1130-6343/2003/27/6/371
FARMACIA HOSPITALARIA
Copyright © 2003 ARÁN EDICIONES, S. L.

FARM HOSP (Madrid)
Vol. 27. N.° 6, pp. 371-385, 2003
REVISIONES

Actualización en el tratamiento farmacológico de la hepatitis C crónica

R. RUANO CAMPS, C. GALLEGO FERNÁNDEZ

Servicio de Farmacia. Hospital General Carlos Haya. Málaga

Resumen

La hepatitis crónica por virus C (VHC) constituye un gran problema de salud con importantes consecuencias sanitarias y económicas. El objetivo principal del tratamiento de la hepatitis crónica por virus C es la erradicación del VHC, lo que se considera equivalente a la curación de enfermedad, y se define como respuesta viral sostenida (RVS).

Las expectativas terapéuticas han mejorado sustancialmente en los últimos cinco años, pasando de unos datos de eficacia con el tratamiento convencional de interferón en monoterapia de aproximadamente 15% de RVS, hasta una respuesta global del 55% con la asociación de interferones pegilados y ribavirina, encontrándose significativas diferencias de eficacia estratificando los pacientes en base a genotipado y cargas virales fundamentalmente.

Estos hallazgos clínicos satisfactorios van acompañados de un incremento importantísimo en los costes farmacéuticos al tratarse de una terapéutica de alto impacto económico. Es por ello que su inclusión en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital debe enmarcarse dentro de la política de uso racional del medicamento, estableciendo criterios de uso recogidos en un protocolo terapéutico que contemple prescripción y seguimiento farmacoterapéutico.

Palabras clave: Hepatitis C crónica. Peginterferón. Interferón convencional. Respuesta viral sostenida. Respuesta viral temprana.

Summary

Chronic hepatitis produced by Hepatitis C Virus (HCV) is a major health problem with relevant healthcare and financial consequences. The major goal of chronic hepatitis C treatment is the eradication of HCV, which is considered an equivalent of disease cure and is defined in terms of sustained viral response (SVR).

Therapeutic expectancy has greatly improved over the past five years, going from efficacy rates of approximately 15% SVR using standard interferon monotherapy to an overall response of 55% using pegylated interferons in association with ribavirin. In addition, significant differences in efficacy have been found specially for patient stratification by genotyping and viral load.

Such satisfactory clinical findings are associated with a most relevant increase in pharmaceutical costs, as they entail therapeutic measures of high financial impact. Therefore, their inclusion within a Hospital's Pharmacotherapeutic Guide must be regarded as a part of a rational drug use policy, and usage criteria should be established and compiled into a therapeutic protocol including prescriptions and pharmacotherapeutic monitoring.

Key words: Chronic hepatitis C. Peginterferon. Standard interferon. Sustained viral response. Early viral response.

Recibido: 03-04-2003
Aceptado: 11-07-2003

Correspondencia: Carmen Gallego Fernández. Servicio de Farmacia. Hospital General Carlos Haya. e-mail: carmen.gallego.sspa@juntadeandalucia.es

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial se calcula que más de 300 millones de personas están infectadas por el virus de la hepatitis C, lo cual supone un problema de salud de primer orden con importantes repercusiones de tipo social, sanitario y económico. Se prevé que sus consecuencias sanitarias y económicas se agudicen en los próximos 10-20 años (1-3). En España hay 800.000 personas infectadas, lo que representa un 2% de prevalencia (1,3-6).

A nivel sanitario, la infección por VHC es la primera causa de enfermedad crónica hepática que derivará a un aumento de los casos de cirrosis y hepatocarcinoma.

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión de las opciones de tratamiento de la infección crónica por virus C, intentando evaluar la eficacia y seguridad del actual tratamiento con interferón pegilado y ribavirina. Para ello se plantea una búsqueda bibliográfica en distin-

tas bases de datos (Medline, Medscape, etc.), utilizando como palabras claves *chronic hepatitis C, pegylated interferons* y *ribavirin,* seleccionando las revisiones, los ensayos clínicos y los estudios comparativos.

Virus de la hepatitis C

Se trata de un virus ARN, envuelto, con simetría icosaédrica y perteneciente a la familia *Flaviviridae* (7). Se han descrito 6 genotipos distintos del virus de la hepatitis C que difieren entre sí en un 30-40% de sus secuencias genéticas. Los genotipos se dividen en subtipos que se designan con una letra (a, b, c...) detrás del número del genotipo al que pertenecen. Como todos los virus ARN, el virus de la hepatitis C se encuentra en el organismo como una mezcla heterogénea de genomas, que a pesar de estar muy relacionados entre sí, surgen de mutaciones puntuales del genoma original y que reciben el nombre de cuasiespecies (8).

Cada uno de los genotipos presentan prevalencias distintas. Así el genotipo 1b responde a más del 75% de las infecciones (9). Las prevalencias de los distintos genotipos (10) estudiadas por varios autores se muestran en la tabla I.

Tabla I. Prevalencia de genotipos de virus hepatitis C. Estudios en España

	Genotipo 1	*Genotipo 2*	*Genotipo 3*	*Genotipo 4*	*Genotipo 5*
García 1994	79,5%	4,9%	5,7%	4,1%	–
Rubio 2001	61,4%	4,2%	18,6%	8,6%	–
León P 1999	85,5%	4,1%	4,4%	3,4%	0,5%
Pena MJ 1998	89,9%	1,6%	3,9%	3,8%	–

Rubio M. Med Clin (Barc) 2001; 116: 650-1.

También en base a los genotipos podemos encontrar diferencias en cuanto a distribución geográfica mundial y respuesta al tratamiento (11). Así los genotipos 1, 2 y 3 son de distribución mundial, el genotipo 4 predomina en Zaire y Egipto, el 5 en Sudáfrica y el 6 en Asia. Con respecto a la respuesta al tratamiento, el genotipo que peor responde es el 1 y concretamente el 1b (8).

Vías de transmisión

Entre las formas más comunes de transmisión del virus de la hepatitis C encontramos la vía parenteral, siendo las más representativas (3):

—Adicción a drogas por vía parenteral: son considerados grupos de alto riesgo, con prevalencias de hasta el 90%. Es característica la detección en este grupo de pacientes de más de un genotipo, indicativo de las punciones reiteradas con material contaminado.

—Trasplante de órganos: renal, médula ósea y diversos tejidos. Se ha encontrado una prevalencia del 96% en receptores de órganos de donantes anti-VHC positivos.

—Postransfusional: actualmente el riesgo de transmisión por esta vía se estima que está entre 0,01 y 0,001% por unidad trasfundida. Esta baja probabilidad de transmisión es debida a la introducción de la técnica de detección del ARN del virus en las muestras de los donantes, permitiendo así reconocer a aquéllos que pudieran encontrarse en el periodo ventana y no hubieran desarrollado todavía los anticuerpos.

Entre las vías de transmisión no parenteral destacamos (3):

—Sexual: aunque existen discrepancias en los datos de prevalencia, es más baja entre parejas heterosexuales estables sanas, que cuando coexisten otros factores de riesgo como pacientes con anticuerpos anti-VIH (posiblemente relacionado con la mayor carga viral) o con otro tipo de enfermedades de transmisión sexual (principalmente por lesiones en mucosas).

—Vertical: la coinfección con VIH y la carga viral son factores importantes en la transmisión vertical. No está claro si ésta se produce intraútero o tras el contacto con la sangre en el canal del parto, aunque ésta última tiene más partidarios.

Historia natural de la hepatitis C

El periodo de incubación tiene una duración media de 6-7 semanas (4,7,12). El primer marcador que se eleva en suero es el ARN-VHC (carga viral), posteriormente se elevan las transaminasas y es cuando aparece el cuadro clínico que es similar al de los otros tipos de hepatitis: malestar general, náuseas, vómitos, ictericia, y dolor en el hipocondrio derecho, aunque suele ser asintomática en el 60-70% de los casos. Si la infección se resuelve de modo favorable desaparecerán los niveles de ARN-VHC del suero, se normalizarán las transaminasas e irán disminuyendo progresivamente los niveles de anticuerpos, pero seguirán siendo detectables durante años (4). Esto ocurre en el 20-25% de los sujetos con infección aguda. En el 75-80% restante se cronificará (7,10,12,13). Este alto porcentaje de cronificación parece que es debido a que la respuesta inmunológica del paciente no es lo suficientemente rápida ni completa para poder controlar la replicación viral (9), a la gran capacidad mutante del virus y a la intervención de la ARN-polimerasa con una tasa de error del 10% favoreciendo la aparición de cuasiespecies que escapan al sistema inmunitario del huésped (7,9).

El 20% de los pacientes con hepatitis C crónica desarrollarán cirrosis en unos 10-20 años (12,13) tras haber adquirido la infección por VHC, siendo la mayoría de ellos de progresión lenta (75%) y en el resto (25%) la progresión a cirrosis y a hepatocarcinoma, fallo hepático, y necesidad de trasplante será mas rápida (12) (Fig. 1).

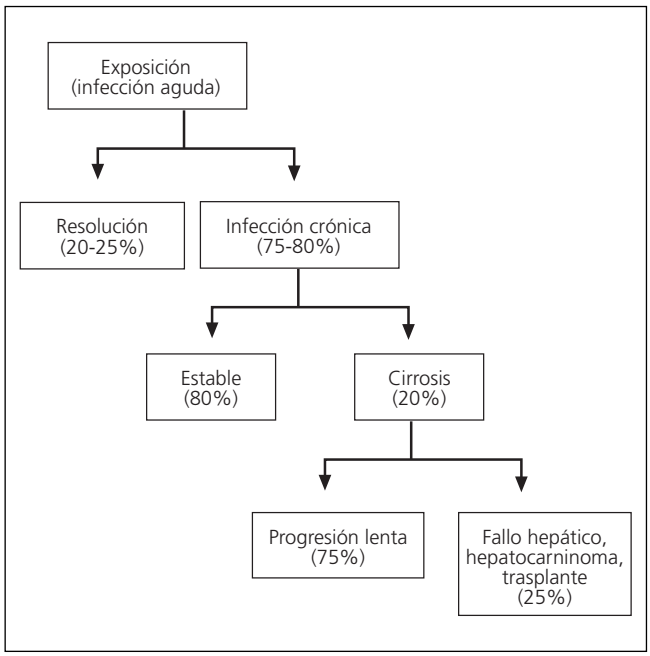

Fig. 1.- *Historia natural de la hepatitis C.*

Los factores de riesgo que influyen en la progresión de la cirrosis son los siguientes (9,12,14,15):

—Nivel de viremia.

