

Hepatitis

ANÁLISIS DE LAS DESCOMPENSACIONES HEPÁTICAS Y SU IMPACTO EN LA HISTORIA NATURAL DE LA CIRROSIS POR VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)

B. Ballesté, S. Montoliu*, M. Rivera, M.A. Álvarez*, V. Lorenzo-Zúñiga*, C. Vila, R.M. Morillas*, S. Coll, R. Solá y R. Planas*

*Hospital del Mar. Barcelona. *Hospital Germans Trias Pujol. Badalona.*

Objetivo: Hay pocos datos sobre la frecuencia de las descompensaciones hepáticas y su impacto sobre la historia natural de la cirrosis por VHC descompensada.

Métodos: Cohorte de 200 pacientes consecutivos (edad media 66 años) con cirrosis por VHC y sin hepatocarcinoma conocido, hospitalizados por su primera descompensación y seguidos durante un período medio de 3 años (límites: 1-178 meses). Los ingresos hos-

pitararios durante el seguimiento se agruparon en 4 grupos: ascitis, hemorragia por hipertensión portal (HPH), encefalopatía hepática (EH) e infección bacteriana grave (IB). Cuando dos de estas causas estaban presentes en el momento de la readmisión, se emplearon los siguientes criterios para definir la causa principal de readmisión: a) si la ascitis se asociaba con HPH, IB o EH grado II-IV que requería tratamiento urgente, la complicación asociada era considerada la causa de la readmisión; b) cuando la ascitis se asociaba con EH grado I o a otra condición que no requería tratamiento urgente, la ascitis era considerada la causa de readmisión; c) cuando la EH se asociaba con IB o HPH, era considerada secundaria, y d) cuando los pacientes presentaban HPH e IB, la hemorragia fue considerada la causa de la readmisión.

Resultados: La ascitis fue la primera descompensación más frecuente (48%), seguida por la HPH (32,5%), IB (14,5%) y EH (5%) ($p < 0,001$); 34 pacientes (17%) presentaron más de una descompensación en el ingreso inicial, siendo la ascitis y la IB la asociación más frecuente (5,5%). Durante el seguimiento hubo 436 reingresos (2,18/paciente), 749 descompensaciones (3,74/paciente; ascitis 39,7%, EH 32,7%, IB 14,1%, HPH 13,3%) y el tiempo medio de estancia hospitalaria fue de 38 ± 2 días/paciente. La probabilidad a los 2 años de desarrollar otras descompensaciones diferentes de la inicial se muestran en la tabla. Fallecieron 63 pacientes (31,5%). La probabilidad de mortalidad sin HCC fue del 16,7 y del 29,1% al cabo de 1 y 3 años, respectivamente. No existieron diferencias en la supervivencia en relación con la presencia de una o más descompensaciones en la primera hospitalización. Sin embargo, la probabilidad de mortalidad a los 3 años con una o más de una descompensación durante el seguimiento fue del 7,3 y 37,5%, respectivamente ($p < 0,0001$).

	Ascitis	Hemorragia	Encefalopatía hepática (EH)	Infección
Ascitis		13%	39%	30%
Hemorragia	35%	—	23%	16%
EH	80%	10%	—	70%
Infección	65%	10%	22%	—

Conclusiones: Una vez que la cirrosis por VHC se descompensa, los pacientes presentan una frecuencia elevada de reingresos y mayor probabilidad de presentar descompensaciones diferentes de la inicial. Esto debe tenerse en cuenta en los estudios de coste-efectividad. Además, el desarrollo de más de una descompensación durante el seguimiento reduce la probabilidad de supervivencia sin HCC.

HISTORIA NATURAL DE LA CIRROSIS DESCOMPENSADA RELACIONADA CON EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)

S. Montoliu, M. Rivera*, B. Ballesté*, M.A. Álvarez, J.A. Galeras*, J. Santos, S. Coll*, R.M. Morillas, R. Planas y R. Solá*

*Hospital del Mar. Barcelona. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.

Objetivo: Definir la evolución a largo plazo después de la primera descompensación de la cirrosis relacionada con el VHC.

Métodos: Cohorte de 200 pacientes consecutivos (Child-Pugh A 22%, B 65,5%, y C 12,5%) con cirrosis relacionada con el VHC y sin hepatocarcinoma conocido (HC), hospitalizados por su primera descompensación hepática que fueron seguidos durante un período medio de 3 años (límites: 1-128 meses).

