

4

HEPATITIS CRÓNICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

J M Sánchez-Tapias

La hepatitis crónica C es el resultado de una infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) que determina la aparición en el hígado de una reacción inflamatoria con necrosis hepatocelular y fibrosis. La intensidad, la localización y la capacidad para progresar de estas lesiones es muy variable. Por ello, el espectro histopatológico de la enfermedad es muy amplio y comprende desde alteraciones mínimas hasta cirrosis y carcinoma hepatocelular e incluye todos los tipos morfológicos de hepatitis crónica.

La patogenia de la enfermedad no se conoce con precisión. Algunos datos sugieren que el VHC puede ser citopático por sí mismo pero también hay pruebas de que los mecanismos de la inmunidad desempeñan un importante papel en la génesis de las lesiones. El VHC, posiblemente gracias a su notable mutabilidad, posee una marcada habilidad para eludir la acción del sistema inmune y mantener la infección activa durante muchos años.

La infección crónica por el VHC está involucrada en la génesis de algunos procesos extrahepáticos, como la crioglobulinemia mixta, algunos casos de glomerulonefritis membranoproliferativa, o lesiones cutáneas, como la porfiria cutánea tarda. La asociación de esta infección con otros procesos, como la artritis reumatoide, el líquen plano, el síndrome de Sjögren, el síndrome antifosfolípido primario y algunos linfomas no Hodgkin, no está bien establecida. También puede cursar con manifestaciones de enfermedad autoinmune, algunas frecuentes, como la presencia de autoanticuerpos circulantes, y otras más raras, como anemia hemolítica, trombocitopenia o enfermedad tiroidea. En ocasiones se asocia a una hepatitis autoinmune.

La hepatitis crónica C es, de forma característica, una enfermedad con escasa expresividad clínica, excepto en los estadios avanzados, en que pueden presentarse las manifestaciones de descompensación de una cirrosis o las de un hepatocarcinoma. La mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos durante muchos años o presentan síntomas poco específicos, en forma de astenia, dolor vago en el hipocondrio derecho o trastornos digestivos mal sistematizados, que podrían ser de origen funcional. Por este motivo, es frecuente que la enfermedad se descubra por casualidad, al efectuar determinaciones de las pruebas hepáticas en exámenes rutinarios de salud o si se examinan los anticuerpos contra el VHC (anti-VHC) con motivo de una donación de sangre. En algunos casos la enfermedad se descubre al investigar a un paciente con manifestaciones propias de alguno de los procesos extrahepáticos asociados a la infección por VHC señalados más arriba.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Diagnóstico de la infección por VHC. Se basa en la detección de anti-VHC mediante un test de ELISA. Las técnicas actuales son muy sensibles y detectan la infección en la gran mayoría de los casos.

Este test puede dar resultados falsamente positivos ocasionalmente, por lo que puede ser necesario confirmarlos mediante otras pruebas, como el inmunoblot (RIBA o similares) o, mejor, la determinación del ARN-VHC. La realización de las pruebas de confirmación es imprescindible en pacientes con transaminasas normales y en pacientes con niveles elevados de gamma-globulina, que son las dos situaciones en que la interpretación de un test ELISA positivo puede ser más problemática. También es necesario determinar el ARN-VHC siempre que se plantee el diagnóstico diferencial con la hepatitis autoinmune. Fuera de estas circunstancias, como ocurre en la gran mayoría de pacientes con anti-VHC positivo y con transaminasas elevadas, no es imprescindible efectuar pruebas de confirmación.

Evaluación del estado de la infección por VHC. La cuantía de la viremia y, sobre todo, del genotipo del virus infectante influyen significativamente en la respuesta al tratamiento. La identificación del genotipo es importante para decidir la duración del tratamiento combinado estándar con interferón y ribavirina.

Diagnóstico y evaluación de la enfermedad hepática. Puesto que la hepatitis C posee una escasa expresividad clínica, el diagnóstico y la evaluación del paciente se basa casi siempre en las pruebas hepáticas, fundamentalmente las transaminasas, y en la biopsia hepática. En algunos casos, las pruebas hepáticas pueden ser repetidamente normales.