—Tiempo de infección por VHC.

—Edad en el momento de la infección, existiendo mayor riesgo en mayores de 40 años.

—Sexo, siendo más rápida en varones.

—Ingesta de alcohol superior a 50 g diarios (4,15).

—Coinfección por VIH especialmente en pacientes inmunodeprimidos. Estos pacientes tienen niveles más altos de viremia VHC.

No se han identificado como factores que influyan en la progresión de la enfermedad, características como el genotipo o la vía de adquisición del virus.

DIAGNÓSTICO

La sospecha de infección por virus de la hepatitis C en base a la anamnesis y pruebas bioquímicas complementarias y concretamente de función hepática se confirmarán con pruebas específicas que pasamos a describir.

Detección de anticuerpos anti-VHC

Disponemos de técnicas de cribado por enzimoinmunoensayo (ELISA) y técnicas de confirmación (RIBA, *recombinant inmunoblot assay*).

La detección de anticuerpos anti-VHC mediante la técnica de ELISA es accesible para cualquier laboratorio de microbiología. Con los tests de ELISA de nueva generación se ha conseguido aumentar la sensibilidad y acortar el periodo ventana, esto es, disminuir el tiempo necesario para la detección de la seroconversión (16). Únicamente acudiremos a las técnicas de confirmación (RIBA) para descartar los falsos positivos por ELISA en pacientes con ARN-VHC negativos y en el caso de resultados dudosos. Las pruebas de confirmación no son necesarias en el caso de pacientes con elevado riesgo de exposición al VHC, como VIH positivos con historia de adicción a drogas vía parenteral (ADVP) o hemofílicos (9). Estas técnicas presentan el inconveniente de falsos negativos cuando la aparición de anticuerpos se retrasa (16).

Detección de carga viral (ARN-VHC)

Detectan concretamente el ARN viral y son: PCR *(polymerase chain reaction)* y bADN (*branched-chain* ADN) (12).

La detección de carga viral está indicada en caso de querer diagnosticar la infección aguda durante el periodo ventana, en el que la carga viral es muy elevada y la seroconversión no se producirá hasta unas 6 a 8 semanas desde el contagio, cuando serían detectadas por técnicas de anticuerpos. Ello puede ser necesario en caso de urgencia en el diagnóstico. También está indicada en la toma de decisión y seguimiento de pacientes candidatos a tratamiento anti VHC para comprobar que el paciente es virémico en el momento del inicio y para poder valorar la respuesta al tratamiento (9,12).

Biopsia hepática

Nos informa sobre el grado de enfermedad hepática, es decir, grado de inflamación, fibrosis y potencial para desarrollar hepatocarcinoma (17). Para ello se utilizan distintas escalas, mostradas en la tabla II (12).

Hay autores que no creen obligatoria la realización de biopsia hepática para confirmar el diagnóstico ya que consideran suficientemente específicas y sensibles las pruebas serológicas y de detección de la carga viral. Por otra parte, la biopsia hepática presenta una serie de complicaciones, siendo las más frecuentes el dolor (20-30%),

Tabla II. Escalas de alteración hepática

	Knodell	*METAVIR*	*Ishak*
Ninguna	0	0	0
Grado bajo de fibrosis portal	1	1	1
Grado alto de fibrosis portal	1	1	2
Grado bajo de fibrosis en puente	3	2	3
Grado alto de fibrosis en puente	3	3	4
Cirrosis incompleta	4	4	5
Cirrosis establecida	4	4	6

Norbert Brau. Pegylated interferons and advances in therapy for chronic hepatitis C. Clinical Update, 2002 from Medscape.

las más graves la hemorragia o la perforación (0,3%) y no estando exenta de mortalidad (0,03%) (17).

TRATAMIENTO

El objetivo principal del tratamiento de la hepatitis crónica por virus C es la erradicación del VHC, que se denomina respuesta viral sostenida (RVS) y que se producirá cuando transcurridos 6 meses (24 semanas) desde el final del tratamiento, la actividad replicativa del virus no es detectable (se negativiza el ARN-VHC) y se alcanzan valores normales de transaminasas (7,9,12,18). Esta situación equivale a la curación de la enfermedad. La obtención de RVS se corresponde con una disminución del riesgo de cirrosis hepática, complicaciones asociadas como hepatocarcinoma y muerte por causa hepática (9).

Los valores de carga viral detectados durante el tratamiento de la hepatitis C sirven para identificar los distintos grados de respuesta que ayudaran al seguimiento y toma de decisiones terapéuticas. Son las siguientes:

—*Sin respuesta:* se sigue detectando ARN viral y no se produce disminución de transaminasas durante el tratamiento.

—*Recaída o recidiva:* puede existir una respuesta inicial pero que no se mantiene a pesar de estar el paciente en tratamiento (12,18).

—*Respuesta viral temprana (RVT):* nos informa sobre la respuesta precoz al tratamiento, definiéndose como la disminución de la carga viral en 2 logaritmos o más en la semana 12 de tratamiento (19,20).

—*Respuesta viral transitoria:* la negativización del ARN viral se mantiene mientras el paciente se está tratando, pero se hace positiva al poco tiempo de concluirlo, aproximadamente a las 12 semanas.

Las opciones terapéuticas de la hepatitis C crónica han ido evolucionando en los últimos años gracias a un gran esfuerzo de investigación clínica, comenzando con los interferones en monoterapia, continuando con la asociación con ribavirina y actualmente con la modificación galénica de los interferones mediante la pegilación. A continuación describiremos cada una de estas estrategias de tratamiento, revisando los datos de eficacia y seguridad que los ensayos clínicos realizados nos han ido ofreciendo.

Monoterapia con interferón alfa (convencional)

Fue el primer tratamiento eficaz usado durante aproximadamente 10 años (21) para el tratamiento de la hepatitis C crónica. La dosis utilizada era de 3 MUI /3 veces por semana durante 6 meses, con una respuesta al final del tratamiento del 33-50%. Sólo el 10-15% de los pacientes mantenían esta respuesta transcurridas 24 semanas desde el final del tratamiento (7,12). Si el tratamiento se prolongaba hasta 12 meses se obtenían resultados de RVS del 20% (17). Factores predictores de una respuesta favorable fueron genotipos no 1, CV al inicio del tratamiento baja y grado de fibrosis hepática bajo (22). Era posible detectar a los no respondedores determinando en la semana 12 de tratamiento los niveles de ARN-VHC y siendo más fiable este parámetro que la determinación de alanina aminotransferasa (23).

Terapia combinada: interferón alfa convencional y ribavirina

La comercialización en 1998 de la ribavirina y utilizándose en combinación con el interferón alfa obtuvo mejores resultados de respuesta viral sostenida, hasta duplicarlos (12). La ribavirina en monoterapia no tiene efecto alguno sobre la respuesta virológica o histológica y sólo un efecto transitorio sobre la respuesta bioquímica (24).

La superioridad del tratamiento combinado se puso de manifiesto en dos estudios clínicos que pasamos a resumir:

—McHutchison JG y cols. con 912 pacientes randomizados en dos grupos, interferón alfa 2b (3 MUI/3 veces por semana) en monoterapia y en combinación con ribavirina a dosis de 1.000-1.200 mg/día. La respuesta fue superior en el grupo de terapia combinada, tanto en tratamientos de 24 semanas (31% de RVS) como en 48 semanas (38% de RVS). Las respuestas con monoterapia fueron del 6% para el grupo tratado durante 24 semanas y 13% para el grupo tratado durante 48 semanas ($p < 0,001$) (25).

—Poynard T. y cols. estudiaron de nuevo la participación de la ribavirina en la consecución de RVS. Los 832 pacientes fueron randomizados en tres grupos, interferon alfa (3 MUI/3 veces por semana) y placebo durante 48 semanas, interferón alfa (3 MUI/3 veces por semana) y ribavirina (1.000-1.200 mg/día) durante 24 semanas, interferon alfa (3 MUI/3 veces por semana) y ribavirina (1.000-1.200 mg/día) durante 48 semanas. Los resultados de RVS fueron más favorables para los grupos de terapia combinada que para el grupo tratado sólo con interferón. Dentro del grupo de terapia combinada, los datos de RVS fueron mejores para el grupo tratado durante más tiempo (43, 35 y 19%) (26) ($p < 0,01$ comparando con las terapias combinadas).

En la tabla III se reflejan los resultados de los estudios antes mencionados.

Estos mismos autores, estudiaron la eficacia de los tratamientos disponibles relacionándolos con el genotipo y la duración de los tratamientos. Los grupos de tratamiento fueron (12):

1. Interferón (3 MUI/3 veces por semana) durante 24 semanas.
2. Interferón (3 MUI/3 veces por semana) durante 48 semanas.
3. Interferón (3 MUI/3 veces por semana) + ribavirina (1.000-1.200 mg/día) durante 24 semanas.
4. Interferón (3 MUI/3 veces por semana) + ribavirina (1.000-1.200 mg/día) durante 48 semanas.

Tabla III. Respuesta virológica sostenida con interferón convencional solo o asociado a ribavirina: resultados de dos estudios

Autor	*Tratamiento*	*Tiempo (semanas)*	*Casos (n)*	*% RVS*
McHutchison JG y cols. (1998) (25)	INF α 2b (3MU/3 veces semana)	24	912	6
	INF α 2b (3MU/3 veces semana)	48		13
	INF α 2b + RBV (1.000-1.200 mg/día)	24		31
	INF α 2b + RBV (1.000-1.200 mg/día)	48		38
Poynard T y cols. (1998) (26)	INF α 2b (3MU/3 veces semana) + PCB	48	832	19
	INF α 2b (3MU/3 veces semana) + RBV (1.000-1.200 mg/día)	24		35
	INF α 2b (3MU/3 veces semana) + RBV (1.000-1.200 mg/día)	48		43

Los resultados se representan en el figura 2 y las conclusiones más importantes fueron el mayor porcentaje de respuesta de los genotipos 2 y 3 frente a genotipo 1, y la diferencia en la duración óptima del tratamiento según los genotipos. Así para genotipo 1 conviene tratar durante 48 semanas pero en 2 y 3, la prolongación por encima de 24 semanas no mejora los resultados de RVS (12).