Resultados: La edad media de los pacientes (112 varones y 88 mujeres) fue 66 (DE1) años. Al ingreso el 70% de los pacientes presentaban una historia de ingestión diaria u ocasional de alcohol < 50 g. En 114 (57%) casos el diagnóstico de cirrosis relacionada con el VHC se estableció como consecuencia de la primera descompensación, mientras que ésta apareció 49 (DE4) meses después del diagnóstico de la cirrosis en los pacientes restantes. La ascitis fue la primera descompensación más frecuente (48%), seguida por la hemorragia por hipertensión portal (HPH) (32,5%), infección bacteriana grave (IB) (14,5%) y encefalopatía hepática (EH) (5%) ($p < 0,001$). Durante el seguimiento se produjeron 436 readmisiones hospitala-

rias. La EH fue la principal causa de readmisión hospitalaria (33,7%), seguida por la ascitis (31,9%), IB (20,2%) y HPH (14,2%), ($p < 0,0001$). Se desarrolló HC en 33 (16,5%) casos y 5 pacientes fueron trasplantados. Fallecieron 63 pacientes (31,5%). En 7 pacientes (11,2%) la muerte no fue debida a la hepatopatía. La probabilidad de mortalidad sin HC fue del 16,7 y 29,1% al cabo de 1 y 3 años, respectivamente. En el análisis multivariante (modelo de Cox), el Child-Pugh basal y la EH o la ascitis como primera descompensación se relacionaron de forma independiente con la mortalidad. La probabilidad a un año de la recurrencia de la primera descompensación, de la readmisión hospitalaria por cualquier descompensación y de la mortalidad en relación con la primera descompensación se muestra en la tabla.

	Ascitis	Hemorragia	Infección	Encefalopatía hepática	P
Recurrencia	42,3%	23,4%	8,3%	62,5%	$< 0,001$
Readmisión	43,6%	42,1%	35,1%	73,3%	$< 0,01$
Mortalidad	20,3%	10%	10,7%	41,7%	0,03

Conclusiones: 1) La ascitis es la primera descompensación más frecuente en la cirrosis relacionada con el VHC; 2) la baja probabilidad de recurrencia y de mortalidad de la HPH probablemente refleja la eficacia de la profilaxis secundaria; 3) la EH es responsable de la mayoría de las readmisiones hospitalarias, así como la complicación asociada con una mayor probabilidad de readmisión por cualquier descompensación; 4) la mortalidad sin HC en esta cohorte de pacientes es relativamente baja y está condicionada fundamentalmente por el Child-Pugh basal y la EH o la ascitis como primera descompensación hepática.

LA ELEVACIÓN PRECOZ DE LA GPT DESPUÉS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO EN LOS PACIENTES INFECTADOS POR EL VHC ES UN FACTOR PREDICTIVO DE APARICIÓN DE FIBROSIS Y DE HIPERTENSIÓN PORTAL UN AÑO DESPUÉS

M. García-Retortillo, X. Forns, M. Navasa, J.C. García-Pagán, J. Bosch, J.C. García-Valdecasas, A. Rimola y J. Rodés

Unitat d'Hepatologia. Institut de Malalties Digestives (IMD). Hospital Clínic. Barcelona.

Introducción: La recurrencia de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es universal después del trasplante hepático (TH) y evoluciona a hepatitis crónica y cirrosis en una proporción significativa de pacientes meses después de la intervención.

Objetivo: Identificar variables predictivas de recurrencia grave de la infección por el VHC sobre el injerto hepático.

Pacientes y métodos: 40 trasplantados hepáticos por cirrosis secundaria a la infección por el VHC fueron seguidos de forma prospectiva al menos durante un año tras el TH. Se practicó biopsia hepática y estudio hemodinámico a los 3 y 12 meses post-TH. Los pacientes fueron clasificados en dos grupos dependiendo del grado de fibrosis (clasificación de Scheuer) presente en la biopsia de los 12 meses: grupo 1 (estadio 0 y 1) y grupo 2 (estadio 2-4).

Resultados: Se obtuvieron biopsias a los 12 meses del TH en 37 pacientes; 15 de ellos (40%) se clasificaron dentro del grupo 2 (fibrosis que se extiende más allá del espacio porta). Los niveles de GPT al tercer mes post-TH fueron significativamente más altos en los pacientes del grupo 2 (mediana: 99 UI/ml) comparados con los del grupo 1 (mediana: 54 UI/ml; $p = 0,03$). Se encontró una excelente correlación entre los valores de GPT al tercer mes post-TH y el gradiente de presión portal al año del TH ($R = 0,64$; $p = 0,001$). De hecho, más del 60% de los pacientes con valores de GPT a los tres meses por encima de 99 UI/ml desarrollaron hipertensión portal a los 12 meses del TH.

