuibles al interferón son el frecuente síndrome pseudogripal, dificultad de concentración, irritabilidad, alopecia reversible, así como efectos biológicos de leucopenia, trombopenia y alteraciones tiroideas (tabla II). Todos estos efectos obligan a un control frecuente del paciente durante el tratamiento con la finalidad de detectarlos y corregirlos, pues podemos mejorar su calidad de vida y conseguir el mejor cumplimiento del tratamiento, lo que ha demostrado tener implicaciones en la mayor eficacia del tratamiento. La tasa de respuesta sostenida con el tratamiento de combinación era del 41% pero, al establecer dos subgrupos según se hubiese llevado a cabo o no más del 80% del tratamiento, la respuesta sostenida era del 48% en este grupo frente al 20% en el grupo con un grado de cumplimiento inferior¹⁵.

INTERFERÓN PEGILADO

La administración subcutánea o intramuscular de interferón estándar se sigue de una absorción rápida, una distribución amplia, una eliminación renal rápida y, en consecuencia, una vida muy corta. Se estima que las concentraciones efectivas en suero se mantienen menos de 10 h, con lo que la administración subcutánea tres veces por semana ocasiona picos y valles en la concentración de interferón que determinan, por un lado, los síntomas pseudogripales característicos y, por otro, períodos libres de interferón que permitirían la replicación del virus. Es por ello que se han desarrollado modificaciones farmacológicas para mejorar la administración y eficacia de los interferones.

La unión de una o varias moléculas de polietilenglicol a la molécula de interferón recombinante condiciona una absorción sostenida, un aclaramiento enlentecido, concentraciones plasmáticas más elevadas y, en consecuencia, más actividad y eficacia, permitiendo una administración menos frecuente. El compuesto resultante es también menos inmunogénico estando protegido de las proteasas del huésped. Las características del interferón pegilado dependen del peso molecular, de las ramificaciones del polietilenglicol (PEG) y del número de uniones a la molécula de interferón.

Cada uno de los interferones recombinantes disponibles actualmente ha desarrollado su versión pegilada, utilizando un PEG distinto cada uno, por lo que el producto resultante tiene unas características propias.

El interferón alfa-2a se ha unido a un PEG de 40 kilodaltons (kDa) con estructura ramificada y unido por enlaces covalentes. Con él se obtienen concentraciones terapéuticas a las 3 h de su administración y una concentración máxima a las 80 h, manteniéndose una concentración superior a 20 ng/dl durante una semana^{16,17}. Ha sido evaluada la farmacocinética del interferón pegilado alfa-2a en pacientes con insuficiencia renal, sin que haya presentado un perfil diferente respecto de los pacientes con buena función renal en lo referente a absorción, distribución o aclaramiento del fármaco¹⁸. En personas de edad más avanzada se produce un aclaramiento más lento¹⁹.

El interferón alfa-2b se ha unido a un PEG de 12 kDa, alcanzando una concentración máxima a las 8 h de la primera dosis, manteniéndose en estos valores hasta 72 h y siendo la eliminación por vía renal^{20,21}.

MONOTERAPIA CON INTERFERÓN PEGILADO

La eficacia de los interferones pegilados es superior al interferón estándar, lo que ha sido demostrado en dos amplios estudios clínicos. A finales de 2000 se publicó un estudio multicéntrico internacional que incluía a 531 pacientes con hepatitis crónica C no tratados previamente²², de los cuales 267 recibieron 180 µg/semana de interferón pegilado 2a durante 48 semanas, y 264 interferón alfa-2a 6 MU/3 veces por semana también durante 48 semanas. La respuesta sostenida fue del 39% en los pacientes con interferón pegilado frente al 19% en el grupo de interferón estándar. Los dos grupos fueron similares con respecto a la frecuencia y gravedad de los efectos adversos, que fueron los típicos del interferón. También fueron similares la frecuencia y causas de modificación de dosis y de abandonos de tratamiento. En el mismo estudio se observó que eran factores independientes asociados con respuesta virológica el ser menor de 40 años, no tener fibrosis avanzada ni cirrosis, tener una superficie corporal inferior a 2 m², tener menos de 2.000.000 de copias de ARN VHC basal, un cociente de ALT superior a 3 en la determinación previa a tratamiento y un genotipo diferente de 1.

La eficacia del interferón pegilado alfa-2a también se evaluó en pacientes con fibrosis en puentes o cirrosis²³, publicándose en la misma revista un estudio multicéntrico realizado en 271 pacientes con hepatitis crónica C en fase

de cirrosis (78% de casos) o fibrosis en puentes (22%), que se aleatorizaron en tres pautas de tratamiento: interferón estándar, pegilado 2a a dosis de 90 µg/semana y pegilado a dosis de 180 µg/semana. La respuesta virológica sostenida fue del 8, el 15 y el 30%, respectivamente.