Posteriormente se vio que en el caso de recidivas al tratamiento con interferón en monoterapia, las tasas de respuesta virológica, histológica y bioquímica eran mayores cuando se retrataban con interferón y ribavirina que sólo con interferón (27). Por todo ello, la monoterapia con interferón sólo está indicada en casos de intolerancia o alergia a ribavirina.

Con los estudios publicados hasta este momento podemos decir que los factores predictores de una respuesta favorable al tratamiento son: genotipos 2 y 3, carga viral inicial baja, hepatitis crónica leve o moderada sin cirrosis, sexo femenino, edad inferior a 40 años, y fundamentalmente el aclaramiento de la CV durante el tratamiento (28).

Interferones pegilados

La modificación estructural de la molécula de interferón con polietilenglicol (PEG), conduce a la utilización de los interferones pegilados que, en varios ensayos clínicos demuestran una eficacia superior al interferón convencional, siempre asociado a ribavirina. La mayor actividad puede explicarse por las diferencias farmacocinéticas existentes entre ambos ya que la pegilación conduce a una disminución en el aclaramiento renal de la molécula y a un aumento en su semivida de eliminación, de tal forma que estas características de velocidad de eliminación son compatibles con una única administración semanal (29). Además las proteínas pegiladas son menos inmunogénicas y están protegidas frente a la proteasas del huésped (18).

Existen dos interferones pegilados, el peginterferón alfa 2a en el que al interferón alfa 2a se le ha unido una molécula de bis-monometoxipolietilenglicol (30) mediante un enlace covalente, dando una molécula de 40 KD de

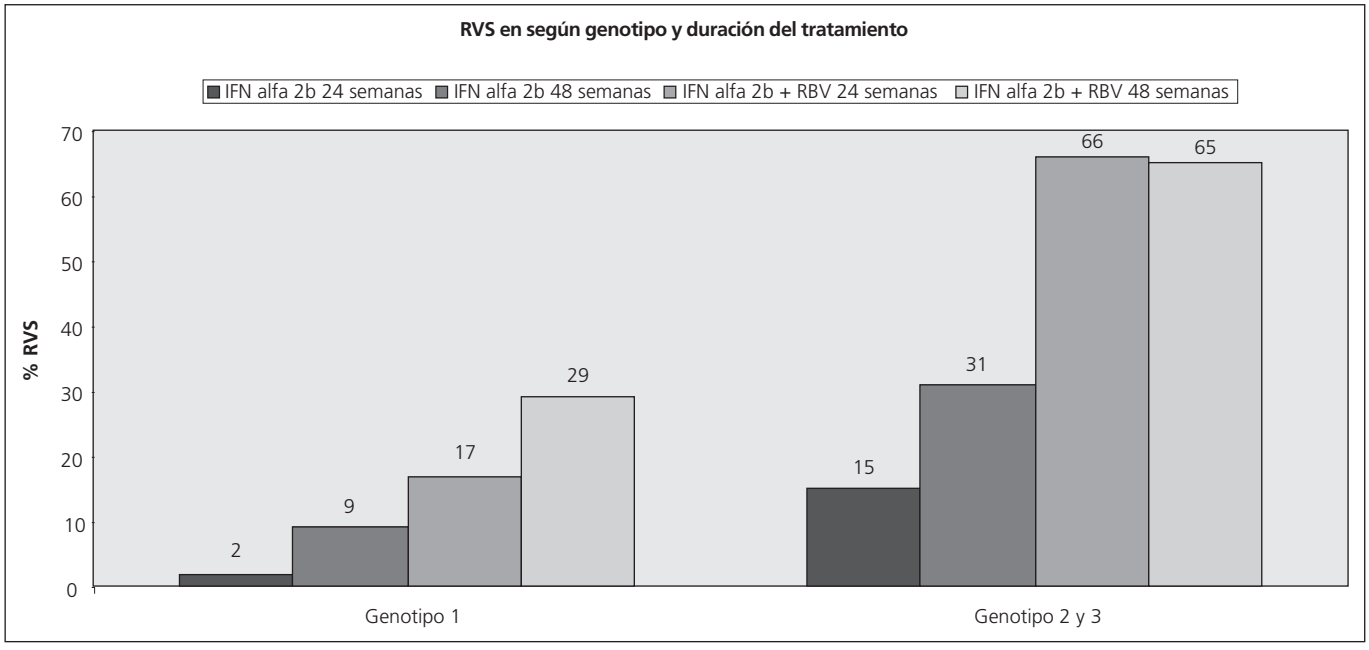

Fig. 2.- *Interferón alfa-2b y ribavirina en el tratamiento de la hepatitis C: efecto del genotipo en la RVS. McHutchison JG, Poynard T. Combination therapy with interferon for the initial treatment of chronic hepatitis C. Sem Liver Dis 1999; 19 (Supl. 1): 57-65.*

peso molecular, alcanzando una Cmáx entre las 72-96 horas tras la administración (18, 30, 31) y que se mantienen durante 168 horas (una semana) (18). Se elimina principalmente por metabolismo hepático. Por su tamaño más elevado el volumen de distribución es menor (8 L). Los niveles plasmáticos no dependen del peso corporal, por ello se administra en una dosis independiente del peso del paciente, 180 mcg /semana. Debido a la gran estabilidad del enlace utilizado en la pegilación, la presentación comercial es en forma de solución, precisando conservación en frigorífico (12).

Contamos también con el peginterferón alfa 2b de 12 KD de peso molecular, obtenido por la unión mediante un enlace éster covalente a una molécula de monometoxipolietilenglicol. La semivida de eliminación es de 35-40 horas. La Cmáx se alcanza a las 8-12 horas tras la administración subcutánea y se mantiene durante 48-72 horas (en el caso del interferón convencional éste mantiene sus niveles durante 15 horas) (18,32). Se elimina en un 30% por vía renal y el resto vía hepática. Debido a su reducido tamaño el volumen de distribución es elevado (20 L) y los niveles plasmáticos dependen de la dosis administrada, que es de 1-1,5 µg/kg /semana. Debido al tipo de enlace de la pegilación con el tiempo se disocia dando lugar al interferón alfa 2b, por ello la presentación es en forma de polvo liofilizado para reconstitución antes de la administración (12) (Tabla IV).

Experiencia clínica con peginterferón alfa 2a

Los ensayos clínicos que demostraron la superioridad en eficacia del peginterferón alfa frente al convencional, siempre en asociación con ribavirina en *pacientes no cirróticos, ni coinfectados* fueron los siguientes:

—Reddy y cols. estudiaron la dosificación más apropiada de interferón pegilado alfa 2a, en un ensayo clínico en fase II. Para ello compararon los resultados obtenidos tras la administración de interferón alfa-2b (3 MUI/3 veces semana) con distintas dosis del interferón pegilado alfa-2a (45, 90, 180 y 270 µg/semana). Con las tres primeras dosis obtuvieron datos de RVS de 10% (sin significación), 30% (p =0,009), 36% (p = 0,0006), respectivamente, y con dosis de 270 µg/semana no se obtenían mejoras en la respuesta al tratamiento, (29% de RVS) (p = 0,004) (33).

Tabla IV. Características farmacocinéticas de los interferones pegilados

	Peso molecular (KD)	*Vd*	t_{max} *(horas)*	*t mantenimiento* C_{max} *(horas)*	*Eliminación*
Peginterferón α 2a	40	8	72-96	168	Hepática
Peginterferón α 2b	12	20	8-12	48-72	Hepática y renal

—Fried MW y cols. estudiaron la influencia del genotipo y la carga viral inicial en la RVS en un ensayo clínico realizado con 1.121 pacientes, tratados durante 48 semanas y randomizados en tres grupos (34):

—Peginterferón alfa 2a (180 µg/semana) + placebo (n=224).

—Interferón alfa 2b (3 MUI/3 veces semana) + ribavirina (1.000-1.200 mg/día) (n=444).

—Peginterferón alfa 2a (180 µg/semana) + ribavirina (1.000-1.200 mg/día) (n=453).

Concluyeron que el genotipo influía en la respuesta al tratamiento. Así, los genotipos 2 y 3 obtuvieron mejores datos de RVS. Los resultados se reflejan en la figura 3.

Del mismo modo, la de RVS varió en función de la CV al inicio de tratamiento, siendo inferior para valores de CV > a 2 millones de copias/ml. Se detalla en el figura 4.

De los tres grupos de tratamiento, la combinación peginterferón alfa 2a y ribavirina obtuvo los mejores resultados de eficacia, independientemente del genotipo y de la CV inicial. Estratificando por genotipos y cargas virales, los datos se muestran en los figuras 3 y 4.

Con respecto a los pacientes asignados en el grupo interferón pegilado alfa 2a y ribavirina, el 86% (453 pacientes) tuvieron RVT, y de ellos el 65% obtuvo RVS. Los pacientes con RVT, es decir una disminución de CV mayor o igual a 2 log de la CV inicial en la semana 12 de tratamiento, tuvieron más probabilidad de obtener RVS que aquéllos cuya disminución en la CV fue menor de 2 log. El 97% de los pacientes que no obtuvieron RVT, tampoco obtuvieron RVS al final del tratamiento (34). Por ello el parámetro de RVT tiene un alto valor predictivo de cómo será la respuesta al tratamiento.

En cuanto a los acontecimientos adversos observados, (34) la causa más común de interrupción del tratamiento fueron las alteraciones psiquiátricas y entre ellas principalmente la depresión. Las interrupciones en el tratamiento debidas a alteraciones hematológicas fueron similares en los tres grupos. Las causas más frecuentes de reducción en la dosis fueron la anemia, neutropenia y trombocitopenia (Figs. 5 y 6). Del total de pacientes que obtuvieron RVT en el grupo peginterferón alfa 2a y ribavirina, la proporción con RVS fue similar en aquellos que redujeron la dosis como consecuencia de efectos adversos como en los que la mantuvieron. El efecto adverso que con mayor frecuencia motiva una reducción de la dosis es la neutropenia. Otros efectos adversos menos habituales en el grupo peginterferón alfa 2a y ribavirina se encuentran detallados en la tabla V.