Conclusión: Los pacientes con elevación de la GPT a los tres meses post-TH desarrollan con frecuencia una recurrencia grave de la infección por el VHC sobre el injerto y, por tanto, serían tributarios de tratamiento antiviral precoz.

EVALUACIÓN DEL ANTÍGENO DEL CORE DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C (Ag-VHC) EN LA PREDICCIÓN DE LA RESPUESTA VIROLÓGICA TEMPRANA AL TRATAMIENTO COMBINADO CON INTERFERÓN PEGILADO ALFA 2-A (PEG-IFN) Y RIBAVIRINA (RBV)

E. Padilla, R. Planas, V. González, V. Lorenzo-Zúñiga, L. Matas, E. Cabré, R.M. Morillas, M.A. Gassull y V. Auxina
Servicios de Microbiología y Digestivo. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona.

Introducción: La respuesta virológica temprana (RVT) (3 meses) al tratamiento combinado con PEG-IFN y RBV, al ser capaz de predecir la respuesta virológica persistente, es útil tanto para poder insistir en la necesidad de cumplir el tratamiento en los pacientes con RVT (ARN-VHC no detectable o descenso > 2 log respecto al valor basal) como para interrumpir el tratamiento en los pacientes sin RVT. Se ha sugerido que la determinación del Ag-VHC podría ser una alternativa menos costosa y más fácil de realizar que la monitorización de la viremia mediante la determinación del ARN-VHC.

Objetivo: Analizar si existe correlación entre la determinación del Ag-VHC y el ARN-VHC, así como evaluar si los niveles del Ag-VHC basales y al mes del tratamiento son capaces de predecir la RVT en pacientes con hepatitis crónica C tratados con la combinación de PEG-IFN y RBV.

Material y métodos: Se ha determinado el Ag-VHC (ELISA; Ortho Clinical Diagnostics) y el ARN-VHC cualitativo y cuantitativo (Amplificador Monitor COBAS Versión 2 Roche Diagnostics) en muestras basales, al mes y a los 3 meses del tratamiento combinado con PEG-IFN y RBV en 17 pacientes (9 varones) con hepatitis crónica C, causada por genotipo 1 en 12 casos y no 1 en los 5 casos restantes.

Resultados: Se consiguió RVT global en el 76% (13/17) de los casos, siendo del 66,6% (8/12) en genotipo 1 y del 100% (5/5) en genotipo no 1. Existió una excelente correlación entre ambas técnicas, tanto en el global de las 102 muestras analizadas (ARN-VHC: $217,803 \pm 319,511$ UI/mL, Ag-VHC: $46,3 \pm 73,3$ pg/mL; $r = 0,93$; $p < 0,0005$), como en los valores basales ($585,411 \pm 288,100$ UI/mL y $124,3 \pm 80,2$ pg/mL, $r = 0,85$; $p < 0,0005$), al mes ($49,885 \pm 124,388$ UI/mL y $7,07 \pm 11,8$ pg/mL, $r = 0,70$; $p = 0,002$) y a los 3 meses ($18,111 \pm 68,115$ UI/mL y $1,6 \pm 3,9$ pg/mL, $r = 0,99$; $p < 0,0005$). Además, los valores del Ag-VHC, pero no los del ARN-VHC, al mes del tratamiento fueron significativamente superiores en los pacientes sin RVT que en los pacientes con RVT ($26,3 \pm 9,9$ frente a $1,1 \pm 0,7$ pg/mL; $p = 0,014$).

Conclusiones: La determinación del Ag-VHC es un nuevo marcador de la infección por el VHC fácil de realizar y de bajo coste que presenta una excelente correlación con el ARN-VHC. Además, los niveles bajos del Ag-VHC al mes del tratamiento combinado con PEG-IFN y RBV permiten predecir la RVT.

FACTORES ASOCIADOS CON LA HEPATOTOXICIDAD POR ANTIRRETROVIRALES (ARV) EN PACIENTES COINFECTADOS POR VIH/VHC

D. Fuster, A. Ballesteros, G. Sirera, I. Ojanguren, E. Barluenga, J. Santos, E. Cabré, R. Planas, A. Salas, J. Tor, C. Rey-Joly, B. Clotet y C. Tural

Unidad VIH y Servicio de Medicina Interna, Anatomía Patológica, Radiología y Digestivo. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona.

La coinfección por VHC se ha relacionado con la hepatotoxicidad por ARV en los pacientes VIH.

Objetivo: Analizar los factores asociados con la aparición de hepatotoxicidad en pacientes coinfectados VIH/VHC en tratamiento con ARV.