Con la dosis de 180 µg/semana la respuesta fue del 51% para genotipo diferente de 1, de un 10% en pacientes con genotipo 1 y carga viral elevada (frente al 0% con el interferón estándar en este grupo). En cuanto a los efectos adversos, fueron similares para las dos modalidades de interferón, salvo la plaquetopenia, que fue más frecuente e intensa en el grupo de interferón pegilado.

Los resultados del estudio de la eficacia y seguridad del interferón alfa-2b en monoterapia fueron presentados en el congreso de la EASL en Rotterdam (abril de 2000)²⁴. Se trató a 1.219 pacientes con hepatitis crónica C no tratados previamente, los cuales se aleatorizaron en tres pautas de tratamiento. El interferón pegilado 2b a dosis de 1 µg/kg/semana tuvo una respuesta sostenida del 25% frente al 12% del interferón estándar, siendo la respuesta del 47% para los genotipos 2 y 3, y del 14% para los pacientes con genotipo 1.

INTERFERÓN PEGILADO COMBINADO CON RIBAVIRINA

Con la finalidad de mejorar los resultados del interferón pegilado se ha estudiado su eficacia y seguridad administrado juntamente con ribavirina. La combinación de pegilado 2b y ribavirina se ha evaluado en un estudio multicéntrico internacional²⁵ realizado en 62 centros que incluyó a 1.529 pacientes con hepatitis crónica C no tratados previamente y que de forma aleatoria se incluyeron en tres grupos: un grupo se componía de 511 pacientes que fueron tratados con pegilado a dosis de 1,5 µg/kg semanal y ribavirina (800 mg diarios); otro estaba formado por 514 pacientes tratados con 1,5 µg/kg durante 4 semanas, seguido de 44 semanas con 0,5 µg/kg asociado a ribavirina (1-1,2 g/día), y el tercer grupo incluyó a 505 pacientes tratados con interferón estándar y ribavirina. Los tres grupos, que presentaban ALT, carga viral, genotipo e histología similares, fueron tratados por un período de 48 semanas. La respuesta sostenida al final del seguimiento fue del 54% en el grupo de pegilado 1,5 µg/kg frente al 47% en el grupo de interferón estándar. Los factores relacionados con una mejor tasa de respuesta sostenida fueron el

genotipo, la carga viral y el estadio de fibrosis. Los pacientes con genotipo 1 presentaron una tasa de respuesta sostenida del 42% con pegilado frente al 33% con interferón estándar; en los pacientes con carga viral inferior a 2.000.000 de copias la tasa de respuesta sostenida fue del 78% frente al 56% con interferón estándar, y en los pacientes sin fibrosis o fibrosis mínima la tasa de respuesta fue del 57% frente al 49% con la combinación estándar. Las tasas de respuesta sostenida no fueron significativamente diferentes entre el peginterferón alfa-2b y el interferón estándar en los pacientes con los genotipos diferentes de 1, y tampoco en los pacientes con carga viral elevada ni en los que presentaban fibrosis en puentes o cirrosis (tabla III). En el mismo estudio se demostró mediante un análisis de regresión logística la existencia de una relación inversa y significativa entre el peso corporal del paciente y la respuesta. Dado que los pacientes que recibieron la dosis más alta de peginterferón recibieron una dosis fija de ribavirina (800 mg/día), se estudió el efecto sobre la respuesta de la dosis de ribavirina ajustada por el peso del paciente y expresada en mg/kg. Así, los pacientes que recibieron dosis iguales o superiores a 10,6 mg/kg/día tuvieron mejores tasas de respuesta sostenida, que fueron del 48% en los pacientes con genotipo 1 y del 88% en los pacientes con genotipos 2 o 3.

La adhesión al tratamiento es un factor que debe ser considerado en el análisis de los resultados. Se ha llevado a cabo asimismo un subanálisis de los pacientes que completaron el estudio anterior, teniendo en cuenta el grado de adhesión al tratamiento. Al separar en dos grupos a los pacientes según cumplieran o no el criterio de haber recibido al menos el 80% de las dosis de interferón y ribavirina asignadas durante al menos el 80% de las 48 semanas de tratamiento, se observó que la respuesta virológica sostenida fue claramente superior en los pacientes que recibieron un tratamiento más completo (63%) que en aquellos que no lo recibieron (52%). El subgrupo de pacientes que cumplió con el criterio anterior (80/80/80) y que recibió una dosis de ribavirina superior a 10,6 µg/kg presentó una tasa de respuesta sostenida global del 72% (63% en los pacientes infectados con genotipo 1 y del 94% en los infectados con los genotipos 2 o 3).

Los efectos secundarios fueron similares a los observados con interferón estándar, al igual que los ceses de tratamiento por efectos adversos, si bien los pacientes que recibieron peginterferón a dosis más altas requirieron mayor número de modificaciones en el tratamiento por neutropenia. El mismo estudio señala que sólo uno de los 403 pacientes que recibieron peginterferón y que tuvieron ARN VHC indetectable a la semana 24 presentó respuesta sostenida.

