

Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



XXXV CONGRESO ANUAL DE LA FUNDACIÓN/ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO

Estrategias de mejora del tratamiento de la hepatitis crónica C

R. Planas^{a,*}, M. Sala^a, H. Masnou^b y R.M. Morillas^a

^aUnidad de Hepatología, CIBEREHD, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^bHospital Municipal de Badalona, Badalona, Barcelona, España

Introducción

En la última década se han producido avances muy importantes en el tratamiento de la hepatitis crónica C con relación al tratamiento combinado, interferón (INF) y ribavirina (RBV), y con la introducción de los INF pegilados. La tasa de respuesta viral sostenida (RVS) ha mejorado espectacularmente, pasando de alrededor del 6% en los pacientes tratados con INF- α estándar en monoterapia hasta más del 60% en los tratados con la combinación de INF pegilado alfa (INF-peg) y RBV¹⁻⁷ que es, en el momento actual, el tratamiento de elección en la hepatitis crónica C. La duración del tratamiento antiviral y la dosis de RBV en pacientes con hepatitis C crónica se ha establecido desde hace años en función del genotipo responsable de la infección. Así, la duración del tratamiento combinado con INF-peg + RBV (1.000-1.200 mg/día) es de 48 semanas para los genotipos 1 y 4, mientras que los genotipos 2 y 3 se tratan durante 24 semanas y requieren sólo 800 mg/día de RBV. La tasa de RVS obtenida con estas pautas⁵⁻⁷ es del 42-51% para el genotipo 1 y del 76-82% en los genotipos 2 y 3. Estos resultados indican que dentro del mismo genotipo no todos los pacientes parecen responder de igual forma al tratamiento.

A la espera de la disponibilidad de los nuevos fármacos para el tratamiento de la hepatitis crónica C (presumiblemente no antes de 2-3 años), las estrategias para mejorar los resultados del tratamiento actual se basan en una buena selección de los pacientes candidatos a tratamiento, en individualizar el tratamiento según la respuesta viral y en tratar de garantizar al máximo la adherencia del paciente al tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento: selección adecuada de los pacientes

En principio, cualquier paciente que presente replicación viral activa, independientemente del valor de transaminasas, es un candidato potencial al tratamiento, a menos que presente contraindicaciones a éste, como depresión mayor no controlada, trasplante de órgano sólido (riñón, pulmón o corazón), hepatitis autoinmune u otro proceso autoinmune que pueda exacerbarse con el uso de INF, enfermedad tiroidea no tratada, embarazo o negativa a efectuar contracepción, comorbilidad grave, como hipertensión severa, insuficiencia cardíaca, coronariopatía significativa, diabetes incontrolada, enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave, edad menor de 2 años o hipersensibilidad conocida a la terapia antiviral⁸.

La aparición de efectos secundarios durante el tratamiento antiviral es frecuente; éstos determinan una morbilidad relativamente alta y contribuyen al deterioro de la calidad de vida observada durante el tratamiento. Sin duda, estos fenómenos contribuyen a un menor cumplimiento terapéutico y, por tanto, a una menor posibilidad de alcanzar la RVS. Por ello, una adecuada relación médico-paciente, basada en la mutua confianza, es uno de los elementos clave para asegurar una correcta toma de la medicación. Antes de iniciar el tratamiento, el médico debe tener una discusión franca con el paciente, informándole acerca de las probabilidades de respuesta, pero también de la posibilidad de presentar efectos adversos y establecer un plan para su detección y tratamiento precoces, con el objetivo de conseguir la mayor adherencia posible y disminuir el efecto deletéreo del tratamiento sobre la calidad de vida del paciente.

Individualización del tratamiento según la respuesta viral

Monitorizar el tratamiento de la hepatitis crónica C mediante la determinación periódica de la carga viral aporta múl-

*Autor para correspondencia

Correo electrónico: rplanas.germanstrias@gencat.cat (R. Planas).

tiples e indudables beneficios, tanto para el paciente como para el médico. Su aplicación práctica permite limitar la exposición innecesaria al tratamiento, identificar de forma precoz la aparición de fracasos del tratamiento, justificar la interrupción precoz en los pacientes que responden poco, disminuir el coste y posible toxicidad en los respondedores improbables, identificar la duración óptima del tratamiento y estimular a los pacientes para continuar con él si es necesario.

La ausencia de respuesta virológica precoz (RVP), que se define como la ausencia de valores cuantificables de ARN del virus la hepatitis C (VHC) en el suero o un descenso superior a 2 logaritmos respecto a la carga viral basal a las 12 semanas de tratamiento, en los pacientes infectados por el genotipo 1, tiene un valor predictivo negativo de casi el 100%, por lo que en estos casos se recomienda considerar la interrupción del tratamiento⁷.