Métodos: Estudio retrospectivo de 167 pacientes (77% varones) coinfectados VIH-VHC en los que se efectuó una biopsia hepática entre 1997 y 2001. La hepatotoxicidad se definió cuando se observó un aumento de las transaminasas 5 veces por encima del límite alto

de la normalidad o de 3,5 veces en los pacientes con hipertransaminasemia en el momento de la biopsia hepática.

Resultados: El seguimiento medio fue de 1.084 días (IQR: 707-1.222). La edad media en el momento de la biopsia fue de 36,4 (IQR: 33,6-39,5) años y la edad media en el momento de la infección por VHC fue de 20,5 ($\pm 5,4$) años. Los CD4 y la carga ARN-VIH-1 en el momento de la biopsia fueron $570 (\pm 253)$ células/mm³ y $2,47 (\pm 0,9)$ log₁₀, respectivamente. Los pacientes recibieron ARV durante una mediana de 44 meses (IQR: 21-73); 34 habían presentado un episodio definitivo de sida y el 47,3% tenían un nadir de CD4 < 200 células/mm³ antes de la biopsia. La mediana del índice de actividad histológica fue de 6 (IQR: 6-10), la de inflamación de 4 (IQR: 3-7); el 46,1% de los pacientes tenían un estadio de fibrosis 3 o 4. El 49,1% de los pacientes habían recibido interferón (INF) durante una mediana de 95 días (límites: 7-490). Las medianas de la GOT y de la GPT en el momento de la biopsia fueron 57 y 75. La distribución de genotipos del VHC fue: 1a/1b: 34,7%, 2: 1,8%, 3: 22,8% y 4: 18,6%. Durante el período del estudio el 10,4% de los pacientes presentaron hepatotoxicidad relacionada con ARV. En el análisis univariante la GPT en el momento de la biopsia se relacionó con la hepatotoxicidad ($p = 0,044$), mientras que el índice de inflamación y la inmunodepresión previa presentaron una marcada tendencia a relacionarse con la hepatotoxicidad ($p = 0,067$ y $p = 0,076$, respectivamente). En el análisis multivariante sólo la GPT en el momento de la biopsia mostró relación independiente con la hepatotoxicidad (RH: 0,983; IC del 95%, 0,965-1,0). En este estudio, el tratamiento con INF, el tiempo total en ARV o en inhibidores de la proteasa, los genotipos del VHC y la actividad histológica no se relacionan con la hepatotoxicidad.

Conclusiones: La incidencia de hepatotoxicidad es baja en nuestro grupo, por lo que el tratamiento ARV está plenamente indicado en este subgrupo de pacientes. El impacto del tratamiento con INF sobre la hepatotoxicidad por ARV requiere estudios adicionales.

MARCADORES SÉRICOS Y TISULARES DE FIBROSIS HEPÁTICA EN LA REINFECCIÓN POR VHC EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

C. Blasco, J. Fernández, G. Guevara, M.J. Ramírez, A. Rimola, J. Caballería, X. Forns, M. Navasa, M. Bruguera y J. Rodes
IMD. Hospital Clínic. Barcelona.

La reinfección por VHC es casi universal tras el trasplante hepático y se asocia frecuentemente con un daño importante del injerto.

Objetivo: Investigar la utilidad clínica de varios marcadores séricos y tisulares de fibrosis hepática en pacientes con reinfección por VHC tras el trasplante hepático.

Métodos: Un total de 26 pacientes trasplantados por VHC y 11 trasplantados por otras causas fueron estudiados al año del trasplante. Los valores séricos del péptido aminoterminal del procolágeno III (PIIIP), ácido hialurónico, metaloproteínasa 2 (MMP-2), TIMP-1 y TIMP-2 y los valores de ARNm en tejido hepático de la cadena α -2 del procolágeno I, MMP-2, TIMP-1 y TIMP-2 fueron determinados y correlacionados con 40 variables clínicas y analíticas y con el grado de fibrosis establecido por criterios histológicos convencionales (de 0 a 4).

Resultados: Ocho pacientes trasplantados por VHC y ninguno de los pacientes sin VHC presentaron una fibrosis moderada o grave (grado 2 o 3), $p = 0,04$. Los valores séricos de PIIIP ($13,7 \pm 3,3$ frente a $7,4 \pm 3,8$ ng/ml, $p = 0,0001$), ácido hialurónico (148 ± 72 frente a 73 ± 46 pg/l, $p = 0,007$) y MMP-2 (1.433 ± 393 frente a 1.044 ± 399 pg/l, $p = 0,01$) fueron superiores en pacientes con fibrosis moderada o grave en comparación con los pacientes sin fibrosis o con fibrosis leve (grado 0 o 1). Existió una correlación significativa ($p < 0,05$) entre los valores séricos de PIIIP y ácido hialurónico y los valores de GOT en el momento de la biopsia ($R: 0,58$ y $0,71$, respectivamente), pero no con la carga viral.