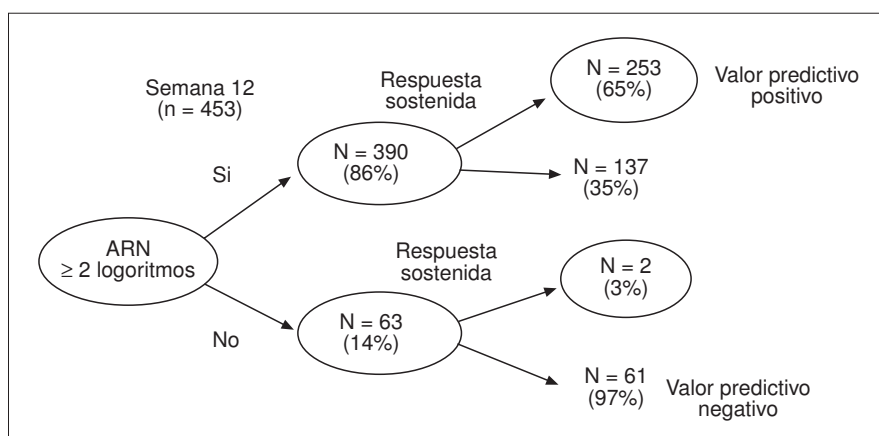
La combinación de interferón pegilado alfa-2a más ribavirina se ha estudiado ampliamente en un ensayo multicéntrico internacional en fase 3²⁶ realizado en 81 hospitales. Incluyó a 1.211 pacientes que fueron aleatorizados en la proporción 2:2:1 en tres pautas de tratamiento: un grupo (n = 453) recibió peginterferón alfa-2a (180 kg/semana) más ribavirina, otro grupo (n = 444) recibió interferón alfa-2b estándar y ribavirina y el tercero (n = 224) recibió

TABLA III. Respuesta sostenida (%) con peginterferón alfa-2b (peg) más ribavirina (R) según genotipo, carga viral y fibrosis (Manns et al²⁵)

	Peg 1,5 + R	Peg 0,5 + R	IFN 3 + R
Global	54*	47	47
Genotipo 1	42*	34	33
Genotipos 2/3	82	80	79
Genotipos 4/5/6	50	33	38
Carga alta	42	42	42
Carga baja	78*	59	56
Fibrosis 0/1	57*	51	49
Fibrosis 3/4	44	43	41

Diferencia respecto IFN + R, *p < 0,05. IFN: interferón.

Fig. 3. Predictibilidad de la respuesta sostenida según la respuesta virológica a la semana 12 en pacientes tratados con interferón pegilado alfa-2a. (Tomada de Fried et al²⁶.)



pegilado (180 µg/semana) asociado a placebo. Los tres grupos presentaban edad, peso, raza, genotipo, viremia basal, ALT basal e histología similares. Los pacientes tratados con peginterferón alfa-2a más ribavirina tuvieron una respuesta virológica sostenida (56%) superior a los tratados con interferón estándar más ribavirina (44%) o peginterferón alfa-2a más placebo (29%). La mejor respuesta con peginterferón alfa-2a se mantuvo para todos los genotipos. Los pacientes con genotipo 1 tratados con peginterferón alfa-2a tuvieron una tasa de respuesta de 46%, frente al 36% del grupo de la combinación interferón alfa-2b (p = 0,013). Los pacientes con genotipos 2/3 tratados con peginterferón alfa-2a más ribavirina alcanzaron una respuesta sostenida superior (76%) a los tratados con interferón alfa-2b más ribavirina (61%) (p = 0,005). Los resultados también fueron significativamente mejores tanto en los pacientes con viremia alta (62%) como con viremia baja (53%) en el grupo tratado con peginterferón alfa-2a (tabla IV).

Un aspecto interesante analizado en este estudio ha sido el valor predictivo de la respuesta virológica a la semana 12^{27,28}. En dicha semana el 86% de los pacientes tratados con peginterferón alfa-2a más ribavirina presentaban respuesta virológica, definida como ARN VHC no cuantificable (279/390) o una caída de al menos 2 logaritmos respecto de los valores basales (111/390). De estos pacientes el 65% tuvo respuesta sostenida (valor predictivo positivo del 65%). Por el contrario, de los 63 pacientes que no tuvieron respuesta virológica temprana sólo dos (3%) consiguieron respuesta virológica sostenida, con lo que el va-

lor predictivo negativo fue del 97% (fig. 3). De esto puede concluirse que una no respuesta a la semana 12 es predictiva de no respuesta, y en consecuencia no habría que prolongar más el tratamiento si la finalidad es la respuesta virológica sostenida.