Un aspecto de especial interés lo constituye el tiempo que el ARN-VHC permanece indetectable durante el tratamiento y su relación con la posibilidad de alcanzar una RVS. En efecto, en un estudio de Ferenci et al⁹ se demostró el valor de la determinación de la carga viral a las 4 semanas y del período de indetectabilidad del ARN-VHC durante el tratamiento en la predicción de la RVS. Los pacientes en los que el ARN-VHC era indetectable a la semana 4 de tratamiento, alcanzaron una tasa de RVS del 89% y una recidiva tras finalizar el tratamiento de sólo el 7%, independientemente del genotipo responsable de la infección. En cambio, si el ARN-VHC fue negativo en la semana 12 las tasas de RVS y de recidiva fueron del 75 y el 21%, respectivamente. Si el ARN-VHC fue negativo a la semana 24 sólo se alcanzó una RVS en el 47% de los casos, con un 47% de recaídas al finalizar el tratamiento. Por último, si el ARN-VHC era detectable a la semana 24, la probabilidad de RVS fue sólo del 2%. En definitiva, el período en que la carga viral permanece indetectable durante el tratamiento permite definir subgrupos de pacientes con diferente sensibilidad al IFN, que podrían recibir pautas de tratamiento diferentes y más individualizadas que las actualmente recomendadas¹⁰.

Patrones de respuesta virológica

Respuesta viral rápida (RVR). Se caracteriza por un descenso rápido de la carga viral hasta situarse por debajo del límite de detección en la semana 4 de tratamiento. Si la respuesta virológica es rápida, la tasa de RVS es muy alta, independientemente del genotipo responsable de la infección.

Respuesta viral precoz (RVP). En los pacientes que no alcanzan una RVR, hay que analizar si obtienen una RVP que, a su vez, se divide en 2 grupos:

- **Respuesta viral precoz completa (RVPc).** Se caracteriza por ARN-VHC detectable en la semana 4 pero indetectable en la semana 12.
- **Respuesta viral precoz parcial (RVPp).** Se caracteriza por ARN-VHC detectable en las semanas 4 (no RVR) y 12 (pero con disminución de más de 2 log₁₀ respecto al valor basal), pero no detectable en la semana 24 tras el inicio del tratamiento.

El resto de patrones define a 2 grupos de pacientes: uno, sin ningún tipo de respuesta desde el inicio del tratamiento, *no respondedores*, y otro, el de los *respondedores parciales planos*, en los que la primera fase de descenso viral va seguida de una segunda fase de estabilización de la viremia, que no se modifica en las semanas posteriores. En estos pacientes la determinación de ARN-VHC en la semana 12 tras el inicio del tratamiento no pone de manifiesto una disminución mayor de 2 log₁₀ del ARN-VHC respecto al valor basal.

Aplicación de la monitorización viral en los pacientes con genotipo 1

¿Se puede reducir la duración del tratamiento en los pacientes con genotipo 1?

Varios estudios han evaluado la posibilidad de reducir la duración del tratamiento en los pacientes con genotipo 1, especialmente en los que consiguen una RVR¹¹⁻¹⁶ (fig. 1). En el estudio de Jensen¹¹, en el que se efectuó un análisis retrospectivo del ensayo en fase III con INF-peg alfa-2a y RBV realizado por Hadziyannis⁶, se evaluaron los factores asociados a la RVR y a la RVS. De los pacientes con genotipo 1 que habían recibido 24 semanas de tratamiento, un 24% presentó criterios de RVR, alcanzándose en este grupo una RVS del 89% (frente al 19% en el grupo sin RVR), porcentaje similar al obtenido en el grupo de pacientes tratados durante 48 semanas que habían presentado una RVR. La existencia de una carga viral basal baja (ARN-VHC < 600.000 UI/ml) fue un factor pronóstico independiente, tanto de RVR como de RVS, en los pacientes que recibieron 24 semanas de tratamiento.

Un estudio multicéntrico europeo también ha puesto de manifiesto que en algunos pacientes con genotipo 1 y viremia basal ≤ 600.000 UI/ml es posible reducir la duración del tratamiento a 24 semanas¹². El estudio incluyó 235 pacientes tratados con INF-peg alfa-2b y RBV. La RVS global fue del 50%, inferior a la observada en un grupo control histórico⁵ que incluyó pacientes similares que recibieron el