Conclusiones: PIIIP, ácido hialurónico y MMP-2 séricos son buenos marcadores de fibrosis hepática en pacientes con reinfección por VHC tras el trasplante hepático y podrían ser de utilidad clínica en el establecimiento de estrategias terapéuticas antivirales.

EL TRATAMIENTO CON BETABLOQUEADORES O DIURÉTICOS ES MÁS IMPORTANTE QUE LA FUNCIÓN COGNITIVA EN DETERMINAR LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES CON HEPATITIS C AVANZADA

J. Córdoba, M. Flaviá, C. Jacas*, S. Saulea, J.I. Esteban, V. Vargas, R. Esteban y J. Guardia

Servicio de Hepatología y Unidad de Geriátrica*. Hospital Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona.

La hepatitis C se asocia a una disminución de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Se ha propuesto que la disminución de la CVRS sea debida a alteraciones neuropsicológicas ocasionadas por el virus de la hepatitis C o a la insuficiencia hepática.

Objetivos: Estudiar la relación entre calidad de vida y función hepática en pacientes con hepatitis C y diversos estadios de enfermedad hepática.

Sujetos: Un total de 120 pacientes con hepatitis C y diferentes grados de enfermedad hepática (HC: hepatitis crónica leve, CC: cirrosis compensada, CD: cirrosis con descompensación previa; n = 40 por grupo) y 40 controles sanos. Los 4 grupos fueron apareados por edad (56 ± 6), sexo (20/20) y nivel de estudios (7,5 ± 2). Se excluyeron pacientes con comorbilidades sintomáticas.

Métodos: Evaluación de la CVRS mediante el cuestionario SF-36 y estudio de la función cognitiva mediante una batería de múltiples pruebas neuropsicológicas.

Resultados: Los pacientes con HC o CC mostraron una disminución en el componente físico (CF) del SF-36 (tabla, *p < 0,01 frente a CS, **p < 0,01 frente a CC, HC), pero no en el componente mental (CM) ni en las pruebas neuropsicológicas. Los pacientes con CD presentaron una mayor disminución del CF y alteraciones neuropsicológicas compatibles con encefalopatía hepática mínima. En el análisis univariado, la disminución del CF se asoció a alteraciones en los parámetros de función hepática (bilirrubina, protrombina, albúmina) alteraciones neuropsicológicas y tratamiento con betabloqueadores o diuréticos. En el análisis multivariado sólo el tratamiento con betabloqueadores o diuréticos se correlacionó de forma independiente con el CF del SF-36. La CF fue menor en los pacientes con CD y tratamiento betabloqueador o diurético (32 ± 10, n = 32) que en los que no recibieron estos tratamientos (47 ± 7, n = 8, p = 0,001).

SF-36	CS	HC	CC	CD
CF	54 ± 7	46 ± 9*	43 ± 10*	35 ± 11**
CM	45 ± 12	47 ± 11	45 ± 13	41 ± 15

Conclusión: La hepatitis C se asocia a una disminución de la CVRS que empeora en la cirrosis descompensada. En pacientes con enfermedad hepática moderada se observa una disminución de la CVRS que no se debe a trastornos neuropsicológicos. En la enfermedad hepática grave los pacientes presentan, además de una disminución de la CVRS, alteraciones cognitivas compatibles con encefalopatía hepática mínima. Sin embargo, el tratamiento con betabloqueadores o diuréticos es más importante que los trastornos cognitivos en determinar la calidad de vida.

RESULTADOS PRELIMINARES DE UN ESTUDIO ABIERTO SOBRE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA COMBINACIÓN DE INTERFERÓN ESTÁNDAR ALFA-2A (IFN) MÁS RIBAVIRINA (RBV) EN PACIENTES COINFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) Y EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)

J.A. Galeras, C. Tural, L. Force, S. Montull, J.A. Rodríguez de Castro, S. Coll, D. Fuster, P. Barrufet, M.D. Giménez, R. Planas y R. Solá

Hospitales del Mar. Barcelona. Germans Trias i Pujol. Badalona. Mataró. Granollers. Verge de Toro.