En cuanto a la utilización del peginterferón alfa 2a en *pacientes con cirrosis,* comentaremos dos ensayos clínicos:

—Heathcote y cols. compararon los resultados de tres pautas administradas durante 48 semanas, peinterferón alfa 2a (180 µg/semana y 90 µg/semana) e interferón alfa 2a (3 MUI/3 veces semana), obteniéndose mejores resultados de RVS en los grupos tratados con las formas pegiladas (30 *versus* 15%) que con las formas convencionales

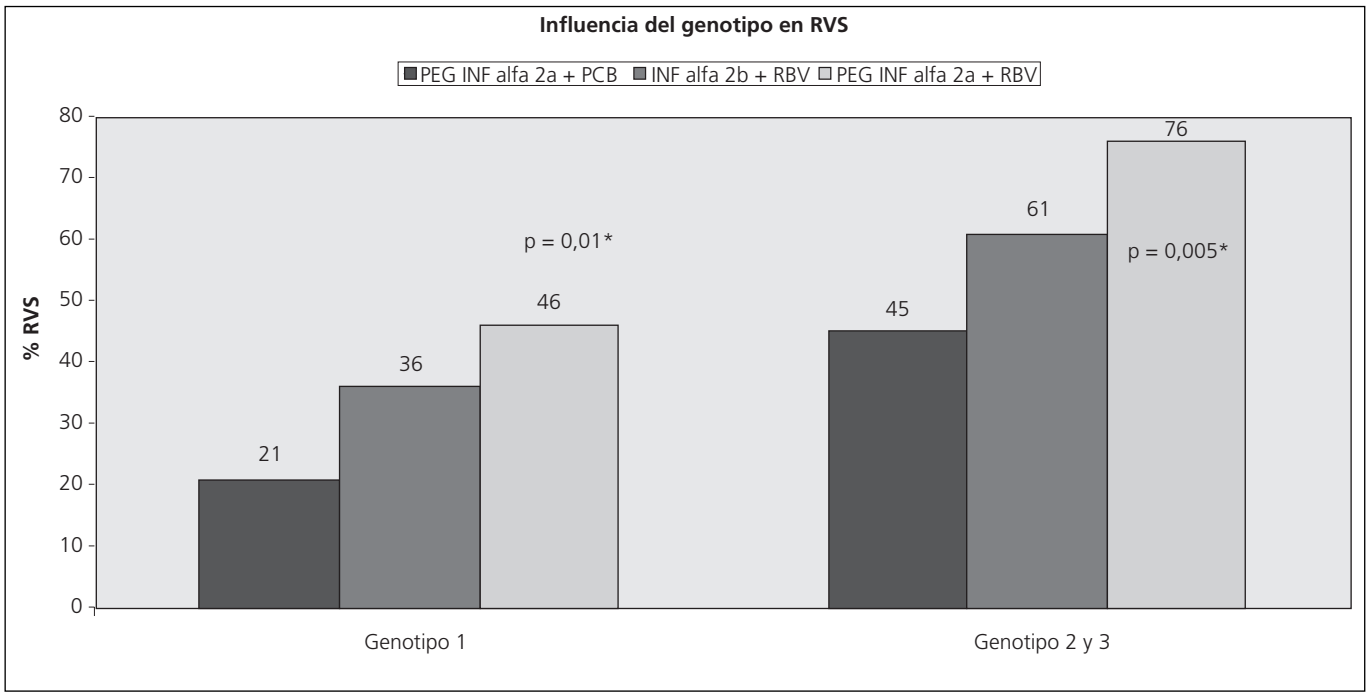

Fig. 3.- *Peginterferon alfa 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. Fried MW, Mitchell L, et al. N EngJ Med 2002; 347: 975-82.*
** Comparando el peginterferón alfa-2a y ribavirina con interferón alfa-2b y ribavirina.*

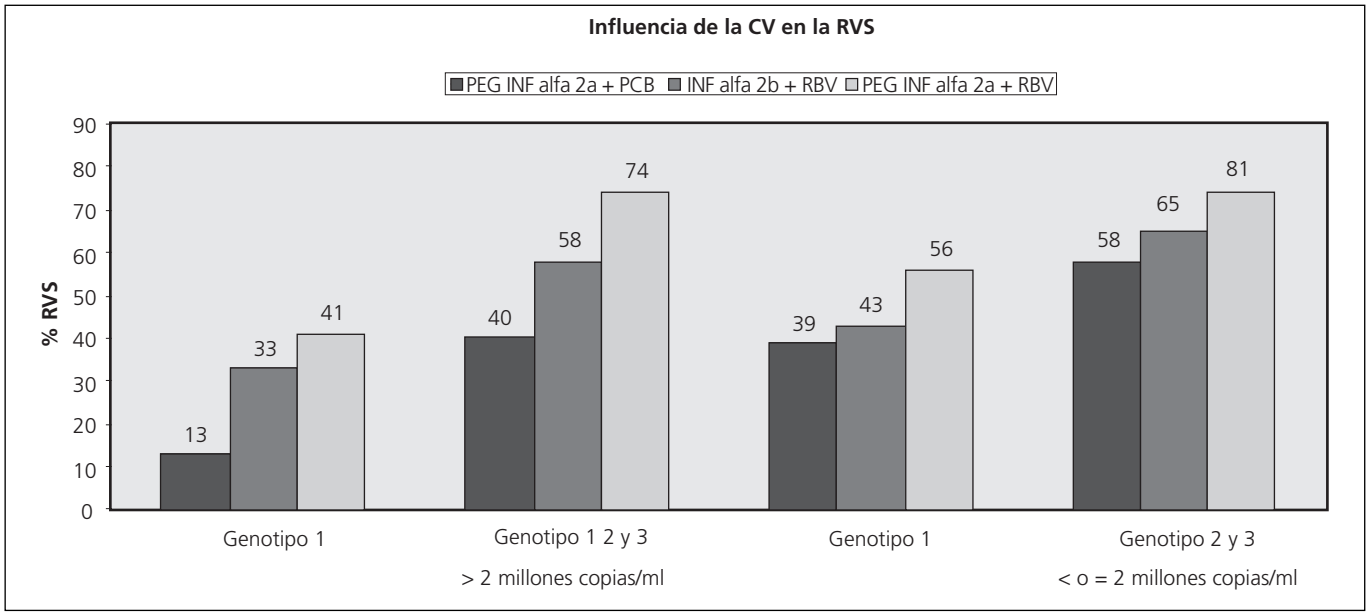

Fig. 4.- *Peginterferon alfa 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. Fried MW, Mitchell L, et al. N EngJ Med 2002; 347: 975-82.*

(8%) (p = 0,001 comparando la dosis de 180 µg/semana y el interferón convencional) (35).

—Un estudio que incluía pacientes con y sin cirrosis llevado a cabo por Zeuzem S y cols. demostró que los resultados obtenidos para el grupo tratado con interferón pegilado alfa 2a (180 µg/semana) eran mejores (39% de RVS) que para aquellos tratados con interferón alfa 2a (6 MUI/3 veces por semana durante las primeras 12 semanas y luego 3 MUI/3 veces por semana durante 36 semanas) (19%) (p = 0,001) (36) (Tabla VI).

Hay algunos grupos de pacientes considerados especiales, como son los pacientes coinfectados con el VIH,

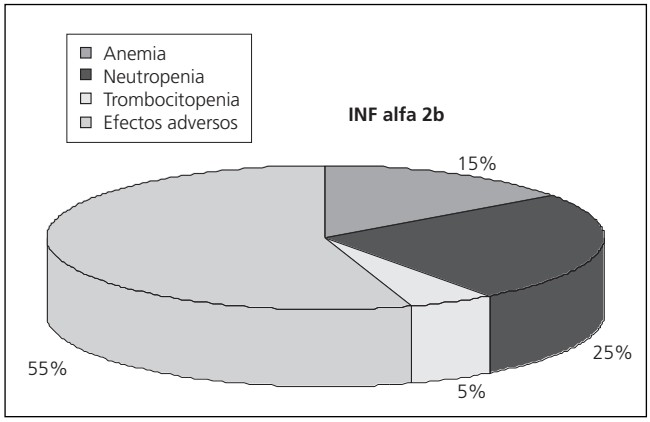

Fig. 5.- *Proporción de pacientes tratados con INF alfa 2b que necesitaron reducción de dosis y las causas más comunes. Peginterferon alfa 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. Fried MW, Mitchell L, et al. N EngJ Med 2002; 347: 975-82.*

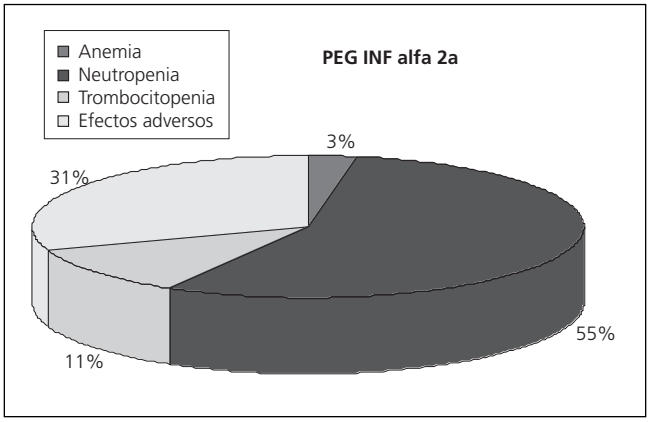

Fig. 6.- *Proporción de pacientes tratados con PEGINF alfa 2a que necesitaron reducción de dosis y las causas más comunes. Peginterferon alfa 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. Fried MW, Mitchell L, et al. N EngJ Med 2002; 347: 975-82.*

los pertenecientes al genotipo 4, y los que muestran intolerancia a la ribavirina. De todos ellos empezamos a conocer cómo deben ser tratados.