La biopsia hepática no es imprescindible para el diagnóstico, que puede basarse en los datos clínicos y de laboratorio, pero es muy útil para conocer el grado de actividad de la enfermedad y su estadio evolutivo. Esta información contiene importantes connotaciones respecto al pronóstico, a la necesidad de tratar y a la posible efectividad del tratamiento, por lo que es muy útil para el clínico.

En la evaluación del paciente con hepatitis crónica C también son útiles otros datos como: hemograma, estudio de la coagulación, presencia de autoanticuerpos no órgano específicos (incluyendo los anti-tiroideos), proteinograma y ferritina. Es asimismo importante descartar la presencia de otras causas de enfermedad hepática que coexistan con una infección crónica por el VHC.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la hepatitis crónica C pretende la erradicación de la infección vírica, que comportaría la desaparición de la actividad necroinflamatoria y prevendría la progresión de las lesiones. Por otra parte, la curación de la infección implicaría la eliminación del riesgo de contagio a otras personas. A pesar de los significativos logros alcanzados recientemente, el tratamiento de la hepatitis crónica C aún presenta numerosos problemas.

Durante la década pasada, y hasta fechas muy recientes, el único fármaco disponible para el tratamiento de la hepatitis crónica C era el interferón alfa. Los resultados de la monoterapia con interferón alfa fueron pobres, de forma que no más del 15%-20% de los pacientes tratados presentaban una respuesta virológica (negativización del ARN-VHC) sostenida una vez interrumpido el tratamiento. Otro 25% de los pacientes tratados respondía pero la enfermedad recidivaba al suspender el tratamiento y un 50%, aproximadamente, no respondía al interferón. A pesar de los numerosos intentos realizados para mejorar la eficacia terapéutica del interferón, tales como administrar dosis más elevadas, prolongar el tratamiento, asociar el interferón a otros fármacos (anti-inflamatorios no esteroideos, ácido ursodesoxicólico, corticosteroides) o combinarlo con otros procedimientos (flebotomías) no se consiguió ningún avance significativo con la notable excepción del tratamiento combinado con interferón y ribavirina

TRATAMIENTO COMBINADO CON INTERFERÓN Y RIBAVIRINA

La ribavirina es un nucleósido sintético, hidrosoluble, con aceptable biodisponibilidad por vía oral, y con actividad antiviral y probablemente inmunomoduladora. Es poco tóxico, aunque casi siempre ocasiona hemólisis, que puede tener repercusiones clínicas en pacientes cardiópatas, y puede ser teratogénico. La monoterapia con ribavirina es poco útil en la hepatitis crónica C.

Por el contrario, la administración conjunta de interferón a-2b, a dosis convencionales de 3 MU tres veces por semana, y de ribavirina, a dosis de 1000 a 1.200 mg diarios, es significativamente más eficaz que la monoterapia con interferón, de tal forma que esta última únicamente está justificada cuando la ribavirina esté formalmente contraindicada (insuficiencia renal avanzada, anemia hemolítica). La utilización del tratamiento combinado está en función de las circunstancias de cada paciente, que, desde un enfoque práctico, pueden concretarse en alguna de las situaciones siguientes:

Pacientes con hepatitis crónica no tratados previamente. Los resultados de dos pautas de distinta duración de tratamiento combinado

con interferón y ribavirina en pacientes no tratados previamente, en comparación con los obtenidos con monoterapia con interferón se resumen en la Tabla 1. Puede comprobarse que la respuesta al tratamiento combinado, en el conjunto de pacientes, es del 41%, casi tres veces superior a la de la monoterapia. La separación de los pacientes en subgrupos según el genotipo y la viremia demuestra que en los pacientes infectados por genotipos 2 ó 3 el tratamiento durante 48 semanas no mejora, de forma global, los resultados obtenidos con tratamiento durante 24 semanas. Por el contrario, en los pacientes infectados con genotipo 1 y alta carga viral la prolongación del tratamiento a 48 semanas casi triplica la tasa de resultados favorables en relación a los obtenidos con un tratamiento de 24 semanas. No obstante, los pacientes con perfil virológico favorable pero con algún otro factor predictivo desfavorable, como fibrosis intensa, pueden beneficiarse de la prolongación del tratamiento hasta las 48 semanas.