El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha aumentado las expectativas de vida de los pacientes VIH positivo, con lo que ha aumentado la morbilidad de la hepatopatía crónica

por VHC. Dado que estos pacientes suelen presentar una hepatopatía más avanzada que los no infectados por el VIH, es posible que la respuesta antivírica contra el VHC sea inferior en los pacientes coinfectados por VIH y VHC.

Objetivo: Evaluar, en un estudio prospectivo abierto en pacientes con hepatitis crónica C con transaminasas elevadas (ALT: 145 ± 13 UI/ml) previamente no tratados y coinfectados por VIH, la eficacia y seguridad del tratamiento combinado con IFN (3 mU/tres veces a la semana) más RBV (1.000-1.200 mg/día) durante 12 meses, independientemente del genotipo de VHC responsable de la infección.

Pacientes y métodos: Hasta el momento actual se han incluido 72 pacientes con coinfección VIH/VHC. La edad media de los pacientes (62,5% varones) fue de 39 ± 1 años (límites: 27-60 años). La infección por el VHC estuvo causada por el genotipo 1 en el 43,1% de los casos, 2 en el 4,1%, 3 en el 37,5% y 4 en el 15,3%, con una carga vírica basal del VHC de 996.000 ± 242.000 UI/ml. El 86,9% de los pacientes recibían tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). Los CD4 basales y el ARN-VIH basales fueron de 648 ± 30/mm³ y 3.351 ± 1.197 copias/ml, respectivamente.

Resultados: Abandonaron el tratamiento 10 pacientes (17,2%): cinco por efectos adversos (depresión: 3, brote psicótico: 1; hipotiroidismo: 1), cuatro por recidiva de la toxicomanía previa y voluntaria en el caso restante. Durante el período de tratamiento se observó una disminución no significativa del ARN-VIH (de 3.351 ± 1.147 basal a 2.692 ± 1.191 a los 3 meses y 1.466 ± 622/copias/ml a los 6 meses) y una reducción significativa de los CD4 (de 648 ± 30 basal a 489 ± 29 a los 3 meses y 469 ± 34/mm³ a los 6 meses; p = 0,0001). El ARN-VHC a los 6 meses ha sido negativo en el 45,4% de los casos (37,1% en genotipo 1 + 4 y 60% en genotipo 2 + 3), a los 12 meses en el 30,8% (25% en genotipo 1 + 4 y 40% en genotipo 2 + 3) y la respuesta virológica persistente ha sido del 26% en los 27 pacientes evaluables.

Conclusiones: El tratamiento combinado con IFN estándar y RBV en pacientes coinfectados por VIH y VHC, a pesar de que se abandona en casi el 20% de los casos, consigue una respuesta virológica persistente en un porcentaje relativamente elevado de pacientes (26%), especialmente en los infectados por genotipo no 1 no 4, aunque parece ser algo inferior que en los pacientes sin coinfección por VIH.

TRATAMIENTO CON INTERFERÓN ALFA-2B + RIBAVIRINA CON DOS PAUTAS DISTINTAS DE INDUCCIÓN EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA C NO RESPONDEDORES A LA TERAPIA CONVENCIONAL. RESULTADOS DE UN ESTUDIO PILOTO

A. Gallego, X. Torras, L. Del Olmo*, J.I. García y J. Enríquez
Servicios de Aparato Digestivo. Hospital Sta. Creu i St. Pau. Barcelona.
*Hospital Clínico Universitario. Valencia.

En la actualidad no se conoce un tratamiento eficaz para los pacientes con hepatitis crónica C no respondedores a monoterapia con interferón (IFN) o a la terapia convencional con IFN + ribavirina (RBV).

Objetivo: Evaluar la eficacia y tolerancia de la terapia combinada con LEN alfa2b + RBV empleando dos pautas distintas de inducción.

Pacientes y método: Un total de 26 pacientes no respondedores a IFN o a la terapia combinada convencional con IFN + RBV fueron aleatoriamente asignados a dos grupos de tratamiento: grupo A (n = 14): IFN alfa-2b 5 MU/día durante 4 semanas seguido de 5 MU tiw + RBV 1.000-1.200 mg/día. Grupo B (n = 12): IFN alfa-2b 5 MU/día durante 12 semanas seguido de 5 MU tiw + RBV 1.000-1.200 mg/día. En la semana 24 los pacientes con RNA-VHC positivo finalizaban la fase de tratamiento y aquellos con RNA-VHC negativo continuaban hasta la semana 48. La respuesta sostenida (RS) se definió como negatividad del RNA-VHC tras 24 semanas del final del tratamiento. En ambos grupos se determinó el genotipo y carga viral basal. En el grupo A se cuantificó el RNA-VHC en la semana 4 y en el grupo B en la semana 12 (final de la fase de inducción). La carga viral se expresa como log₁₀ UI/ml.