En el caso de los *pacientes coinfectados con el VIH* tienen tasas de respuesta más bajas y toxicidad más elevada (37) y hay que considerar lo siguiente antes de comenzar el tratamiento anti VHC (9):

—La infección del VIH debe estar bajo control, con una buena situación clínica y funcional, con tratamiento antirretroviral estable cuando se considere tratar la hepatitis crónica. Algunos estudios del grupo ACTG (AIDS *Clinical Trials Group*) demostraron la relación entre niveles de CD4 bajos (< 350 células/ml), es decir relativa inmunosupresión, con una mayor tendencia a niveles de CV de VHC elevados (37). Hay autores que aseguran que el inicio de la terapia antiVHC en caso de pacientes coinfectados debe hacerse cuando niveles de CD4 sean superiores a 500 céls/ ml. Pacientes con CD4 entre 200-500 céls/ml se beneficiarán de la terapia cuando la CV del VHC sea inferior a 5.000 copias/ml. Si los CD4 son menores de 100 céls/ml la terapia anti VHC está contraindicada (38).

—Los criterios de indicación serán los mismos que para los pacientes no coinfectados.

—No deben existir contraindicaciones al tratamiento antiviral de la infección por hepatitis C, es decir coexistencia de enfermedades psiquiátricas (depresión o ideas autolíticas) y control de enfermedades hematológicas (anemia, neutropenia y trombocitopenia).

—Insistir en abstención absoluta de drogas como alcohol, cocaína y heroína y de sustancias hepatotóxicas. Los pacientes en tratamiento con metadona no quedan excluidos (38).

Tabla V. Incidencia de efectos adversos

	PEGINF + RBV	*INF + RBV*
Interrupción tratamiento	22%	32%
Fatiga	54%	55%
Temblores	24%	35%*
Dolor de cabeza	47%	52%
Fiebre	43%	56%*
Mialgia	42%	50%
Nauseas	29%	33%
Alopecia	28%	34%
Irritabilidad	24%	28%
Depresión	22%	30%
Insomnio	37%	39%
Disminución apetito	21%	22%
Prurito	22%	20%
Dermatitis	21%	18%

Peginterferon alfa 2a plus ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection. Fried MW, et al. N Engl J Med 2002; 347: 975-82.
* p< 0,001 en comparación con el grupo peginterferón alfa-2a y y ribavirina.

Tabla VI. Respuesta virológica sostenida comparando peginterferón α 2a e interferón convencional en pacientes con cirrosis: resultados de dos ensayos

Autor	*Tratamiento*	*Tiempo (semanas)*	*Casos (n)*	*% RVS*
Heathcote y cols. 2000 (35)	INF α 2a (3MU/3 veces semana)	48	271	8
	PEGINF α 2a 40 KD (90 µg/semana)	48		15
	PEGINF α 2a 40 KD (180 µg/semana)	48		30
Zeuzem y cols. 2000 (36)	NF α 2a (6MU/3 veces semana/12 sem + 3 MU/3 veces semana/36 sem)	48	531	19
	PEGINF α 2a 40 KD (180 µg/semana)	48		39

—Monitorizar las interacciones entre la medicación antirretroviral y el tratamiento de la hepatitis C crónica ya que todavía están poco definidas. Se recomienda especial seguimiento de complicaciones como la acidosis láctica y/o pancreatitis en determinados pacientes como por ejemplo cirróticos y tratados simultáneamente con análogos de nucleósidos con mayor toxicidad mitocondrial (d4t y ddI).

Chung y cols. estudiaron en un ensayo randomizado y controlado del que de momento sólo hay resultados preliminares, la mayor tasa de respuesta virológica que se obtenía al tratar a los pacientes con peginterferón alfa 2a (44%) que cuando se les trataba con el interferón convencional y ribavirina (15%) medidas en la semana 24 de tratamiento (39).

Los datos preliminares de otro ensayo llevado a cabo por Hoffman-Terry y cols. que evalúa la eficacia del tratamiento en esta población de pacientes y que recibieron durante 48 semanas 180 µg/semana de peginterferón alfa 2a, el 39% de ellos alcanzaron en la semana 12 de tratamiento RVT y de ellos el 59% continuó alcanzando respuesta en la semana 24 (Tabla VII). Sólo el 8% de los pacientes tuvieron reacciones adversas serias, como acidosis láctica, anemia y abscesos (40).

También en este grupo de pacientes, las dos variables predictivas más importantes para la respuesta al tratamiento son la CV y el genotipo. La distribución de este último en pacientes coinfectados no está del todo clara, aunque hay estudios que afirman que el genotipo más prevalente en ADVP (adictos a drogas vía parenteral, grupo numeroso en coinfectados) es el 3 (41).

La duración del tratamiento y las dosis son las mismas que para los pacientes no coinfectados, incluso la determinación de la CV como valor predictivo de la respuesta al tratamiento también se realiza en la semana 12 de tratamiento, y las decisiones en cuanto a la continuación con el tratamiento serán las mismas que en los pacientes no coinfectados (38).

Otro grupo de pacientes considerados especiales son los del *genotipo 4*, que diversos autores han catalogado como malos respondedores al tratamiento (igual que el genotipo 1). Los estudios que se disponen son comunicaciones a congresos. En uno de ellos se vio que se obtenían mejores tasas de respuesta cuando el paciente se trataba con peginterferón alfa 2a y ribavirina que cuando se trataba con peginterferón sólo o con interferón convencional y ribavirina (42). En el otro se vio que se obtenían mejores datos de RVS cuando estos pacientes eran tratados con dosis de 1.000-1.200 mg/día de ribavirina asociada al peginterferón alfa 2a (180 µg/semana) que con esta misma pauta del interferón pegilado y dosis fijas de ribavirina de 800 mg/día (43). Otro ensayo llevado a cabo por Esmat y cols. aún sin concluir, del que ya se tienen resultados preliminares, en la semana 24 de tratamiento demuestran la mayor tasa de respuesta virológica para el grupo tratado con el interferón pegilado y ribavirina que con el grupo interferón y ribavirina (44). No obstante es necesario esperar los resultados de estos estudios que corroboren la dificultad de tratamiento de este grupo de pacientes.

Los pacientes con intolerancia a ribavirina deberán tratarse con peginterferón alfa 2a a dosis de 180 µg/semana, y con duración independientemente del genotipo de 48 semanas. También se puede detectar a los pacientes no respondedores en la semana 12 determinando la CV.

Otros estudios de interés con el peginterferón alfa 2 a son:

—Hadzyannis y cols. estudiaron la duración más conveniente con peginterferón alfa 2a y la dosis más adecuada de ribavirina. Se concluyó para los genotipos 2 y 3 que la duración del tratamiento puede ser de 24 semanas y que la dosis de ribavirina puede reducirse a 800 mg/día. Sin embargo para genotipo 1 se vio que los resultados más óptimos se conseguían con dosis de 1.000-1.200 mg/día y con 48 semanas de tratamiento (45) (Tabla VIII).

—Lee S y cols. demostraron que la respuesta era mejor cuando la CV al inicio del tratamiento era < 2 millones copias/ml y cuando no existía cirrosis. También observó la relación entre la RVS y la existencia de otros factores como la edad, peso y sexo, siendo los resultados más favorables cuanto más bajos eran esos parámetros (edad < 40 años, peso < 85 kg, sexo femenino, grado de fibrosis bajo, sin cirrosis) (19).

—Ferenci y cols. demostraron la importancia en la adherencia al tratamiento para obtener una mejor respuesta a éste. Así vieron que del 86% de los pacientes que obtuvieron RVT en la semana 12 de tratamiento, el 75% obtuvo RVS si la adherencia al tratamiento era superior al 80% tanto en las dosis como en la duración prevista. Sin embargo, los resultados de RVS se reducían al 48% cuando la adherencia era inferior al 80% (46).

Tabla VII. Respuesta viral sostenida para el peginterferón α 2a en función del genotipo, dosis de ribavirina y duración del tratamiento

Autor	*Tratamiento*	*tiempo (semanas)*	*Casos (n)*	*Genotipo 1 (%RVS)*	*Genotipo 2-3 (%RVS)*
Hadziyannis y cols. 2002 (45)	PEGINF α 2a 40 KD (180 µg/semana) + RBV 800 (mg/día)	24	217	29	78
	PEGINF α 2a 40 KD (180 µg/semana) + RBV 1.000-1.200 mg/día)	24	280	41	78
	PEGINF α 2a 40 KD (180 µg/semana) + RBV 800 (mg/día)	48	361	40	73
	PEGINF α 2a 40 KD (180 µg/semana) + RBV 1.000-1.200 mg/día)	48	382	51	77

Experiencia clínica con peginterferón alfa 2b

La utilización clínica de esta forma de interferón pegilado se sustenta en una serie de ensayos clínicos que

Tabla VIII. Respuestas virológicas con peginterferón α 2a en pacientes coinfectados (VHC-VIH)

Autor	*Tratamiento*	*Tiempo (semanas)*	*Casos (n)*	*% Respuesta virológica en semana 24 tto*
Chung y cols. 2002 (39)	PEGINF α 2 a (180 µg/semana) + RVB (600-1.000 mg/día)	48	133	44
	INF (6MU/3 veces semana/12 sem + 3 MU/3 veces semana/36 sem) + RVB (600-1.000 mg /día)	48		15

Autor	*Tratamiento*	*Tiempo (semanas)*	*Casos (n)*	*% Respuesta virológica en semana 12 tto*
Hoffman Terry y cols. 2002 (40)	PEGINF α 2a (180 µg/semana)	48	154	16

igualmente mostraron la mayor eficacia frente a la forma no pegilada. Se resumen a continuación:

—Lindsay y cols. evaluaron la dosis más adecuada de peginterferón alfa 2b. Se ensayaron dosis de 0,5, 1, 1,5 µg/kg/semana del interferón pegilado frente a dosis de interferón alfa 2b de 3 MUI/3 veces semana. Los resultados de RVS fueron significativamente mejores para las dosis de 0,5, 1 y 1,5 µg/kg del pegilado que para la del interferón convencional (18, 25, 23 frente a 12% respectivamente con $p = 0,042$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ comparando cada una de las dosificaciones con el interferón convencional). La proporción de pacientes que alcanzaron RVS para las dosis más altas del interferón pegilado fueron similares (Tabla IX).

Los genotipos 2 y 3 y aquellos pacientes con CV baja al inicio del tratamiento (< o = 2 millones copias/ml) respondieron mejor que los de genotipo 1 y CV elevadas (> 2 millones copias/ml).