Las suspensiones del tratamiento fueron similares con las tres pautas de tratamiento (6-10%). El descenso de plaquetas fue más acusado en los grupos que recibieron peginterferón. Sin embargo, los síntomas pseudogripales (fiebre, mialgia) y las depresiones fueron significativamente menores en el grupo que recibió peginterferón y ribavirina que en el grupo de interferón alfa-2b más ribavirina, lo que determinó una mejor calidad de vida durante el tratamiento con peginterferón alfa-2a y ribavirina²⁹. La tolerancia fue globalmente mejor en el grupo que recibió peginterferón en monoterapia.

Importancia de la adhesión al tratamiento

El impacto que la adhesión al tratamiento ha tenido sobre la respuesta sostenida también se ha investigado en este grupo de pacientes^{27,28}. La respuesta sostenida con peginterferón alfa-2a más ribavirina había sido globalmente del 56%, y los pacientes con respuesta virológica temprana tenían una tasa de respuesta sostenida del 65%, que subía hasta el 75% en el subgrupo con adhesión al tratamiento superior al 80%, y del 47% en aquellos pacientes con inferior grado de cumplimiento. El impacto de la adhesión es más ostensible en los pacientes con genotipo 1 (fig. 4). Este concepto de la importancia de la adhesión al tratamiento en la tasa de respuesta sostenida ya había sido señalado en el tratamiento de combinación de interferón estándar y ribavirina¹⁵, y ha quedado demostrado perfectamente en los dos amplios estudios con los interferones pegilados. Es importante mejorar el cumplimiento del paciente al tratamiento, sobre todo en aquellos casos en que a la semana 12 se ha conseguido respuesta virológica, ya que de esta forma puede mejorarse en más de 10 puntos el porcentaje de respuesta. Para conseguir esta adhesión la educación del paciente en lo referente a la infección por el virus C y las consecuencias del no cumplimiento

TABLA IV. Respuesta sostenida (%) con peginterferón alfa-2a (peg) más ribavirina (R) según genotipo y carga viral (Fried et al²⁶)

	Peg 180 + R	IFN + R	Peg 180 + P
Global	56*	44	29
Genotipo 1	46*	36	21
Genotipos 2/3	76*	61	45
Genotipo 4	77	36	44
Carga < 2.000.000	62*	52	46
Carga > 2.000.000	53*	41	22

Diferencia respecto IFN + R, *p < 0,05. IFN: interferón.

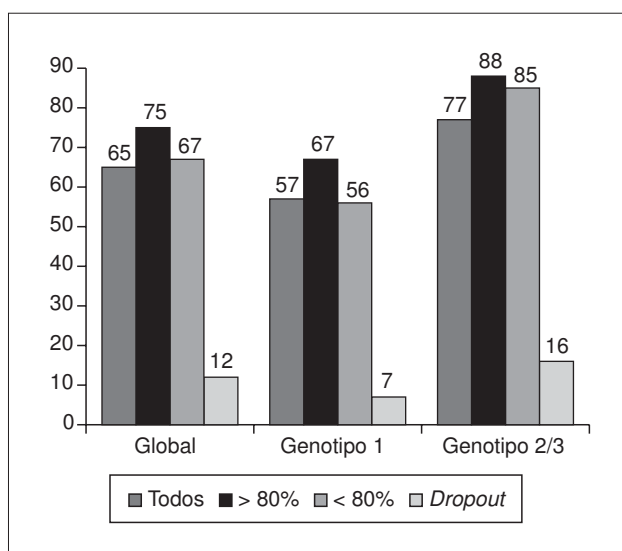


Fig. 4. Impacto de la adhesión al tratamiento en la respuesta sostenida en pacientes con respuesta temprana al interferón pegilado alfa-2a. (Tomada de Ferenci et al²⁷.)

estricto del tratamiento son imprescindibles. En esta labor es clave investigar la adhesión al tratamiento en cada visita, así como que éstas sean frecuentes. La participación de enfermería e incluso de las asociaciones de pacientes podría ayudar en la misma. Un abordaje adecuado de los efectos secundarios mejora la calidad de vida del paciente durante el tratamiento y, en consecuencia, proporciona un mayor grado de cumplimiento. El control de los efectos adversos incluye explicar al paciente los posibles efectos que debe esperar; la administración de paracetamol para el síndrome gripal; reducciones en las dosis de ribavirina para evitar una anemia importante; ajustes en las dosis de interferón si se produce leucopenia o plaquetopenia. La aparición de depresión puede ser tratada de forma adecuada con antidepresivos y ansiolíticos.