Tabla 1. Tratamiento de la hepatitis crónica C con monoterapia con interferón a-2b o con la combinación de interferón a 2b y ribavirina en pacientes con hepatitis crónica C no tratados previamente. Respuesta virológica en relación con el tipo y la duración del tratamiento*.

Tratamiento	Duración del tratamiento	Número de casos	Respuesta virológica (%)	
			Final del tratamiento	Tras seis meses sin tratamiento
Interferón + placebo	24 semanas	231	29	6
Interferón + ribavirina	24 semanas	505	55	33
Interferón + placebo	48 semanas	502	29	16
Interferón + ribavirina	48 semanas	506	51	41

*: Modificada de McHutchison y cols.

El tratamiento combinado, sobre todo si el perfil virológico del paciente exige un tratamiento prolongado, tiene un costo muy elevado y la tolerancia al tratamiento no es buena en algunos casos. Por ello está justificado intentar identificar los pacientes en quienes puede anticiparse el fracaso del tratamiento y puede, por tanto, estar justificada la interrupción precoz del mismo. El procedimiento más apropiado para tomar esta decisión se basa en el control de la evolución del ARN-VHC, utilizando una técnica de alta sensibilidad, a las 12 y 24 semanas de tratamiento. Si el ARN-VHC es positivo a las

24 semanas, la probabilidad de obtener una respuesta mantenida es mínima, del 2%, por lo que la interrupción del tratamiento está justificada. Si a las 12 semanas el ARN-VHC aún se mantiene positivo, la probabilidad de obtener una respuesta sostenida prolongando el tratamiento hasta las 48 semanas es del 10%, por lo que en estos pacientes puede estar justificado retrasar la decisión de suspender el tratamiento hasta conocer el resultado de la determinación del ARN-VHC tras 24 semanas de tratamiento.

El interferón puede ocasionar efectos secundarios, que se describen en la Tabla 2. El efecto adverso más frecuente de la ribavirina es la hemólisis, que da lugar a la aparición de anemia. Este efecto aparece en las primeras semanas de tratamiento y no es progresivo, pero debe vigilarse cuidadosamente, en especial en pacientes con enfermedad cardiovascular, y puede obligar a reducir las dosis.

Tabla 2. Efectos secundarios del interferón

1. Efectos secundarios frecuentes y leves

- Pseudo-gripales: Fiebre, cefalea, escalofríos, artralgias, dolor muscular
- Generales: Astenia, anorexia, adelgazamiento, caída del cabello, diarrea, dolorimiento abdominal
- Neuropsiquiátricos: Apatía, dificultad de concentración, irritabilidad, mal humor, insomnio, depresión leve
- Laboratorio: Granulopenia, trombocitopenia, aumento de triglicéridos,

2. Efectos secundarios más graves, menos frecuentes o raros

- Neuropsiquiátricos: Depresión mayor, intento de suicidio, suicidio, psicosis, delirio, confusión, ataxia, convulsiones, alteraciones extrapiramidales.
- Inmunológicos. Tiroiditis (hipo o hipertiroidismo), exacerbación de una enfermedad autoinmune, psoriasis, sarcoidosis, fibrosis intersticial pulmonar
- Miscelánea: Retinopatía, aplasia medular, impotencia, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus

Pacientes que han recaído tras monoterapia con interferón. Casi todos los pacientes que responden pero recaen tras la monoterapia con interferón vuelven a responder si se administra un nuevo tratamiento pero la mayoría vuelven a recaer al interrumpirlo. Algunos pueden presentar una respuesta sostenida si se tratan durante más tiempo, con dosis más elevadas o si se utiliza un interferón distinto.

Recientemente, un amplio estudio internacional ha demostrado que la administración simultánea de ribavirina y de interferón a-2b a dosis convencionales durante seis meses consigue una respuesta sostenida en la mitad de los pacientes que recayeron tras responder a un tratamiento con sólo interferón. En los pacientes infectados por genotipo distinto del 1 y con baja carga vírica la respuesta sostenida al tratamiento combinado es superior al 90%. Los resultados son menos satisfactorios en pacientes infectados por genotipo 1 y con alta viremia, en quienes la respuesta sostenida es sólo del 20%, pero muy superior a la que se puede obtener con la administración de monoterapia con interferón, que es nula. Aunque este extremo no se ha analizado en estudios prospectivos, es verosímil que la prolongación durante 12 meses de un tratamiento combinado permita obtener mejores resultados en los recaedores con mal perfil de respuesta.