Resultados: El genotipo 1 predominó en ambos grupos (A: 12/14 frente a B: 12/12; p = 0,48) y la carga viral basal fue similar (A: 5,88 ± 0,49 frente a B: 5,90 ± 0,36; p = 0,91). Trece pacientes finalizaron

el tratamiento en la semana 24 por positividad RNA-VHC (8 del grupo A y 5 del grupo B; $p = 0,38$). En total completaron el tratamiento asignado 21 pacientes. En 5 casos (19,2%) se suspendió el tratamiento por reacciones adversas (2 hipertiroidismo; 2 *flu-like* grave, un cuadro de agitación y agresividad) y en 9 (34,6%) fue preciso reducir la dosis de IFN y/o RBV. La tasa de efectos adversos que motivaron modificar o cesar el tratamiento fue similar en ambos grupos (grupo A: 8/14; grupo B: 6/12; $p = 1$). En ambos grupos se observó una reducción significativa de la carga viral al final de la fase de inducción (A: $p = 0,001$; B: $p < 0,0001$). La reducción fue superior en el grupo B que en el grupo A: $2,14 \pm 2,33$ frente a $3,96 \pm 1,5$; $p = 0,04$. Se obtuvo RS en 9/26 pacientes (34,6%), sin observarse diferencias entre el grupo A: 4/14 (28,5%) y el grupo B: 5/12 (41,6%); $p = 0,4$. De 21 pacientes que completaron el tratamiento 8/8 con RS presentaron una disminución de al menos 2 log en la carga viral al final de la fase de inducción frente a 7/13 sin RS ($p = 0,046$).

Conclusiones: 1. El tratamiento combinado IFN alfa-2b + RBV con inducción inicial se asocia a una reducción significativa de la carga viral y consigue una RS en una tercera parte de pacientes previamente no respondedores. 2. Todos los pacientes con RS presentaron una reducción > 2 log en la carga viral al final de la inducción. 3. No hubo diferencias significativas en la tasa de RS al comparar 4 frente a 12 semanas de inducción. 4. En un 19,2% de casos el tratamiento se suspendió por efectos adversos.

VALOR PREDICTIVO DE LA REDUCCIÓN VIROLÓGICA TEMPRANA (RVT) EN LA RESPUESTA A LA SEMANA 24 DEL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN PEGILADO ALFA 2B (PEG-IFN) Y RIBAVIRINA (RBV) EN PACIENTES COINFECTADOS POR VIH-VHC

L. Ballesteros, S. Franco, D. Fuster, M.A. Martínez, L. Acosta, A. Salas, G. Sirera, R. Morillas, C. Rey-Joly, J. Tor, R. Planas, B. Clotet y C. Tural

Unidad VIH, IRSI Caixa y Servicio Digestivo. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona.

En los pacientes VIH, la predicción temprana de la respuesta al tratamiento del VHC podría evitar toxicidad innecesaria. Se desconoce cuál es el papel de la reducción de la carga viral del VHC a la semana 12 como marcador de respuesta virológica (RV) persistente en los pacientes con coinfección VIH-VHC.

Métodos: Estudio piloto prospectivo sobre el tratamiento de la hepatitis crónica C con Peg-IFN (1,5 ng/kg/semana) y RBV (10,6 mg/kg/día). Se determinó el ARN-VHC (límite de detección 600 UI/ml) a las 24 h del inicio del tratamiento y a las semanas 1, 4 y 12. La RV a las 24 semanas de tratamiento se determinó mediante ARN-VHC cualitativo. Se definió la RVT como la reducción cuantitativa respecto al valor basal > 2 log o ARN-VHC cualitativo negativo. Se calcularon la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo negativo (VPN) y valor predictivo positivo (VPP).

Resultados: Se estudiaron 28 pacientes (18 varones) infectados por genotipo 1a/b (13), 3a (10) y 4c/d (5), con ARN-VHC > 850.000 UI/ml en 8/13, 2/10 y 2/5 casos, respectivamente. El 85% tenían ARN-VIH < 200 c/ml y los CD4 basales fueron de $554,4 \pm 225,1/\text{mm}^3$. Todos los pacientes salvo 4 recibían TARGA; 7 pacientes (26%) abandonaron el tratamiento. La RV a la semana 24 fue del 52,4% (11/21 pacientes: 2/8 en genotipo 1a/b, 7/8 en 3a y 2/5 en 4c/d). Las reducciones secuenciales medias de la carga VHC (en \log_{10}) se muestran en la tabla. La S, E, VPN y VPP a la semana 12 fueron de 90,9, 80, 88,9 y 83,3%, respectivamente.