Las alteraciones tiroideas pueden corregirse y no llegar a manifestarse clínicamente con terapia sustitutiva o correctora (tabla V). Actualmente está en estudio la posible corrección de las alteraciones hematológicas derivadas del uso de interferón y ribavirina con eritropoyetina³⁰, factores estimuladores de los granulocitos e interleucina 11. Más interesante que esta corrección de efectos adver-

TABLA V. Medidas para mejorar la adhesión del paciente al tratamiento

1. Educación e información al paciente
Infección por el virus de la hepatitis C
Consecuencias del no cumplimiento estricto
2. Soporte al paciente
Visitas médicas frecuentes para investigar la adhesión
Enfermería. Asociaciones de pacientes. Internet
3. Control de efectos secundarios
Corrección de: síndrome pseudogripal, depresión, insomnio, alteraciones tiroideas y otras alteraciones biológicas
Reducción de las dosis de interferón (leucopenia, plaquetopenia) o ribavirina (anemia) si es preciso
Fácil acceso entre visitas

sos con nuevos fármacos sería el desarrollo o la modificación de los existentes. Así, se está desarrollando una forma levógira de la ribavirina que ha demostrado menos hemólisis en animales.

PAUTAS DE INDUCCIÓN

A pesar de los avances conseguidos en el tratamiento de la hepatitis crónica C, el porcentaje de pacientes no respondedores sigue siendo elevado. Por este motivo siguen ensayándose pautas diferentes. La curva de cinética viral tras tratamiento con interferón tiene dos fases, siendo la inicial de pendiente más pronunciada y dependiente de la dosis. La administración de dosis altas diarias de interferón se pensó que podría conseguir una mejor respuesta al provocar una erradicación del virus más rápida; sin embargo, las tasas de respuesta sostenida no han mejorado³¹. Un estudio reciente ha investigado el efecto de tres pautas diferentes de inducción con interferón alfa-2b más ribavirina, sin que se observasen mejores tasas de respuesta sostenida; sin embargo, al analizar los resultados atendiendo a los genotipos, los pacientes con genotipo 1 presentaban una tasa de respuesta sostenida con la pauta de inducción de casi el doble (44 frente al 27%) que con la estándar, en tanto que los pacientes con genotipo 3 presentaban similar tasa de respuesta con la inducción (61%) que con la estándar (56%)³². La pauta semanal conseguida con los interferones pegilados no parece que vaya a ser desplazada por pautas de inducción que todavía están en fase de ensayo, si bien podrían contribuir a mejores tasas de respuesta sostenida.

OTRAS ESTRATEGIAS

La posible utilidad de la amantadina en el tratamiento de la hepatitis crónica C ha sido investigada en los últimos años. Este fármaco ha demostrado ser activo frente al virus de la gripe interfiriendo en las fases iniciales de la replicación viral. Su papel como monoterapia en el tratamiento de la hepatitis C quedó descartado³³. La combinación de interferón y amantadina ha sido una opción explorada y de resultados algo contradictorios. Así Zeuzem et al³⁴ encontraron una respuesta sostenida del 10% con la combinación interferón-amantadina frente al 22% en los tratados con interferón solo en un grupo de 119 pacientes. Dos recientes estudios, uno de los cuales incluye a 180 pacientes³⁵ y el otro a 143³⁶, han concluido que añadiendo amantadina al interferón no se consigue una mejor tasa de respuesta sostenida. Sin embargo, un estudio de Mangia et al en 200 pacientes³⁷ aportó unos resultados más optimistas al encontrar un 29% de respuesta con la combinación frente al 16% con monoterapia. La triple terapia con interferón, ribavirina y amantadina ha sido probada en pacientes no respondedores a interferón, con buenos resultados³⁸, si bien se trata de estudios piloto. No se dispone de resultados de triple asociación en pacientes no tratados, si bien están realizándose tanto con interferón estándar como con pegilado³⁹. No obstante, a tenor de los resulta-

dos de los estudios piloto, no parece que añadir amantadina al tratamiento combinado interferón-ribavirina vaya a suponer una mejora sustancial, aunque habrá que esperar a la publicación de algún estudio más amplio.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