Pacientes que no han respondido a la monoterapia con interferón. Estos pacientes plantean frecuentemente un problema importante y difícil de resolver. Muchos de ellos presentan formas avanzadas de hepatitis crónica y tienen por tanto más probabilidades de evolucionar a la cirrosis a corto o medio plazo. La repetición del tratamiento con interferón a dosis más elevadas, administradas durante más tiempo, o en inyección diaria pocas veces obtiene respuesta y aún menos consigue que ésta sea sostenida. El tratamiento combinado con interferón tres veces por semana y ribavirina no ha sido bien evaluado en este tipo de pacientes. Los datos de que se dispone sugieren que este tratamiento consigue negativizar el ARN-VHC en el suero en alrededor de un tercio de los pacientes pero la tasa de respuesta sostenida tras interrumpir el tratamiento es relativamente baja, menor del 10% en algún estudio, aunque algo más alta, del 16% en otros. La indicación de este tratamiento combinado en pacientes que no respondieron al tratamiento convencional con interferón debería ser valorada cuidadosamente en cada paciente. El estudio de la efectividad de otras fórmulas terapéuticas en estos pacientes es una necesidad urgente.

Otras situaciones. La indicación de tratamiento, con interferón y ribavirina desde el inicio, es clara en los pacientes con transaminasas elevadas, ARN-VHC positivo y una biopsia hepática que muestre cambios inflamatorios marcados y presencia de fibrosis portal o de septos fibrosos, por su mayor riesgo de progresión a la cirrosis. En los pacientes cuya hepatitis reúne otras características, o en los que inciden otras circunstancias, la decisión de tratar o no puede ser más difícil.

En los pacientes con lesiones hepáticas leves, especialmente si no se detecta fibrosis en la biopsia, la indicación de tratamiento es menos clara, ya que el riesgo de progresión a la cirrosis a corto o

medio plazo es escaso. En estos pacientes es razonable administrar tratamiento si el perfil de respuesta (según edad, viremia, genotipo vírico) es favorable. En caso contrario, y si se tienen en cuenta los inconvenientes del tratamiento, la decisión es difícil, ya que no existe una base científicamente establecida para actuar en consecuencia. No obstante, en caso de optar por la abstención terapéutica, es necesario vigilar la evolución de estos pacientes e indicar tratamiento si la situación cambiara en sentido desfavorable.

La utilidad del tratamiento no está demostrada en los pacientes con transaminasas persistentemente normales e incluso puede ser perjudicial en algunos casos. La probabilidad de empeoramiento espontáneo de la enfermedad en estos pacientes es baja. Por tanto, sólo estaría justificado administrar tratamiento en el contexto de estudios controlados o en casos excepcionales, como puede ser el de algunos profesionales sanitarios en quienes la infección por virus C sea motivo de conflictos laborales, o el de pacientes que vayan a ser sometidos a trasplantes de órganos. Todavía no se dispone de suficiente información acerca del tratamiento combinado con interferón y ribavirina en casos de hepatitis C con transaminasas persistentemente normales.

La decisión de tratar o no también es difícil en pacientes con cirrosis hepática ya establecida. En los pacientes con descompensación clínica no está indicado el tratamiento, que puede ser más perjudicial que beneficioso. En la cirrosis compensada, la respuesta en términos bioquímicos o virológicos es generalmente pobre y por el momento no hay pruebas claras de que el tratamiento mejore la supervivencia o retrase la aparición de manifestaciones de descompensación. No obstante, algunos pacientes pueden presentar una respuesta favorable, por lo que puede estar justificado ensayar el tratamiento en casos seleccionados, especialmente si el perfil virológico del paciente respecto a una eventual respuesta al tratamiento es favorable. Además, algunos estudios retrospectivos han sugerido que el tratamiento con interferón puede disminuir el riesgo de aparición de carcinoma hepatocelular en pacientes con hepatitis C, pero este extremo no está lo suficientemente demostrado como para justificar el tratamiento de todos los pacientes con cirrosis compensada. La utilidad del tratamiento combinado con interferón y ribavirina no ha sido explorada adecuadamente, pero existen evidencias de que el interferón pegilado puede ser útil, particularmente en pacientes infectados con genotipo 1. El estudio de la eficacia de la combinación de interferón-pegilado y ribavirina en pacientes con cirrosis es otra necesidad urgente.