Log basal	Día 1	Semana 1	Semana 4	Semana 12	p*
Global (5,4445)	0,4436	0,3087	0,8890	0,6081	0,001
Gen. 1 & 4 (5,5865)	0,2178	0,1068	0,6433	0,4680	0,064
Gen. 3 (5,1888)	1,1967	1,4485	1,7623	2,6125	0,008

*Test de Wilcoxon comparando ARN-VHC basal y a la semana 12.

Conclusiones: Mientras que el tratamiento combinado con Peg-IFN y RBV es muy eficaz en los pacientes con genotipo 3, la mayoría de

los pacientes con genotipo 1 y 4 no responden al tratamiento y probablemente requieran dosis más altas. El criterio de RV a la semana 24 se puede establecer a la semana 12 del tratamiento.

ESTUDIO DOBLE CIEGO CON INTERFERÓN ALFA-2A (INF) MÁS AMANTADINA (AMA) EN LA HEPATITIS CRÓNICA C (HCC) PREVIAMENTE NO TRATADA Y RESCATE CON RIBAVIRINA (RBV) EN LOS PACIENTES NO RESPONDEDORES

S. Coll, J. Santos, J.C. Quer, J. Boadas, R. Barniol, M. Gil, V. Torrente, R. Rota, E. Quintero, G. Fernández, A. Sansó, J.A. Galeras, P. Giner, R. Planas y R. Solá

Hospitales del Mar. Barcelona. Germans Trias i Pujol. Badalona. Joan XXIII. Tarragona. Terrassa. Hospital General de Vic. Parc Taulí. Sabadell. Sant Joan. Reus. Viladecans. Manacor. Islas Canarias. Tenerife. Sant Boi. Barcelona.

Introducción y objetivos: Dado que se había sugerido que la AMA podría ser eficaz en la HCC y que a principios de 1999 no estaba disponible la RBV, se planteó evaluar en un estudio doble ciego la eficacia y seguridad de la combinación de IFN y AMA frente a IFN solo en la HCC previamente no tratada. Al comercializarse la RBV se introdujo una enmienda que posibilitó administrarla en los pacientes que no habían respondido a los 6 meses del inicio del tratamiento.

Pacientes: Se incluyeron 106 pacientes (64,2% varones, edad: $39,2 \pm 0,6$ años) previamente no tratados con HCC (genotipo 1: 69,5%, 2: 5,1%, 3: 13,6% y 4: 11,9%) confirmada con biopsia hepática (Knodel 6 \pm 0,2), ARN-VHC positivo (629.121 ± 46.747 UI/ml) y con ALT elevada (ALT 100 ± 6 UI/ml). Los pacientes fueron distribuidos al azar para recibir IFN (3 MU/3 veces por semana) más AMA (100 mg/12 h/vía oral) durante 6 meses (grupo A: 52 pacientes) o IFN más placebo (grupo B: 54 pacientes). Si el ARN-VHC era negativo a los 6 meses, se seguía el tratamiento hasta 12 meses, y si era positivo, se administraba rescate con RBV (1.000-1.200 mg/día) durante 12 meses si el ARN-VHC era negativo a los 6 meses de iniciado el rescate.

Resultados: No hubo diferencias significativas entre los dos grupos con respecto a las características basales demográficas, clínicas, analíticas e histológicas. Abandonaron el tratamiento 24 pacientes (22,6%), por decisión voluntaria en 15 casos y por efectos adversos en 9 (depresión 3, embarazo 2, hipertiroidismo 2, elevación ALT 1 y pánfago 1) sin diferencias entre ambos grupos. Según la intención de tratar no hubo diferencias significativas entre el grupo A y B con respecto a la respuesta virológica a los 6 meses del inicio del tratamiento (46,7 frente al 44,4%), al final del tratamiento (26,9 frente al 33,5%) y a los 6 meses de finalizar el mismo (11,5 frente al 16,7%). En los pacientes no respondedores de los grupos A ($n = 28$) y B ($n = 30$), el rescate con RBV produjo unas respuestas similares al final del tratamiento y a los 6 meses de finalizado el mismo (21,4 frente al 33,3% y 10,7 frente al 16,7%, respectivamente).

Conclusiones: El tratamiento combinado con IFN y AMA no mejora los resultados del IFN solo en la HCC previamente no tratada. En los pacientes no respondedores a IFN solo o asociado a AMA, el rescate con RBV consigue una respuesta virológica persistente en un pequeño porcentaje de casos.