La duración de los tratamientos es un parámetro importante en los mismos y se ha intentado establecer en cada estudio clínico. Esta duración ha ido variando según el tipo de tratamiento, desde los 6 meses de los iniciales tratamientos de monoterapia con interferón, para pasar posteriormente a un año en un intento de mejorar la tasa de respuesta sostenida. Con el tratamiento de combinación se ha establecido en 6 meses (genotipos favorables y genotipo 1 con carga inferior a 2.000.000 de copias) o 12 meses (genotipo 1 con carga viral alta). En los amplios ensayos clínicos con los interferones pegilados los pacientes han sido tratados durante un año^{25,26}. Los resultados obtenidos con el pegilado 2b, con una elevada respuesta sostenida con los genotipos 2/3 y similar al interferón estándar, apuntan a que posiblemente en estos genotipos el tratamiento de 6 meses podría conseguir idénticos resultados que el de un año, y está en marcha un ensayo clínico para estudiar esta posibilidad. Establecidas como objetivo la erradicación del VHC y la consecución de una respuesta virológica sostenida, los estudios clínicos con cada tratamiento también han investigado la posibilidad de establecer la predictibilidad de respuesta lo más tempranamente posible con la intención de identificar a los pacientes que van a presentar una respuesta sostenida y cuáles van a ser no respondedores. Con la monoterapia con interferón se estableció que la positividad del ARN VHC al tercer mes era predictiva de ausencia de respuesta sostenida en el 98% de casos⁴⁰, con lo cual era recomendable el cese de tratamiento en ese momento. Con el tratamiento combinado la ausencia de respuesta virológica a la semana 12 tenía un valor predictivo del 90%, y del 98% a la semana 24⁴¹, con lo que se recomendó realizar la determinación de ARN VHC a los 6 meses y cesar el tratamiento en caso de que fuera positiva. Con los interferones pegilados el criterio puede volver a cambiar. Con el peginterferón alfa-2b²⁶ se establece que sólo un paciente respondió más allá de la semana 24. En el estudio con el peginterferón alfa-2a²⁵ ya se han señalado el valor predictivo del 97% y la ausencia de respuesta a la semana 12.

El mejor conocimiento de la cinética viral durante el tratamiento contribuirá sin duda a mejorar la predicción temprana de respuesta sostenida. Un reciente estudio japonés realizado con interferón beta trata de predecir la respuesta sostenida según la cinética viral durante las primeras 24 h de administración del fármaco⁴².

Algunos autores, apoyándose en la observación de que en los pacientes no respondedores a interferón también se obtiene una mejoría histológica (tanto en los parámetros de inflamación como en la fibrosis), postulan la no interrupción del tratamiento si existe buena tolerancia. Con los actuales interferones pegilados se ha confirmado este

TABLA VI. Tratamientos para la hepatitis C en fase experimental

- | | |
|--|---|
| 1. Inmunomoduladores | Histamina. Interleucina 12. Alfa-1 timosina. Inhibidores IMPDH |
| 2. Antifibróticos | Interferón gamma |
| 3. Inhibidores de enzimas virales | Inhibidores de la ARN polimerasa |
| 4. Inhibidores de la replicación viral | Ribozimas. Oligonucleótidos antisentido |
| 5. Inmunoterapia | Vacunas |
| 6. Nuevos sistemas de liberación de interferones | Bombas reservorio. Gel termosensible. Sistemas de liberación oral |

aspecto. Así, con el peginterferón alfa-2b²⁵ se observa una mejoría histológica más intensa en el 90% de los pacientes con respuesta sostenida, pero también es apreciable en un 38% de los pacientes sin respuesta sostenida. En el estudio con peginterferón alfa-2a²⁶ se observó mejoría histológica en el 89% de los pacientes con respuesta sostenida, pero también en el 63% de pacientes sin respuesta sostenida. Actualmente están desarrollándose estudios amplios encaminados a aclarar este aspecto⁴³.

NUEVAS PERSPECTIVAS

Aunque la mejora del tratamiento de la hepatitis C en los últimos años ha sido espectacular, estamos a mitad del camino, ya que más de un 40% de los pacientes infectados no responden a los tratamientos actuales.

Se están siguiendo diversas líneas en el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de la hepatitis crónica C (tabla VI). Se están ensayando inmunomoduladores como la histamina⁴⁴, interleucina 12^{45,46}, alfa-1 timosina⁴⁷, inhibidores selectivos de la 5 monofosfatosdeshidrogenasa (VX-497). Los inhibidores de la ARN polimerasa del virus C están también en desarrollo, en fase I (JTK-003), en un estudio con dosis ascendentes. Los ribozimas, moléculas de ARN dirigidas contra una región específica del genoma del VHC, bloquean el virus en la célula huésped⁴⁸. Se ha realizado un ensayo piloto con buena tolerancia (HEPTAZYME), y están en marcha en EE.UU. dos ensayos que lo utilizan solo o asociado a interferón. Los oligonucleótidos antisentido van dirigidos contra una secuencia específica del VHC e inhiben la expresión de los genes virales uniéndose al ARN. Se ha realizado un ensayo fases I/II que demuestra su seguridad y tolerabilidad (ISIS 14803) con disminución de viremia superior a un logaritmo⁴⁹.

Todas estas nuevas líneas nos hacen ser optimistas acerca del tratamiento de la hepatitis crónica C, si bien su posible aplicación clínica habría que contemplarla a medio y largo plazo (5-10 años). En los próximos años la combinación interferón pegilado-ribavirina parece la opción óptima, tratando de mejorar las tasas de respuesta con una adecuada aplicación de tratamientos. Todo ello a la espera de un tratamiento con efectividad total y fácil de administrar, que haría que la infección por el virus C pasase de ser una enfermedad hepática a una enfermedad infecciosa.