Contraindicaciones

Puesto que la eficacia del tratamiento es limitada, las posibles ventajas de su administración a pacientes con hepatitis crónica C deben ser

sopesadas muy cuidadosamente. Es razonable evitar su empleo en caso de: antecedentes de epilepsia grave o mal controlada, depresión grave, sobre todo si ha inducido al suicidio, enfermedades de base autoinmune, así como en los procesos de cualquier órgano o sistema que comporten un peor pronóstico que el de la propia enfermedad hepática. El embarazo, la lactancia, las enfermedades hemolíticas y la insuficiencia renal grave contraindican el empleo de ribavirina. La leucopenia (granulocitopenia) y la plaquetopenia, a menos que sean muy marcadas, no constituyen por sí mismas una contraindicación absoluta pero dificultan el uso de interferón a dosis que puedan ser eficaces.

Es contradictoria la información disponible respecto a los posibles efectos perjudiciales del interferón en algunas situaciones como la diabetes, ciertas enfermedades cutáneas como el psoriasis o el liquen plano o algunas enfermedades oculares. En estas situaciones parece razonable no descartar sistemáticamente la posibilidad de tratar pero sí extremar las precauciones.

Control del tratamiento

En el curso del tratamiento es necesario vigilar los parámetros de seguridad y la eficacia del mismo mediante un estricto control del paciente. Es recomendable efectuar un control a las dos semanas del inicio y cada 4-6 semanas después, que incluyan entrevista médica y determinaciones del hemograma, urea, glicemia, colesterol, triglicéridos y pruebas hepáticas, particularmente de las transaminasas. Cada tres meses se debe examinar la función tiroidea, mediante, al menos, determinación de la TSH. Es necesario asimismo vigilar la aparición o agravación de los fenómenos autoinmunes que pueden acompañar a la hepatitis crónica C.

La determinación del ARN-VHC durante el tratamiento es útil para valorar la eficacia del mismo. Su positividad tras 24 semanas de tratamiento indica casi siempre que no se va alcanzar una respuesta sostenida, por lo que constituye un argumento de peso en favor de la suspensión del tratamiento.

En los pacientes que mantienen el ARN-VHC negativo a los seis meses de haber interrumpido el tratamiento la probabilidad de recidiva es seguramente muy baja, aunque no existen datos al respecto en pacientes tratados con tratamiento combinado. No obstante, puede ser razonable controlar a estos pacientes anualmente, durante un plazo de tiempo que aún no se ha definido.

PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS

Tratamiento con interferón estándar en pauta de inducción. Existen evidencias de que la administración de interferón a dosis más elevadas induce un aclaramiento más rápido de la viremia. Puesto que la disminución

rápida de la viremia se asocia con una tasa de respuesta mantenida más elevada, parecía razonable estudiar si el tratamiento con interferón administrado inicialmente a dosis más altas y frecuentes (lo que se ha denominado "pauta de inducción") podría resultar más eficaz. Hasta el momento ningún estudio ha objetivado que la monoterapia con interferón en pauta de inducción sea realmente ventajosa. No obstante, se están realizando amplios estudios en que se pretende evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento con interferón en pauta de inducción y ribavirina en comparación con el tratamiento combinado estándar. Los resultados serán probablemente dados a conocer antes de que acabe el año 2.000. No obstante, es probable que las pautas de inducción queden superadas por el interferón pegilado que se comenta a continuación.