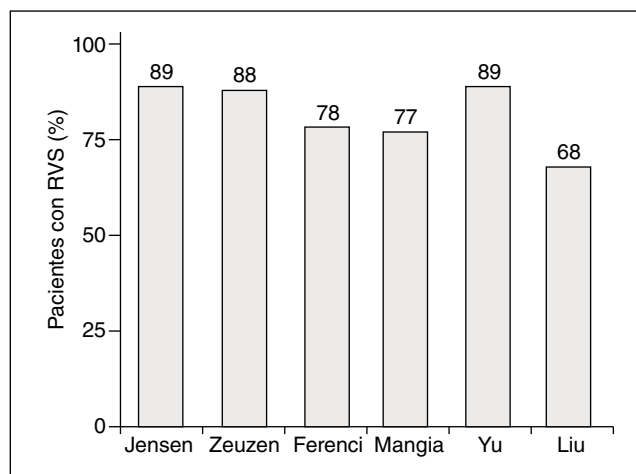


Figura 1 Respuesta viral sostenida (RVS) en pacientes con genotipo 1 y respuesta viral rápida tratados durante 24 semanas (referencias 11-16).

mismo tratamiento durante 48 semanas (RVS del 71%). Sin embargo, tras 24 semanas de tratamiento, la tasa de respuesta en los pacientes con ARN-VHC indetectable en la semana 4 de tratamiento (pacientes con RVR) fue del 88%.

En un estudio austriaco¹³ efectuado en pacientes infectados por los genotipos 1 y 4, la RVS fue del 78% según intención de tratar en los pacientes que alcanzaron RVR y que fueron tratados durante sólo 24 semanas con IFN-peg alfa-2a y RBV, sin que hubieran diferencias llamativas en función del genotipo responsable de la infección.

Estas observaciones son consistentes con los resultados obtenidos en el estudio italiano de Mangia¹⁴. En él, 696 pacientes con genotipo 1 fueron distribuidos al azar para ser tratados con IFN-peg alfa-2a o IFN-peg alfa-2b y RBV, durante 48 semanas (grupo estándar, $n = 237$) o bien durante 24, 48, o 72 semanas en función de si el ARN-VHC era negativo en las semanas 4, 8 o 12, respectivamente (grupo variable, $n = 459$). En los pacientes con RVR que fueron tratados durante 24 semanas la RVS fue del 77,2% en comparación con el 87% en los tratados durante 48 semanas (diferencias no significativas). La carga viral baja y la edad joven fueron factores predictores independientes de RVR.

Recientemente, se ha publicado un estudio controlado realizado en Taiwán dirigido a valorar si el tratamiento durante 24 semanas con IFN-peg alfa-2a y RBV era tan efectivo como el tratamiento estándar de 48 semanas en pacientes infectados por genotipo 1 que presentan una RVR¹⁵. Se observó que los pacientes tratados durante 24 semanas tenían un porcentaje inferior de RVS que los pacientes que recibieron tratamiento durante 48 semanas (el 88,9 frente al 100%; $p = 0,056$). En este estudio se observó que en los pacientes con carga viral basal baja (< 400.000 UI/ml) y RVR no hubo diferencias entre el tratamiento de 24 y el de 48 semanas en cuanto a la tasa de RVS y de recidivas tras finalizar el tratamiento. Además, el análisis multivariado confirmó que la RVR fue el factor independiente más robusto que se asoció a RVS, seguido de la duración del tratamiento, de la dosis media de RBV recibida y de la carga viral basal. En cambio, en otro estudio amplio realizado en Taiwán¹⁶ no se encontraron diferencias en las tasas de RVS en pacientes con RVR según fueran tratados durante 24 o 48 semanas (el 68 frente al 63%).

Del análisis de los estudios anteriores, se puede deducir que quizá sea posible tratar con una pauta corta de 24 semanas a algunos pacientes con genotipo 1, que serían aquellos con RVR y que, además, presenten una viremia basal baja (< 400.000 UI/ml). Aunque los datos publicados son todavía insuficientes, es probable que la ausencia de fibrosis avanzada y de otros factores predictivos de mala respuesta, como la resistencia a la insulina, también deba tenerse en cuenta. De hecho, en un metaanálisis de 5 estudios aleatorios¹⁷ que ha evaluado el tratamiento de 24 frente a 48 semanas en un total de 631 pacientes con genotipo 1 con RVR, se observó que el tratamiento durante 48 semanas aumentó significativamente las posibilidades de RVS en un 13% frente al tratamiento durante 24 semanas (intervalo de confianza [IC] del 95%, 6-20%). En el subgrupo de pacientes con carga viral basal baja las diferencias no fueron significativas, si bien se observó una tendencia a un mayor aumento de RVS en el tratamiento de 48 semanas (incremento de la RVS del 5%; IC del 95%, -0,7-10,5%). Un análisis de

sensibilidad mostró que las diferencias en este subgrupo hubiesen sido significativas de haberse incluido 110 pacientes adicionales en los estudios. Parece pues recomendable, siempre que sea posible y el paciente tolere el tratamiento, no reducir la duración del tratamiento en los pacientes con RVR, incluso si presentan una carga viral basal baja, si queremos conseguir la mayor RVS posible.