El efecto adverso más común para los grupos de tratamiento fue el síndrome pseudogripal (dolor de cabeza, mialgia, fatiga, fiebre y temblores). La incidencia de reacción local en el lugar de la inyección fue aproximadamente doble en los grupos peginterferón. La discontinuidad en el tratamiento fue ligeramente superior en los grupos tratados con peginterferón alfa 2b (47).

—Manns MP y cols. con 1.530 pacientes randomizados en tres grupos de tratamiento (48):

1. Interferón pegilado alfa 2b (1,5 µg/kg/semana) + ribavirina (800 mg/día) (n=511).

2. Interferón pegilado alfa 2b (1,5 µg/kg/semana) durante 4 semanas seguido de interferón pegilado alfa 2b (0,5 µg/kg/semana) durante 44 semanas + ribavirina (1.000-1.200 mg/día) (n=514).

Tabla IX. Dosis más adecuada de peginterferón α 2b

Autor	*Tratamiento*	*Tiempo (semanas)*	*Casos (n)*	*% RVS*
Lindsay K y cols. 2001 (47)	INF α 2a (3MU/3 veces semana)	48	1.219	12
	PEGINF α 2b (0,5 µg/kg/semana)	48	–	18
	PEGINF α 2b (1 µg/kg/semana)	48	–	25
	PEGINF α 2b (1,5 µg/kg/semana)	48	–	23

3. Interferón alfa 2b (3 MUI/3 veces semana) + ribavirina (1.000-1.200 mg/día) (n=505).

Las tres pautas fueron administradas durante 48 semanas. El parámetro utilizado fue la RVS, siendo ésta significativamente más alta en el grupo A (54%) comparándolo con los grupos B y C (47%) ($p = 0,01$, comparando el grupo A frente al C y $p = 0,73$ comparando el B con el C). Mostrando los resultados del ensayo en función del genotipo, la RVS fue menor para el genotipo 1 que para los genotipos 2 ó 3 (Fig. 7). Se observa que para el genotipo 2 y 3 los resultados mostrados con el interferón convencional no difieren de los obtenidos con las dos pautas del pegilado.

Los resultados observados fueron distintos en función de la CV al inicio del tratamiento (Fig. 8). También se demostró en este ensayo que en el caso de existir fibrosis en puente o cirrosis, no hay diferencias entre los grupos de tratamiento (44% de RVS para el A, 43% para el B frente al 41% del C, con $p = 0,62$ y $p = 0,72$, comparando A y B con C respectivamente).

En cuanto a la dosis óptima de ribavirina en el grupo de tratamiento A, se vio que para el genotipo 1 cuando las dosis eran ≤ a 10,6 mg/kg/día la RVS era menor (38%) que cuando la dosis era > 10,6 mg/kg/día (48%). Es decir se demostró la importancia de dosificar la ribavirina en función del peso corporal. En el caso de los genotipos 2 y 3 no hay diferencias en las RVS cuando la ribavirina se dosifica en función del peso corporal (88% para dosis > 10,6 mg/kg/día frente a 88% para dosis inferiores) (48).

Los efectos adversos más frecuentemente observados en este ensayo clínico se muestran en la tabla X.

Según los resultados obtenidos sólo utilizaremos el peginterferón alfa-2b en monoterapia cuando exista alergia a ribavirina, y entonces las dosis del interferón será de 0,5-1 µg/kg/ semana durante 48 semanas independientemente del genotipo pero seleccionando a los pacientes no respondedores mediante la determinación de la CV en la semana 12 de tratamiento.

Estudios posteriores evaluaron la duración del tratamiento con interferón alfa 2b pegilado y ribavirina y la dosis más óptima de ribavirina. Así los pacientes con genotipo 1 tuvieron mejor respuesta con 48 semanas de tratamiento y dosis de 1.000-1.200 mg/día de ribavirina.

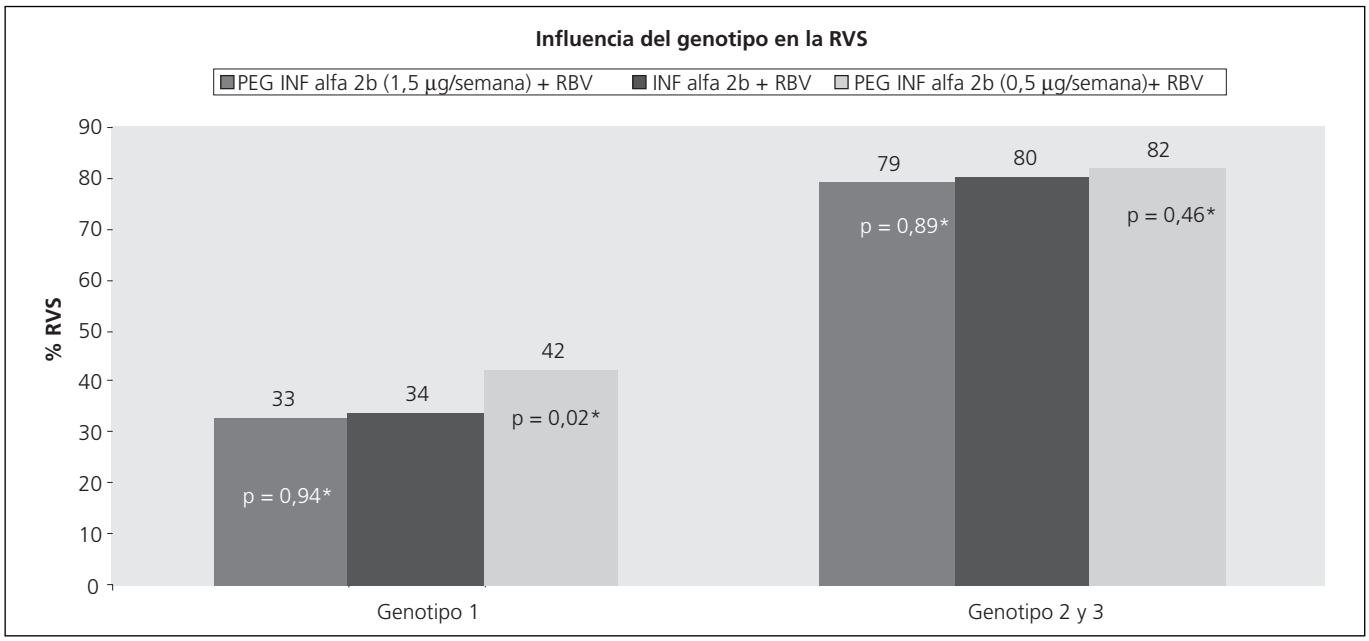

Fig. 7.- *Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Lancet 2001; 358: 958-65. *Comparando las pautas de los interferones pegilados con la del interferón convencional.*

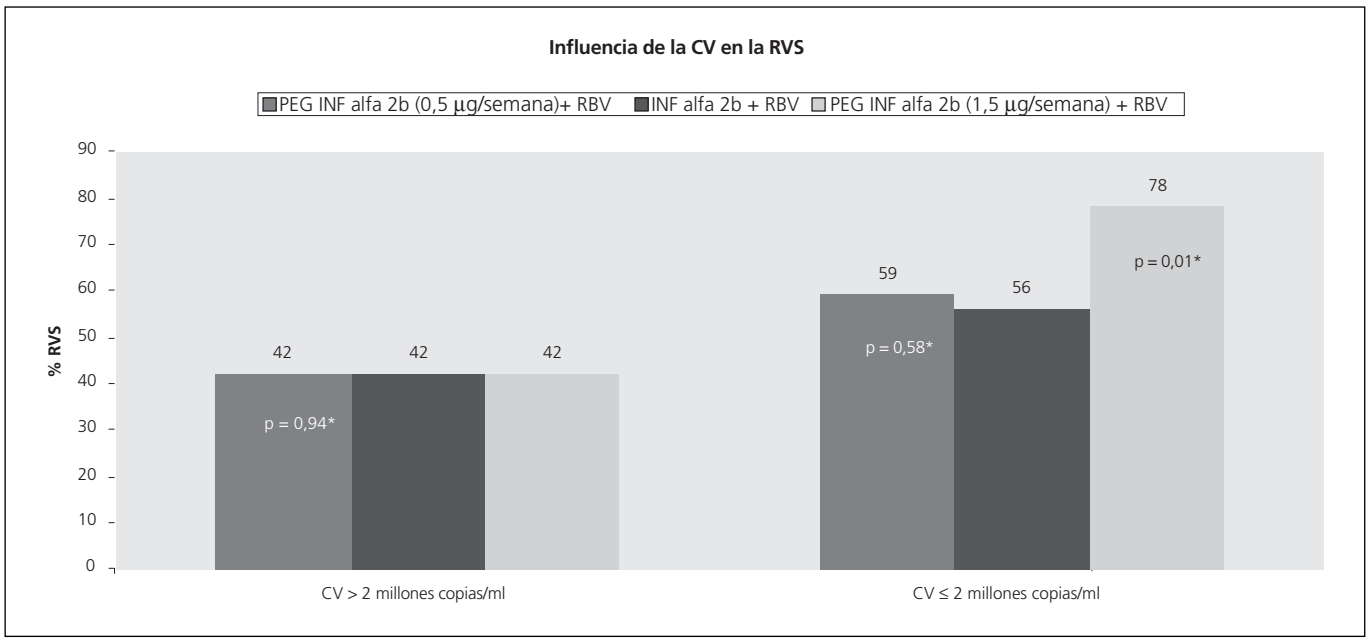

Fig. 8.- . *Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Lancet 2001; 358: 958-65. *Comparando las pautas de los interferones pegilados con la pauta del interferon convencional.*

Los pacientes con genotipo 2 y 3 no se beneficiaron de tratamientos de duración superior a 24 semanas ni de dosis de ribavirina superiores a 800 mg/día (49).

También se estudió la importancia de la adherencia al tratamiento, y se dedujo que los pacientes que habían recibido el 80% o más de la dosis esperada del interferón y cuya duración fue del 80% o más del tiempo previsto, presentaron tasas de RVS mayores que aquellos cuya dosis y duración fueron inferiores a las indicadas (50).