Interferón pegilado. Recientemente se han comunicado los resultados de la monoterapia con interferón pegilado (IFN-PEG). El IFN-PEG es una nueva presentación farmacológica del interferón que se obtiene mediante la unión fisicoquímica de una molécula de interferón alfa recombinante a una molécula de polietilenglicol. La conjugación de proteínas con polietilenglicol es un método bien conocido para retrasar su aclaramiento, prolongar y mantener su actividad y, en consecuencia, mejorar su eficacia. El compuesto resultante es muy estable y, tras su administración por vía subcutánea, se produce una liberación rápida del interferón pero su eliminación es lenta, de manera que se consiguen picos de concentración prolongados, durante al menos 90 horas, con una fase ulterior de eliminación gradual a lo largo de varios días. Estudios en primates no humanos han mostrado una disminución del aclaramiento renal del IFN-PEG que determina que su vida media sea mucho más prolongada que la del interferón estándar. Gracias a ello, se consigue que la acción del interferón se mantenga de forma ininterrumpida durante un período de tiempo mucho más largo, con lo que se obtiene un efecto terapéutico sostenido con una sola inyección semanal. Además de la mayor comodidad para el paciente, esta modalidad farmacológica tiene la ventaja, posiblemente muy importante en cuanto a efectividad terapéutica, de evitar el efecto intermitente, en forma de bruscos picos y valles, que comporta el tratamiento con interferón convencional administrado a días alternos o tres veces por semana. Teóricamente, la presión continuada sobre el VHC inducida por el IFN-PEG debería mejorar los resultados del tratamiento de la hepatitis crónica C.

La eficacia y la seguridad del IFN-PEG ha sido explorada durante los últimos meses y recientemente se han comunicado los resultados de dos ensayos clínicos a gran escala. Sus resultados que se resumen en las tablas 3 y 4, demuestran que el IFN-PEG es claramente más eficaz que el interferón convencional. De hecho, la eficacia de la monoterapia con IFN-PEG se aproxima a la de la combinación con interferón convencional con ribavirina. La proporción de pacientes que respondieron al tratamiento con IFN a-2a -PEG fue algo superior a la de los pacientes tratados con IFN a-2b-PEG. Sin embargo, la comparación cruda de los resultados de ambos estudios no es válida, ya que la composición de la población de pacientes fue

distinta en ambos estudios (mayor proporción de pacientes con genotipo 1 en el estudio IFN a-2b-PEG) y las dosificaciones del fármaco también fueron diferentes. Como en el tratamiento convencional, la infección por virus con genotipo distinto al 1 y la baja viremia se asociaron a una mayor tasa de respuesta al IFN-PEG. En ambos estudios se comprobó que la tasa de efectos secundarios observados en los pacientes tratados con ambos tipos de IFN-PEG fue muy similar a la de los tratados con interferón estándar.

Tabla 3. Resultados del tratamiento durante 48 semanas con tres dosificaciones diferentes de interferón a-2b pegilado (IFN a-2b PEG) en comparación con el tratamiento con una pauta estándar de interferón a-2b (IFN a-2b) en pacientes con hepatitis crónica C*

	IFN a-2b PEG			IFN a-2b
	0.5 mg/kg x sem. N = 315	1.0 mg/kg mg/kg x sem N = 297	1.5 mg/kg x sem N = 304	3 MU, 3 x sem N = 303
Respuesta virológica				
Final del tratamiento	33%	41%	49%	24%
Sostenida	18%	25%	23%	12%

*: Según datos de Trepo y cols.

Tabla 4. Resultados del tratamiento durante 48 semanas con interferón a-2a pegilado (IFN a-2a PEG) en comparación con el tratamiento con una pauta de interferón a-2a (IFN a-2a) estándar en pacientes con hepatitis crónica C*.

	IFN a-2a PEG	IFN a-2a
	180 mg/kg x sem N = 267	6 MU, 3 x sem x 12 sem 3 MU, 3 x sem x 36 sem. N = 264
Respuesta virológica		
Final del tratamiento	66%	27%
Sostenida	39%	19%

*: Según datos de Zeuzem y cols.

Los resultados de otro estudio reciente sugieren que el tratamiento con IFN-PEG es más eficaz que el tratamiento con interferón estándar en los pacientes con cirrosis, en quienes se han observado tasas de respuesta virológica sostenida en un tercio de los pacientes tratados, si bien los resultados continúan siendo pobres (10% de respuesta sostenida) en los pacientes infectados con genotipo 1.