BIBLIOGRAFÍA

- Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rusti V, Di Bisceglie AD, Peters M, et al. Treatment of chronic non-A non-B hepatitis recombinant human alpha-interferon: a preliminary report. *N Engl J Med* 1986;315:1575-8.
- Carithers R, Emerson S. Therapy of hepatitis C: meta-analysis of interferon alfa 2b trials. *Hepatology* 1997;26(Suppl):83-8.
- Lee W. Therapy of hepatitis C: interferon alfa 2a trials. *Hepatology* 1997;26(Suppl):89-95.
- Jaekel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa 2 b. *N Engl J Med* 2001;345:1452-7.
- Reichardt O, Anderson J, Schvartz R, Weiland O. Ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *Lancet* 1991;337:1058-61.
- Di Bisceglie A, Conjevaram SH, Fried MW, Sallie R, Park Y, Yurdaydin C, et al. Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C. A randomised, double blind, controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123:897-903.
- Lai MY, Kao JH, Yang PM, Wang J, Chen P, Chan K, et al. Long term efficacy of ribavirin plus interferon in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1996;111:1307-12.
- Reichardt O, Norkrans G, Fryden A, Braconier J, Sonneborg A, Weiland O, et al. Randomised, double blind, placebo controlled trial of interferon alpha 2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. The Swedish Study Group. *Lancet* 1998;351: 83-7.
- Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon alfa 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alfa 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352:1426-32.
- McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shifman 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.
- McHutchison JG, Poynard T. Combination therapy with interferon plus ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis* 1999;19(Suppl 1):57-66.
- Weiland O. Treatment of naïve patients with chronic hepatitis C. *J Hepatology* 1999;31(Suppl 1):168-73.
- Poynard T, McHutchison J, Goodman Z, Ling MH, Albrecht J for the ALGOVIR Project Group. Is an «a la carte» combination interferon alfa 2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? *Hepatology* 2000;31:211-8.
- Marcellin P, Heathcote J, Bismuth H, Desmet V, Guardia J, Lok A, et al. A la carte interferon for hepatitis C? *Hepatology* 2000;32:678-9.
- McHutchison J, Poynard T, Harvey J, Garaud J, Albrecht J. The effect of dose reduction on sustained response in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa 2b in combination with ribavirin. *Hepatology* 2000;32:223A.
- Azanza JR. Interferones pegilados: revisión preliminar de sus características farmacocinéticas. *Rev Clin Esp* 2001;201:205-12.
- Modi MW, Fulton JS, Buckmann DK, Wright T, Moore D et al. Clearance of pegylated (40kDa) interferon alfa 2a is primarily hepatic. *Hepatology* 2000;32:317A.
- Martin P, Mitra S, Farrington K, Martin NE, Modi MW. Pegylated (40 kD) interferon alfa 2a (PEGASYS) is unaffected by renal impairment. *Hepatology* 2000;32:370A.
- Martin NE, Modi MW, Reddy KR. Characterization of pegylated (40 kD) interferon alfa 2a in the elderly. *Hepatology* 2000; 32:348A.
- Glue P, Fang JW, Rouzier Panis R. Pegylated interferon alfa 2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. *Hepatitis C Intervention Therapy Group. Clin Pharmacol Ther* 2000;68:556-7.
- Glue P, Rouzier Panis R, Raffanel C, Sabo R, Gupta SK, Salfi M, et al. A dose ranging study of pegylated interferon alfa 2b and ribavirin in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;32: 647-53.
- Zeuzem S, Feinman V, Rasenack J, Heathcote J, Lai MY, Gane E, et al. Peginterferon alfa 2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666-72.
- Heathcote J, Shiffman ML, Graham W, Cooksley WGE, Dusheiko G, Lee SS, et al. Peginterferon alfa 2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343:1673-80.
- Trepo C, Lindsay K, Niederau C, Shiffman M, Gordon S, Hoefs J, et al. Pegylated interferon alfa 2b (PEG-INTROM) monotherapy is superior to interferon alfa 2b (INTROM A) for the treatment of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2000;32(Suppl 2): 29.
- Manns M, McHutchison J, Gordon S, Rustgi V, 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.
- Fried M, Shiffman M, Reddy R, Smith C, Marinos G, Goncalves F, et al. Pegylated (40 kDa) Interferon alfa-2a (PEGASYS) in combination with ribavirin: efficacy and safety results from a phase III randomized, actively controlled multicenter study. *Gastroenterology* 2001;120(Suppl):55A.
- Ferenci P, Shiffman M, Fried M, Sulkowski M, Haeussinger D, Zarski JP, et al. Early prediction of response to 40 kDa peginterferon alfa-2a (Pegasys) plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:351A.
- Hadziyannis S, Cheinquer H, Morgan T, Diago M, Jensen D, Sette H, et al. Prospective evaluation of early virological response associated with 40 kDa peginterferon alfa-2a (Pegasys) plus ribavirin therapy from a phase III, randomized, double blind study examining the effects of treatment duration and ribavirin dosing. *Hepatology* 2001;34:328A.
- Hassanein T, Cooksley G, Sulkowski M, Smith C, Marinos G, Lai M, et al. Treatment with 40 kDa peginterferon alfa-2a (Pegasys) in combination with ribavirin significantly enhances quality of life compared with interferon alfa 2b plus ribavirin. *Hepatology* 2001;34:243A.
- Talal A, Weisz K, Hau T, Kreiswirth S, Dieterich D. A preliminary study of erythropoietin for anemia associated with ribavirin and interferon-alfa. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2802-4.
- Diago M, Suárez D, García Villarreal L, Castro A, Domínguez A, Pardo M, et al. Multicenter randomized study comparing initial daily induction with high dose lymphoblastoid interferon versus standard interferon treatment for chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2001;64:460-5.
- Ferenci P, Brunner H, Nachbaur K, Datz C, Gschwenter M, Hofer H, et al. Combination of interferon induction therapy and ribavirin in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:1006-11.
- Fang J, Hespeneid E, Driscoll C. Amantadine HCL treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1997;26:217A.
- Zeuzem S, Teuberg G, Naumann U, Berg T, Raedle J, Hartmann S, et al. Randomized, double blind, placebo controlled trial of interferon alfa 2a with and without amantadine as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;32:835-41.
- Tabone M, Laudi C, Delmastro B, Biglino A, Andreoni M, Chiappa F, et al. Interferon and amantadine in combination as initial treatment for chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2001;35:517-21.
- Caronia S, Bassendine M, Barry R, Mills P, Naumov N, Fox R, et al. Interferon plus amantadine versus interferon alone in the treatment of naïve patients with chronic hepatitis C: a UK multicentre study. *J Hepatol* 2001;35:512-6.
- Mangia A, Minerva N, Annesse M, Leandro G, Villani M, Santoro R, et al. A randomized trial of amantadine and interferon versus interferon alone as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;33:989-93.
- Brillanti S, Levantesi F, Masi L, Foli M, Bolondi L. Triple antiviral therapy as a new option for patients with interferon non responsive chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;3:630-4.
- Di Bisceglie A, Bernstein D, Rustgi V, Gitlin N, Jeffers L, Simmonds D, et al. Pegylated (40 kDa) interferon alfa 2a (Pegasys) in new combination therapies: a report of a randomized, multicenter efficacy and safety study. *J Hepatol* 2001;3:143S.
- Tong M, Balart L, McHutchison J, Co R, Conrad A. Prediction of response during interferon alfa 2b therapy in chronic hepatitis C patients using viral and biochemical characteristics: a comparison. *Hepatology* 1997;26:1640-5.
- McHutchison J, Shad J, Gordon S, Morgan T, Ling M, Garaud J, et al. Predicting response to initial therapy with interferon plus ribavirin in chronic hepatitis C using serum HCV RNA results during therapy. *J Vit Hepatitis* 2001;8:414-20.
- Fukutomi T, Nakamuta M, Fukutomi M, Iwao M, Watanabe H, Hiroshige K, et al. Decline of hepatitis C virus load in serum during the first 24 h after administration of interferon beta as a predictor of the efficacy of therapy. *J Hepatol* 2001;34:100-7.

43. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of pegylated interferon alfa 2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2001;34:244A.
44. Lurie Y, Pakula R, Malnick S, Beer-Gabel M, Gelshen K. Efficacy and safety of the combination histamine dihydrochloride and interferon alfa 2b in a phase II trial in naïve patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:350A.
45. Zeuzem S, Hopf U, Carreño V, Diago M, Shiffman M, Grüne S, et al. A phase I/II study of recombinant human interleukin 12 in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1999;29:1280-7.
46. Pockros P, McHutchison J, O'Brien C, Tong M, Smith C, Rustgi V, et al. A phase II randomized, double blind, placebo controlled, multicenter study of recombinant interleukin 12 for the treatment of chronic hepatitis C infection in patients non responsive to previous treatment with interferon alfa with or without ribavirin. *Hepatology* 2001;34:350A.
47. Sherman K, Sjogren M, Creager R. Combination therapy with thymosin alpha 1 and interferon for the treatment of chronic hepatitis C infection: a randomized, placebo-controlled double blind trial. *Hepatology* 1998;27:1128-35.
48. Macejak D, Jensen K, Jamison S. Inhibition of HCV RNA dependent translation and replication of a chimeric HCV poliovirus using synthetic stabilized ribozymes. *Hepatology* 2000;31:769-76.
49. McHutchison J, Pockros P, Nyberg L, Kwoh T, Dorr F. A dose escalation study of ISIS 14803 an antisense inhibitor of HCV, in chronic hepatitis C patients. *Hepatology* 2001;34:350A.