Pacientes con respuesta viral precoz completa

Los pacientes con hepatitis crónica C infectados por el genotipo 1 que presentan una RVPc, es decir, aquellos en los que el ARN-VHC es detectable en la semana 4 pero indetectable en la semana 12, suelen tener unas elevadas tasas de RVS de alrededor del 68%⁵⁻⁷ con el tratamiento durante 48 semanas, por lo que, en general, ésta es la duración recomendable del tratamiento en estos pacientes.

Sin embargo, y como es fácil deducir, dentro de este grupo de pacientes los habrá que conseguirán que el ARN-VHC sea negativo muy cerca de la semana 4 o de la semana 12 de tratamiento, lo que puede implicar significado pronóstico. Recientemente, hemos analizado los factores de predictores de RVS en los pacientes con RVPc¹⁸. Se estudió a un total de 467 pacientes previamente no tratados. El 33% de ellos presentó una RVPc, lo que se acompañó de RVS en el 77,6% de los casos. En los pacientes con RVPc los valores basales de plaquetas y un descenso de la carga viral a las 4 semanas mayor de 2 log fueron las únicas variables predictivas independientes de RVS, de tal manera que la RVS fue del 88,6% en los pacientes con genotipos 1 y 4 con plaquetas basales $> 215 \times 10^6/l$ y descenso de la carga viral superior a 2 log a la semana 4, frente al 56% en los pacientes que no cumplían estos requisitos, lo que sugiere que probablemente este subgrupo de pacientes se podría beneficiar de la prolongación del tratamiento.

¿Ha de prolongarse el tratamiento en pacientes con respuesta viral lenta?

El estudio de la cinética viral también se ha empleado para prolongar la duración del tratamiento en pacientes con genotipo 1 y una respuesta viral lenta. Hasta la fecha se han efectuado 5 estudios que han explorado la posible utilidad de prolongar el tratamiento en los pacientes que, por no presentar una RVR, tienen menores posibilidades de presentar RVS tras un tratamiento de 48 semanas¹⁹⁻²³ (fig. 2).

El estudio más importante de estas características publicado hasta la fecha es el TERAVID-4, un estudio multicéntrico español¹⁹. En este estudio, 326 pacientes (291 con genotipo 1) que presentaban ARN-VHC detectable tras 4 semanas de tratamiento fueron distribuidos al azar en 2 grupos para recibir tratamiento con IFN-peg alfa-2a y RBV (800 mg/día) durante 48 o 72 semanas. Aunque la tasa de respuesta al final del tratamiento fue similar (61%) en ambos grupos, la RVS fue significativamente más alta en los pacientes que fueron tratados durante 72 semanas que en los tratados durante 48 semanas (el 45 frente al 32%, $p = 0,014$), lo que se relacionó con una menor tasa de recaídas en el primer grupo.

Hay otro estudio similar realizado en Alemania que utilizó la misma pauta de tratamiento que el anterior, pero con la diferencia de que la aleatorización se realizó inicialmente para recibir 48 o 72 semanas de tratamiento²⁰. El análisis

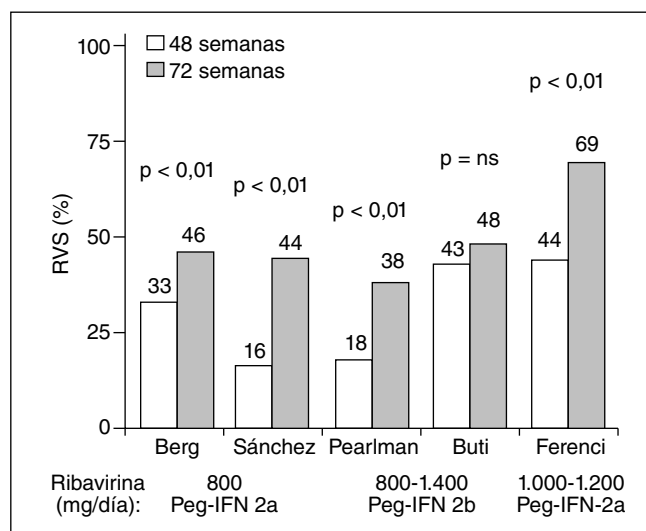


Figura 2 Respuesta viral sostenida (RVS) en pacientes con genotipo 1 y respuesta viral lenta según sean tratados durante 48 o 72 semanas (referencias 19-23).

de los pacientes respondedores lentos también observó un efecto beneficioso y significativo a favor del tratamiento largo (tasa de RVS del 46% en el grupo de 72 semanas de tratamiento frente al 33% en el grupo tratado durante 48 semanas; $p < 0,01$).