Los resultados de estudios piloto sugieren que la eficacia del IFN-PEG podría aumentar si se administra en asociación con ribavirina e incluso que la mayor eficacia del IFN-PEG puede hacer posible la utilización de dosis más bajas de ribavirina, lo que permitiría disminuir la toxicidad del tratamiento combinado y reducir su coste. La eficacia y seguridad del tratamiento combinado IFN-PEG con ribavirina está siendo evaluada en estudios multicéntricos a gran escala, cuyos resultados también podrán conocerse probablemente a finales del año 2.000.

Tabla 5. Resultados del tratamiento con monoterapia con interferón α -2a estándar (IFN) o con interferón α -2a pegilado (IFN-PEG), a diferentes dosis, en pacientes con cirrosis hepática compensada. Respuesta virológica (%) según el tratamiento y las características virológicas basales del paciente*.

Tratamiento	Genotipo		Viremia (copias/ml)	
	1	No 1	$> 2 \times 10^6$	$< 2 \times 10^6$
IFN (3 MU, 3 x s., 48 s.)	0%	13%	1%	5%
IFN-PEG (90 mg, 1 x s., 48 s.)	5%	25%	8%	18%
IFN-PEG (180 mg, 1 x s., 48 s.)	10%	53%	23%	35%

*: Según datos de Heathcote y cols.

RESUMEN

- El tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica simple consiste en la administración de interferón alfa y ribavirina, a dosis de 3 MU 3 veces por semana y de 1 a 1,2 g/d, respectivamente. La duración del tratamiento, 24 o 48 semanas, dependen del genotipo y de la viremia. El tratamiento logra una respuesta sostenida, que probablemente equivale a la curación de la enfermedad, en el 40% de los pacientes. Los efectos secundarios son numerosos, aunque pocas veces son graves. El tratamiento está indicado en los pacientes con hepatitis crónica de intensidad moderada o grave, pero la indicación es menos clara en los pacientes con formas leves, sin fibrosis hepática, y no se considera indicado en los pacientes con transaminasas normales. El tratamiento combinado no es muy eficaz en los pacientes con cirrosis compensada ni en los que no respondieron a la

monoterapia con interferón, por lo que su indicación en estos casos es dudosa. Es probable que la introducción del interferón pegilado contribuya a mejorar la efectividad del tratamiento y a perfilar con mayor precisión sus indicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

Colombo M, Rumi MG. Interferon therapy of patients with hepatitis C virus related cirrhosis. En Treatment of liver diseases. Arroyo V, Bosch J, Bruguera M, Rodés J, Sánchez-Tapias JM, (Eds). Masson, Barcelona 1999: 319-323

Davis GL, Esteban-Mur R, Rutschi V, et al. Recombinant interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for retreatment of interferon relapse in chronic hepatitis C. N Engl J Med 1998;339:1493-1499.

Lindsay KL. Therapy of hepatitis C: An overview. Hepatology 1997; 26 (Suppl. 1): 71S-77S.

Lo Iacono O, Castro A, Diago M, et al. Interferon alfa-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C patients who have not responded to interferon monotherapy. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:463-469.

McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon Alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. N Engl J Med 1998;339:1485-1492.

McHutchison JG, Poynard T. Combination therapy with interferon plus ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C. Semin Liver Dis 1999;19 (Suppl 1):57-66.

Pol S, Couzigou P, Bourlière M, et al. A randomized trial of ribavirin and interferon-a vs. Interferon-a alone in patients with chronic hepatitis C who were non-responders to a previous treatment. J Hepatol 1999;31:1-7.

Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomised trial of interferon a2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon a2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. Lancet 1998;352:1426-1432.

Poynard T, McHutchison J, Goodman Z, et al. 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;31:211-218.

Trepo C, Lindsay K, Niederau C, et al. Pegylated interferon alfa-2b (PEG-Intron) monotherapy is superior to interferon alfa-2b (Intron A) for the treatment of chronic hepatitis C. *J. Hepatol* 2000; 32 (Suppl 2): 29. (Resumen).

Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, et al. Evaluation of the safety and efficacy of once-weekly PEG/interferon alfa 2A (Pegasys) for chronic hepatitis C. A multinational, randomized study. *J Hepatol* 2000; 32 (Suppl 2):29 (Resumen).