De momento no se ha demostrado el beneficio histológico, es decir, el retraso en la progresión de la fibrosis y el

Tabla X. Incidencia de efectos adversos

	PEGINF + RBV	*INF + RBV*
Interrupción tratamiento	14%	13%
Fatiga	64%	60%
Escalofríos	48%	41%
Dolor de cabeza	62%	58%
Fiebre	46%	33%
Mialgia	56%	50%
Náuseas	43%	33%
Alopecia	36%	32%
Irritabilidad	35%	34%
Depresión	31%	34%
Insomnio	40%	41%
Disminución apetito	32%	27%
Prurito	27%	27%
Dermatitis	21%	21%

Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for inicial treatment of chronic hepatitisC: a randomised trial. Manns MP et al. The Lancet 2001; 358 (9286).

desarrollo de hepatocarcinoma obtenido en el caso de continuar tratando a los pacientes no respondedores con cualquiera de los dos interferones pegilados en monoterapia (51) o con interferón convencional (52), aunque serían necesarios más estudios que avalaran estos resultados.

DISCUSIÓN

En la actualidad podemos asegurar que existe suficiente bibliografía que apoye la selección de los interferones pegilados en combinación con ribavirina como tratamiento de elección de la infección crónica por virus de la hepatitis C, aunque debemos constatar la falta de homogeneidad en los diseños de los ensayos de eficacia clínica, así como la falta de estudios comparativos directos entre las dos formas pegiladas, lo que ha obligado en muchos casos a realizar extrapolación de los resultados con la terapéutica convencional y ha impedido obtener conclusiones terapéuticas.

El estudio de los ensayos clínicos nos permite reconocer a ambas formas pegiladas como equivalentes en eficacia y seguridad y su selección debería atender a parámetro económicos o de gestión dentro del marco hospitalario.

En los genotipos 2 y 3, el peginterferón alfa 2a ha mostrado ser significativamente superior a interferón estándar, resultados que posiblemente modificaran las recomendaciones de algunos documentos de consenso sobre utilización de interferón estándar.

También reconocemos consenso en cuanto a la duración de los tratamientos en base a genotipos y lo que es más importante la detección de los pacientes genotipo 1 no respondedores (con un alto valor predictivo, 98%, de no respuesta) determinando la CV en la semana 12 de tratamiento, comprobando la disminución en 2 o más logaritmos de la CV inicial. Esto permite ahorrar costes y evitar efectos adversos innecesarios (19,20). En el caso de los genotipos 2 y 3 puede considerarse opcional la determinación de la CV en la semana 12 de tratamiento ya que aproximadamente el 97% de ellos van a obtener RVT (20). Una falta de respuesta precoz haría necesaria la valoración de la suspensión del tratamiento.

La inclusión de los interferones pegilados en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital deberá evaluar el alto impacto clínico y económico en base a la estimación del número de pacientes candidatos a este tratamiento (53), definiendo claramente su equivalencia terapéutica, enmarcando su utilización de acuerdo a unos criterios especificados en un protocolo de uso elaborado y consensuado con el equipo médico para prescripción y seguimiento de los pacientes. A modo de ejemplo en el Anexo I adjuntamos el protocolo de uso aprobado en nuestro hospital.

Anexo I. Protocolo de tratamiento de la hepatitis C. Hospital Carlos Haya. Enero 2003

Pacientes naive

Genotipo 1 y 4
Tratamiento:
PegINFα2b (12 KD) (1,5 μg/kg/semana).
Ribavirina > 10,6 mg/día. Peso corporal 60-65 kg se administrarán dosis de 800 mg/día, peso > 65 kg < 85 kg se administrarán 1.000 mg/día y peso > o = 85 kg se administrarán 1.200 mg/día.

Duración del tratamiento:
—Si la disminución de la CV a la semana 12 de tratamiento es > o = a 2 log de la CV inicial se prolongará el tratamiento hasta 48 semanas.
—Si la disminución de la CV a la semana 12 de tratamiento es < 2 log de la CV inicial se suspenderá el tratamiento.

Peg INFα 2a (40 KD) 180 μg/semana.
Ribavirina dosificada en función del peso corporal: < 75 kg 1.000 mg/día, > o = 75 kg 1.200 mg/día.

Duración del tratamiento:
—Si la disminución de la CV a la semana 12 de tratamiento es > o = a 2 log de la CV inicial se prolongará el tratamiento hasta 48 semanas.
—Si la disminución de la CV a la semana 12 de tratamiento es < 2 log de la CV inicial se suspenderá el tratamiento.
En ningún caso, una vez empezado un tratamiento se sustituirá un nterferón por otro.

Genotipo 2 y 3
Tratamiento:
Peg INFα 2a (40 KD) 180 μg/semana.
Ribavirina 800 mg/día.
No es necesaria la determinación de la CV en la semana 12 de tratamiento. La duración será de 24 semanas.

Pacientes recidivados en monoterapia con INF (alergia a ribavirina)

Tratamiento:
PegINFα 2b 0,5-1 μg/kg/semana.
Peg INFα 2a (40 KD) 180 μg/semana.
La duración óptima del tratamiento es de 48 semanas independientemente del genotipo, pero será necesario determinar la CV

en la semana 12 de tratamiento y proceder como en los casos anteriores:

—Si la disminución de la CV a la semana 12 de tratamiento es > o = a 2 log de la CV inicial se prolongará el tratamiento hasta 48 semanas.

—Si la disminución de la CV a la semana 12 de tratamiento es < 2 log de la CV inicial se suspenderá el tratamiento.

Pacientes recidivados tratados anteriormente con INF convencional y ribavirina

Indispensable solicitud de "uso compasivo". Se seguirá la normativa anterior en función del genotipo.

Pacientes coinfectados con VIH

Tratamiento:
Peg INFα 2a (40 KD) 180 µg/semana.
Ribavirina dosificada en función del peso corporal en el caso de los genotipos 1 y 4, es decir < 75 kg 1.000 mg/día, > o = 75 kg 1.200 mg/día y dosis fijas de 800 mg/día para los genotipos 2 y 3.

Duración del tratamiento:
Para los genotipos 1 y 4 la duración óptima es de 48 semanas y para los genotipos 2 y 3 de 24 semanas, pero en todos los grupos de pacientes será necesaria la determinación de la CV en la semana 12 y proceder como en los otros apartados.

EVALUACIÓN ECONÓMICA

La aportación en términos de eficacia clínica y seguridad del tratamiento combinado con ribavirina e interferones pegilados, ha llevado apareado unos incrementos en los costes del tratamiento que debemos conocer y estimar el impacto que dentro de nuestro centro hospitalario pudiera ocasionar.

Para el estudio económico debemos utilizar los datos proporcionados por los dos ensayos clínicos comparativos con el tratamiento combinado con interferón convencional, concretamente con el interferón alfa 2b (34, 48).

En el caso del peginterferón alfa 2b el cálculo del NNT (número de pacientes que hay que tratar para obtener una unidad de beneficio, es decir RVS) no se hace utilizando los datos de eficacia directamente obtenidos por el ensayo de Manns y cols. sino que por regresión lineal a partir de esos resultados se calculan los datos teóricos de eficacia que se hubieran obtenido al dosificar la ribavirina de manera correcta (≥ 10,6 mg/kg). Así el valor del NNT es de 7,1 para el genotipo 1. Para un paciente de 70 kg, el coste de tratamiento en un genotipo 1 sería de aproximadamente 12.590 €, con un coste incremental respecto al interferón alfa 2b de 31.984 €.

En el caso del peginterferón alfa 2a, la estimación del coste/tratamiento y coste eficacia incremental pudo hacerse utilizando los resultados de eficacia obtenidos directamente del ensayo. El coste de tratamiento para un paciente de 70 kg y genotipo 1 sería aproximadamente 13.866 € y el coste incremental con respecto al alfa 2b, con una NNT de 10, es de 57.805 €.

En ambos casos los precios utilizados son los de adquisición por nuestro hospital (PVL más impuestos con los descuentos de Farmaindustria).

Los resultados económicos referidos se expresan en la tabla XI.

Tabla XI. Cálculo del coste- tratamiento por genotipos y peginterferones. Los datos de coste eficacia incremental utilizados para cada peginterferón son los referenciados en el texto y han sido obtenidos a partir de los datos de eficacia de los ensayos especificados

Coste tratamiento (€) con peginterferón alfa 2b para genotipo 1 calculado a partir de datos del ensayo de Manns MP y cols. Hepatology 2000

Peso (kg)	PEGINF	RBV	Coste	Coste	Coste	Coste
	(1.5 µg/kg/sem)	(mg/día)	PEGINF	RBV	total	incremental
65-75	100 µg/kg/sem	1.000 mg	6.785 €	5.804 €	12.590 €	31.984 €

Coste tratamiento (€) con peginterferón alfa 2 a para genotipo 1 calculado a partir de datos del ensayo de Fried MW y cols. New Engl J Med 2002

Peso (Kg)	PEGINF	RBV	Coste	Coste	Coste	Coste
	(180 µg/sem)	(mg/día)	PEGINF	RBV	total	incremental
< 75	180 µg/sem	1.000 mg	8.062 €	5.804 €	13.866 €	57.805 €

Coste tratamiento (€) con peginterferón alfa 2 a para genotipo 2 y 3 calculado a partir de datos del ensayo de Fried MW y cols. New Engl J Med 2002

< 75	180 µg/sem	1000 mg	4.031 €	2.920 €	6.933 €	19.076 €

CONCLUSIONES

El tratamiento de la infección crónica por virus ha mejorado en cuanto a eficacia y/o disminución de los efectos adversos en referencia al tratamiento convencional gracias a la incorporación de los interferones pegilados asociados a ribavirina.

Por tratarse de una terapéutica de alto impacto, es recomendable que el hospital a través de la Comisión de Farmacia y Terapéutica establezca políticas y estrategias para la incorporación de este nuevo tratamiento, medidas que ayuden a optimizar los recursos sanitarios mediante criterios de utilización razonados y contrastados, por razones de eficiencia y para el óptimo seguimiento de los pacientes.