En otro estudio, publicado en forma de resumen²¹ y en el que los pacientes fueron tratados con INF-peg alfa-2a y dosis estándar de RBV (1.000-1.200 mg/día) durante 48 o 72 semanas, se confirmó que la tasas de RVS son significativamente superiores en los pacientes con genotipo 1 y respuesta viral lenta si son tratados durante 72 semanas (RVS del 69 frente al 44% si son tratados durante 48 semanas). Estas tasas de RVS fueron superiores a las observadas en los 2 estudios anteriormente comentados, probablemente debido a que en este último las dosis de RBV fueron más adecuadas.

En otro estudio en que los pacientes fueron tratados con INF-peg alfa-2b y dosis de RBV según el peso del paciente (800-1.400 mg/día)²² también se confirmó que la ampliación del tratamiento de 48 a 72 semanas en pacientes con genotipo 1 aumenta la probabilidad de RVS en los pacientes con respuesta virológica lenta, ya que la RVS fue del 38% en el grupo tratado durante 72 semanas frente al 18% en el grupo tratado durante 48 semanas. Estas tasas bajas de RVS se explican, al menos parcialmente, porque en este estudio americano se incluyó un número significativo de pacientes afroamericanos, que suelen responder peor al tratamiento.

Por último, recientemente se han presentado los resultados del estudio SUCCEED²³, en el que se comparó el tratamiento con INF-peg alfa-2b + RBV durante 48 o 72 semanas en pacientes con genotipo 1 y respuesta viral lenta, definida como un descenso ≥ 2 log del ARN-VHC a la semana 12 respecto al valor basal e indetectable a la semana 24. Se incluyó a un total de 1.428 pacientes, pero sólo 159 con respuesta viral lenta fueron distribuidos al azar para ser

tratados durante 48 o 72 semanas. Según el análisis de intención de tratar, la RVS fue algo superior, pero no significativamente, en el grupo tratado durante 72 semanas (el 48 frente al 43%), mientras que la recidiva fue superior en el grupo tratado durante 48 semanas (el 47 frente al 33%). Las diferencias fueron algo superiores, pero aún no significativas, en el subgrupo de pacientes con una adherencia al tratamiento $\geq 80\%$ (RVS del 57% en el grupo tratado durante 72 semanas frente al 47% en el tratado durante 48 semanas).

Los datos de estos 5 estudios indican que los pacientes infectados por el genotipo 1 que presentan una respuesta viral lenta pueden tener una probabilidad mayor de presentar una RVS si el tratamiento se prolonga durante 72 semanas.

Aplicación de la monitorización viral en los pacientes con genotipos 2 y 3

¿Puede acortarse la duración del tratamiento en la hepatitis crónica C por genotipos 2 y 3?

Se han publicado 6 estudios que han evaluado la posibilidad de acortar el tratamiento en pacientes con genotipos 2 y 3²⁴⁻²⁹ (tabla 1). Tres de ellos comparten la característica de que la duración del tratamiento varió en función de si había una RVR²⁴⁻²⁶. En los otros 3 estudios los pacientes fueron distribuidos al azar para recibir desde el principio una pauta estándar de 24 semanas o un tratamiento más corto de 16 semanas en 2 estudios^{27,28} o 12 semanas en otro²⁹.

De entre ellos, el estudio ACCELERATE es el estudio más amplio (1.469 pacientes) realizado en pacientes con genotipos 2 y 3²⁸. Es un estudio multicéntrico, aleatorio, y especialmente diseñado para determinar si una pauta de tratamiento de 16 semanas con INF-peg alfa-2a (180 µg/semana) y RBV (800 mg/día) puede ser igual de eficaz que la pauta de 24 semanas²⁸. Los resultados globales demuestran que la tasa de RVS fue significativamente inferior en los pacientes tratados durante 16 semanas (el 62 frente al 70%; $p < 0,001$), lo que se relacionó directamente con diferencias significativas en la tasa de recidivas postratamiento (el 31 frente al 18%; $p < 0,001$). La RVS en los pacientes con RVR fue muy elevada en ambos grupos, pero significativamente mayor entre los que recibieron tratamiento durante 24 semanas (el 85 frente al 79%; $p = 0,02$). La RVS fue también significativamente superior en el grupo de pacientes sin RVR que fueron tratados durante 24 semanas (el 49 frente al 27% si sólo fueron tratados durante 16 semanas). Un hallazgo interesante de este estudio fue que, en los pacientes con una carga viral basal baja (ARN-VHC < 400.000 UI/ml), no se apreciaron diferencias en la RVS entre ambos grupos de tratamiento.

En definitiva, la pauta corta de tratamiento en los pacientes infectados por los genotipos 2 y 3 parece ser inferior a la pauta estándar de 24 semanas, por lo que la decisión de reducir la duración del tratamiento debe ser valorada con el riesgo de aumentar la tasa de recidivas. En efecto, en prácticamente todos los estudios la tasa de recidiva fue casi el doble en los pacientes tratados durante menos tiempo en comparación con los tratados durante 24 semanas. También fue variable la dosis de RBV, que varió de 800 a 1.000-1.200 mg/día, según los diferentes estudios. Sin embargo, es posible que un número no despreciable de pacientes con genotipo 2/3, sobre

Tabla 1 Estudios aleatorios que han evaluado el tratamiento inferior a las 24 semanas en los pacientes con genotipos 2 y 3

Autor	Número de pacientes	Duración evaluada (semanas)	Pacientes estudiados	RVS duración corta (%)	RVS 24 semanas (%)	Recidiva duración corta (%)	Recidiva 24 semanas (%)
Von Wagner et al ²⁶	153	16	RVR	82	80	12	5
Mangia et al ²⁵	283	12	RVR	85	91	9	4
Shiffmann et al ²⁸	1.469	16	Todos	62	70	31	18
	953	16	RVR	79	85	—	—
Lagging et al ²⁹	382	12	Todos	59	78	33	12
	231	12	RVR	71	91	26	4
Yu et al ²⁷	150	16	Todos	94	95	6	3
	130	16	RVR	98	100	2	0

RVR: respuesta viral rápida; RVS: respuesta viral sostenida.

todo los que presentan RVR y tienen una carga viral basal baja (< 400.000 UI/ml) puedan beneficiarse de un acortamiento del tratamiento, especialmente si el tratamiento es mal tolerado y las lesiones hepáticas son poco avanzadas. Sin embargo, la heterogeneidad de los estudios antes citados (diferente duración del tratamiento y dosis de fármacos) no permite establecer esta estrategia de forma generalizada.

¿Ha de alargarse la duración del tratamiento en la hepatitis crónica C por genotipos 2 y 3?

Los pacientes con genotipo 2/3 que no alcanzan una RVR obtienen una RVS significativamente menor, de alrededor del 50%²⁸. Por ello, en estos pacientes se investiga la posibilidad de intensificar el tratamiento, ya sea alargándolo de 24 a 48 semanas o utilizando dosis superiores de fármacos. Recientemente, se han publicado los resultados de un estudio a partir de datos procedentes de 2 trabajos anteriores que incluían a pacientes con genotipos 2 y 3 tratados con INF-peg alfa-2a y RBV en diferentes dosis (800 frente a 1.000-1.200 mg/día) y durante diferentes períodos (24 o 48 semanas)^{6,7}. Este nuevo análisis se centró específicamente en los pacientes que no habían presentado una RVR. La mayor tasa de RVS (76%) y la menor tasa de recidivas (4%) se obtuvieron en los pacientes tratados con dosis más altas de RBV y durante 48 semanas³⁰. No obstante, esta estrategia de intensificación del tratamiento para los genotipos 2/3 sin RVR deberá evaluarse de forma prospectiva antes de poder establecer conclusiones al respecto.

Adherencia del paciente e importancia del enfoque multidisciplinar

La adherencia o el cumplimiento de un régimen terapéutico se define generalmente como el grado en que los pacientes toman la medicación en relación con la prescripción de sus médicos. Muchos médicos prefieren el término de “adherencia” dado que “cumplimiento” sugiere que el paciente está siguiendo pasivamente las órdenes de su médico y que el plan terapéutico no se basa en una alianza o acuerdo establecido entre el paciente y su médico³¹. Con relación al

tratamiento de la hepatitis C, se acepta que la adherencia al tratamiento se establece cuando el paciente toma dosis $\geq 80\%$ de las dosis totales prescritas de IFN-peg y RBV, durante al menos el 80% del tiempo de prescripción³².

Hay diferentes estudios que han evaluado el impacto de la adherencia sobre la eficacia del tratamiento^{7,32-35} y, en general, las tasas de RVS fueron en todos los casos inferiores en los pacientes con incumplimiento terapéutico, en los que la probabilidad de alcanzar una RVS se reduce en alrededor del 15% en comparación con los pacientes adherentes al tratamiento (fig. 3). En uno de los estudios⁷ se confirmó que la retirada completa del tratamiento tiene lógicamente un impacto más acusado en la tasa de RVS que la debida a disminución de dosis. En dicho estudio, la RVS en pacientes con retirada fue del 12%, mientras que en quienes recibieron una dosis inferior al 80% fue del 67%. No obstante, se ha demostrado que la tasa de RVS disminuye de forma progresiva en relación con el porcentaje de reducción de la dosis de IFN o, especialmente, de RBV³⁶.