Bibliografía

1. Pereira A, Bruguera M. Predicción del impacto senitario de la hepatitis C en la población de Cataluña. Med Clin 2002; 119 (10): 377-81.
2. Solá R, Cruz de Castro E, Hombrados M, Planas R, Coll S, Jardí R. Prevalencia de la hepatitis B y C en diversas comarcas de Cataluña: estudio transversal. Med Clin 2002; 119 (3): 90-5.
3. Diago M. Epidemiología del virus de la hepatitis C. En: Hepatitis víricas. Biología, clínica y tratamiento. Barcelona: Ed Springer-Verlag Ibérica, 2001. p. 264-9.
4. Pardo Sánchez M, Bartolomé Nebreda J. Cuadro clínico e historia natural de la infección por el virus c de la hepatitis. En: Hepatitis víricas. Biología, clínica y tratamiento. Barcelona: Ed Springer-Verlag Ibérica, 2001. p. 280-90.
5. Muñoz-Almagro C, Juncosa T, Fontuny C, Guillén J, González-Cuevas A, Latorre C. Pevalencia de la infección por el virus de la hepatitis C en mujeres embarazadas y transmisión vertical de este virus. Med Clin 2002; 118 (12): 452-4.
6. Calleja JL, Martínez JL, Albillos A. Tratamiento de la hepatitis crónica por virus C. Inf Ter Sist Nac Salud 2001; 25: 69-77.
7. Rajender K. Public health-impact, natural history, diagnosis and clinical management of chronic hepatitis C: emerging clinical options with interferon-based therapies. (http://www.medscape.com/viewarticle/431761_3) (Consulta 14/11/02).
8. Ortiz Movilla N. Biología del virus C de la hepatitis. De: Hepatitis víricas. Biología, clínica y tratamiento. Barcelona: Ed Springer-Verlag Ibérica, 2001. p. 243-63.
9. González García J, Guerra L, et al. Coinfección por VIH y virus hepatitis A, B y C en pacientes adultos. Revisión de recomendaciones de Gesida/PNS (2003). (http://www.gesidaseimc.com) (Consulta 18/11/2002).
10. Ventayol P, Puigventós F. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Hospital Son Dureta, 2001.
11. Dusheiko G, Schmilovitz-Weiss H, Brown D, McOmish F, Yap PL, Sherlock S, et al. Hepatitis C virus genotypes: An investigation of typespecific differences in geographic origin and disease. Hepatology 1994; 19 (1): 13-8.
12. Norbert Brau. Pegylated interferons and advances in therapy for chronic hepatitis C. Clinical Update, 2002 (http:// www.medscape.-com/viewarticle/442365) (Consulta 14/11/02).
13. Planas R, Quer JC, Enríquez J, Barrera J, Dalmau B, Casanovas T et al. Terapia de inducción con interferon alfa 2ª en la cirrosis por el virus de la hepatitis C compensada. Estudio multicéntrico aleatorizado. Med Clin 2002; 118 (17): 641-4.
14. Bernstein D. Recent advances in the understanding of hepatitis C. (http://www.medscape.com/viewarticle/434533) (Consulta 15/11/02).
15. Di Bisceglie AM. Hepatitis C: pathoenesis, virology, and immunology. 53th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston 2002.
16. Amaro MJ, Fogeda M. Diagnóstico de la infección por el virus de la hepatitis C. De: Hepatitis víricas. Biología, clínica y tratamiento. Barcelona: Ed Springer-Verlag Ibérica, 2001. p. 298-306.
17. LaBecque DR, Gish RG, Fried MW, Keeffe EB. Controversies in hepatitis C therapy. (http://www.medscape.com/viewarticle/443005_1) (Consulta 20/11/2002).
18. Sánchez Tapias JM. Tratamiento farmacológico de las hepatitis crónicas víricas. Parte 2: Hepatitis crónica por virus C. El farmacéutico de hospitales 2002; 137: 30-44.
19. Lee SS, Heathcote EJ, Reddy RK et al. Pronostic factors and early predictability of sustained viral response with peginterferon alfa-2a (40 KD). Journal of Hepatology 2002; 37: 500-6.
20. Davis GL. Moritoning of viral levels during therapy of hepatitis C. Hepatology 2002; 36: 145-51.
21. Kamal SM, Fehr J, Roesler B, Peters T, Rasenack JW. Peginterferon alone or with ribavirin enhances HCV-specific CD4 T helper1. Responses in patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 2002; 123 (4): 1070-83.
22. Manesis EK, Papaioannnou C, Gioustozi A, Kafiri G, Koskinas J, Hadziyannis SJ, et al. Biochemical and virological outcome o patients with chronic hepatitis C treated with interferon alfa 2b for 6 or 12 months: a 4 year follow-up of 211 patients. Hepatology 1997; 26 (3): 734-9.
23. McHutchison J, Blatt L, Sedghi-Varizi A, Russell J, Schmid P, Conrad A. Is there an optimal time to measure quantitative HCV RNA to predict non-response following interferon treatment forchronic HCV infection? Journal of Hepatology 1998; 29 (3): 362-8.
24. Kjaergard LL, Krogsgaard K, Gluud C. Ribavirin with or without alpha interferon versus no intervention, placebo, or alpha interferon for chronic hepatitis C (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, 1, 2002. (http: // www.medscape.com/viewarticle/435615) (Consulta 20/01/03).
25. McHutchison JG, Gordon S, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatmennet for chronic hepatitis C. Hepatitis International Therapy Group. N Engl J Med 1998; 339 (21): 1485-92.
26. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Nirderau C, Minuk GS, Gaetano I, et al. Randomised trial of interferon alfa-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alfa-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). Lancet 1998; 352: 1426-32.
27. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon S, Trepo C, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. N Engl J Med 1998; 339: 1493-9.
28. Hadziyannis SJ. Pronostic factors determining the outcome of treatment in chronic hepatitis C. Acta Gastroenterol Belg 2000; 63 (2): 207-9.
29. Peginterferon alfa 2b. Panorama Actual del Medicamento 2001; 242 (25): 278-82.
30. Ficha técnica Pegasys®.
31. Perry CM, Jarvis B. Peginterferon-α-2a (40 KD). A review of its use in the management of chronic hepatitis C. Aids International Limited, Auckland, New Zealand. Drugs 2001; 61 (15): 2263-88.
32. Drugdex® Editorial Staff. Drugdex® Information System. Micromedex INC. Englewood, Colorado (2003). Drug evaluation monographs of peginterferon alfa-2b.
33. Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, Shifman M, Everson G, Reindollar R, et al. Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon α-2a compared with interferon α-2a in non-cirhotic patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2001; 33: 433-8.
34. Fried MW, Shiffman ML, Reddy RK, Smith C, Marinos G, Goncales FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002; 347: 975-82.
35. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley GE, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. N Engl J Med 2000; 343 (23): 1673-80.
36. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. N Engl J Med 2000; 343: 1666-72.
37. Powderly WG. Hepatitis and liver disease in HIV-infected patients. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2002 (http: // www.medscape.com/viewarticle/430379) (Consulta 20/01/03).
38. Soriano V, Sulkowski M, Colm B, Hatzakis A, Cacoub P, Katlama C, et al. Care o patients with chronic hepatitis C and HIV co-infection: recomendatons from the HCV International panel. AIDS 2002; 16 (6): 813-28.
39. Chung R, Andersen J, Alston B, et al. A randomized, controlled trial of pegylated interferon alfa-2a plus ribavirin vs. interferon alfa-2a plus ribavirin for the treatment of HCV in HIV coinfection: ACTG A5071. 9th Congress on Retroviruses and Opportunistic Infections, 24-28 February, 2002, Seattle, USA. Abstract nº LB15.
40. Hoffman-Terry M, Khalili M, Bernstein D, et al. Safety efficacy of 40 KD peginterferon alfa-2a in the treatment of patients co-infected with HIV and HCV: preliminary results from a randomized, multicenter trial. 42nd. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chromotherapy, September 27-30, 2002, San Diego. Abstract nº H-1725.
41. Pérez-Olmeda M, Ríos P, Núñez M, et al. Viological charasteristics of VHC virus infection in VIH-coinfected individuals with chronic hepatitis C: implications of treatment. AIDS 2002; 16 (3): 493-5.

42. Shobokshi OA, Serebour FE, Skani L, et al. PegINF alfa-2a (40 KD) as monotherapy or in combination with ribavirin significantly improves end-of treatment response rate in HCV genotype 4 chronic active hepatitis patients. 53rd Annual Meeting of the American Association for the Study of the Liver Diseases, November 1-5, 2002. Boston. Abstract nº 797.
43. Diago M, Hadziyannis SJ, Bodenheimer H, et al. 53rd Annual Meeting of the American Association for the Study of the Liver Diseases, November 1-5, 2002. Boston. Abstract nº 804.
44. Bernstein D. Hepatitis C: current therapies, side effects, and adherence measures. 53rd Annual Meeting of the American Association for the Study of the Liver Diseases. 2002. (http: // www.medscape.com/viewprogram/2057_childindex) (Consulta 20/02/03).
45. Hadziyannis SJ, Cheinquer H, Diago M, et al. Peginterferon alfa-2a (40 KD) in combination with ribavirin: Efficacy and safety results from a phase III, randomized, double-blind, multicentre study examining effect of duraton of treatment and ribavirin dose. 37th Annual Meeting of European Association foe the Study of the Liver, 2002. Madrid. Abstract nº 536.
46. Jensen DM. Predicting response, optimizing therapy. 37th European Association for the Study of Liver Diseases. Madrid 2002.
47. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatology 2001; 34 (2): 395-403.
48. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shifman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for inicial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet 2001; 358: 958-65.
49. Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Optimal therapy of hepatitis C. Hepatology 2002 part 2; 36 (5): 121-7.
50. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 2002; 123 (4): 1061-9.
51. Antiviral Therapy: Interferon Based Regimens. From: Treatment of hepatitis C. 2002. (http: // www.medscape.com/viewarticle/429322_2) (Consulta 22/11/02).
52. Okanoue T, Itoh Y, Minami M, et al. Interferon therapy lowers the rate of progression to hepatocelular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in advanced stage: a retrospective study in 1148 pacients. Journal of Hepatology 1999; 30 (4): 653-9.
53. Requena T. Criterios para la utilización de medicamentos de alto impacto económico en el hospital. Libro de Ponencias. XLVII Congreso de la SEFH. Barcelona 2002: 49-59.