Dada la complejidad del tratamiento de la hepatitis C y teniendo en cuenta todos los factores que pueden influir sobre su manejo correcto, el marco ideal para desarrollar el programa de atención al paciente con hepatitis C habría de tener un enfoque multidisciplinar, incluyendo un equipo de profesionales pertenecientes a varias disciplinas. Además del hepatólogo especializado en el tratamiento de las hepatitis virales, el personal de enfermería puede desempeñar un papel fundamental en la educación sobre la enfermedad y diversos aspectos relativos al tratamiento. Por otra parte, dado que los fármacos empleados en el tratamiento de la hepatitis C son de prescripción hospitalaria, el papel del farmacéutico es también importante, al igual que la atención psicológica y psiquiátrica, ya que los trastornos de la esfera efectiva son uno de los más frecuentes durante el tratamiento antiviral. Por último, es importante también poder contar con el apoyo de otros especialistas, como endocrinólogos y dermatólogos, que contribuirán al diagnóstico y manejo correcto de algunos de los efectos adversos frecuentes en el tratamiento de la hepatitis C. Este tipo de tratamiento multidisciplinar no es sólo el marco ideal en el que deben tratarse estos pacientes, sino que, en la medida que mejora el grado de adherencia de los pacientes, ha

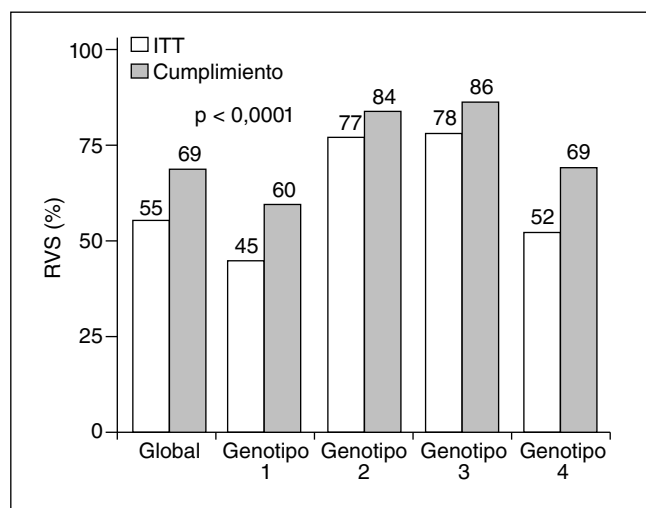


Figura 3 Respuesta viral sostenida (RVS) en 2.804 pacientes tratados con interferón pegilado (IFN-peg) y ribavirina (RBV) según intención de tratar y en los pacientes con cumplimiento terapéutico (> 80% de la dosis y el tiempo prescritos) (referencia 35).

demostrado ser más eficaz en cuanto a la consecución de un mayor porcentaje de éxitos terapéuticos^{37,38}. Es previsible que éstos sean aún mayores con la aplicación conjunta de medidas de apoyo multidisciplinar y de individualización de la duración del tratamiento en función de la monitorización viral.

Bibliografía

- Mc Hutchison JG, Gordon SC, Schiff ML, Shiffman ML, Lee WM, Rutski VK, et al. Interferon alpha 2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med*. 1998;339:1485-92.
- Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon alpha 2b plus ribavirin for 48 or 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for treatment of chronic infection with hepatitis V virus. *Lancet*. 1998;352:1426-32.
- Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, et al. Peginterferon alpha-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med*. 2000;343:1666-72.
- Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alpha-2b to interferon alpha-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2001;34:395-403.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi V, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358:958-65.
- Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004;140:346-55.
- Fried M, Shiffman M, Reddy R, Smith C, Marinos G, Gonçalves F, et al. Peginterferon alpha 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347:975-82.

- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An update. *Hepatology*. 2009;49:1335-74.
- Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G, Gonçalves FLJ, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alpha-2a (40 kD) / ribavirin. *J Hepatol*. 2005;43:425-33.
- Marcellin P, Heathcote EJ, Craxi A. Which patients with genotype 1 chronic hepatitis C can benefit from prolonged treatment with the "accordion" regimen? *J Hepatol*. 2007;47:580-7.
- Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, Pockros PJ, Reddy KR, Hadziyannis SJ, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kD) / ribavirin therapy. *Hepatology*. 2006;43:954-60.
- Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Hormans Y, Cianciara J, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol*. 2006;44:97-103.
- Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, Gschwandler M, Maieron A, Brunner H, et al. Peginterferon alpha-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response. *Gastroenterology*. 2008;135:451-8.
- Mangia A, Minerva N, Bacca D, Cozzolongo R, Ricci GL, Carretta V, et al. Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: a randomized controlled trial. *Hepatology*. 2008;47:43-50.
- Yu M-L, Dai Ch-Y, Huang J-F, Chiu Ch-F, Yang Y-H C, Hou N-J, et al. Rapid virological response and treatment duration for chronic hepatitis C genotype 1 patients: a randomized trial. *Hepatology*. 2008;47:1884-93.
- Liu CH, Liu CJ, Lin CL, Liang CC, Hsu SJ, Yang SS, et al. Pegylated interferon-alpha-2a plus ribavirin for treatment-naïve Asian patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: a multicenter, randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1260-9.
- Cervoni J-P, Richou C, Thévenot T, Di martino V. Shortened course of therapy for chronic hepatitis C genotype 1 patients developing rapid virological response: metaanalysis of randomized controlled trials. *J Hepatol*. 2009;50 Suppl 1:S220-1.
- García-Retortillo M, Morillas RM, Miquel M, Rodríguez-López O, Cirera I, Vergara M, et al. Predictive factors of sustained virological response in patients with complete early virological response to the treatment of hepatitis C. *Hepatology*. 2009;50 Suppl:716A.
- Sánchez-Tapias JM, Diago M, Escartín P, Enríquez J, Romero-Gómez M, Bárcena R, et al. Peginterferon alpha 2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable HCV-RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology*. 2006;131:451-60.
- Berg T, Von Wagner M, Nesser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alpha-2a plus ribavirin. *Gastroenterology*. 2006;130:1086-97.
- Ferenci P, Laferl H, Scherzer T-M, Maieron A, Gschwandler M, Brunner H, et al. Customizing treatment with peginterferon alpha-2a (40 kD) (PEGASYS®) plus ribavirin (COPEGUS®) in patients with HCV genotype 1 or 4 infection. Interim results of a prospective randomized trial. *Hepatol*. 2006;44:336A.
- Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis C genotype 1-infected slow responders. *Hepatology*. 2007;46:1688-994.
- Buti M, Lurie Y, Zakharova NG, Blokhina NP, Horban A, Sarrazin C, et al. Extended treatment duration in chronic hepatitis C genotype 1-infected slow responders: Final results of the SUC-CESS study *J Hepatol*. 2009;50 Suppl 1:S58.
- Dalgard O, Bjoro K, Hellum KB, Myrvang B, Ritland S, Skaug K, et al. Treatment with pegylated interferon and ribavirin in HCV

- infection with genotype 2 or 3 for 14 weeks: a pilot study. *Hepatology*. 2004;40:1260-5.
25. Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med*. 2005;352:2609-17.
 26. Von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, et al. Peginterferon-alpha-2a (40 kD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;129:522-7.
 27. Yu ML, Dai CY, Huang JF, Hou NJ, Lee LP, Ssieh MY, et al. A randomized study of peginterferon and ribavirin for 16 versus 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C. *Gut*. 2007;56:533-59.
 28. Shiffmann ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Solà R, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med*. 2007;357:124-34.
 29. Lagging M, Langeland N, Peedersen C, Färkkilä M, Buhl MR, Morch K, et al. Randomized comparison of 12 or 24 weeks of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 2/3 infection. *Hepatology*. 2008;47:1837-45.
 30. Willems B, Hadziyannis S, Morgan TR, Diago M, Marcellin P, Bernstein D, et al. Should treatment with peginterferon plus ribavirin be intensified in patients with HCV genotype 2/3 without a rapid virological response? *J Hepatol*. 2007;46 Suppl 1:306.
 31. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;383:487-97.
 32. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KI, Trepo C, et al. International Hepatitis Interventional Therapy Group. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002;123:1061-9.
 33. Raptopoulou M, Tsantoulas D, Vafiadi I, Ketikoglou I, Paraskevas E, Vassiliadis T, et al. The effect of adherence to therapy on sustained response in daily or three times a week interferon alpha-2b plus ribavirin treatment of naïve and nonresponder chronic hepatitis C patients. *J Viral Hepat*. 2005;12:91-5.
 34. Solà R, Galeras JA, Montoliu S, Tural C, Force L, Torra S, et al. Poor response to hepatitis C therapy in HIV- and HCV-coinfected patients is not due to lower adherence to treatment. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2006;22:393-400.
 35. Rabanal M, Gaspar MJ, Rams N, Casanovas T, Forns X, Planas R, et al. Eficacia del tratamiento con interferón pegilado y ribavirina en 2.804 pacientes con hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32:138.
 36. Reddy KR, Shiffmann ML, Morgan TR, Zeuzem S, Hadziyannis S, Hamzeh FM, et al. Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus genotype 1 patients completing peg-interferon alfa-2a/ribavirin treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:124-9.
 37. Collin E, Fratté S, Baudu A, Thévenot MC, Thévenot T, Monnet E, et al. Educational Program improves the rate of sustained virological response to anti-HCV therapy : multivariate analysis from a French Network Experience. *Hepatology*. 2009;48 Suppl: A1266.
 38. García-Retortillo M, Cirera I, Giménez MD, Márquez C, Galeras JA, Castellví P, et al. The impact of a multidisciplinary support program on adherence and efficacy of hepatitis C treatment. *Hepatology*. 2009;48 Suppl:A1261.