

El virus de la Hepatitis C como patógeno emergente III: tratamiento de la infección crónica

Rafael M. Gordillo
Juan Gutiérrez
Manuel Casal

Servicio de
Microbiología
y Parasitología
Hospital Universitario
Reina Sofía
Córdoba

Correspondencia:
Manuel Casal Román
Servicio de Microbiología
y Parasitología
Hospital Universitario
Reina Sofía de Córdoba
Avda. Menéndez
Pidal, s/n
14004 Córdoba
E - mail:
milcarom@uco.es

Resumen

En esta revisión mostramos cómo ha ido evolucionando el tratamiento de la infección crónica por VHC. En la actualidad, los tratamientos con regímenes basados en la combinación de interferón pegilado y ribavirina son los que mayor tasa de éxito están mostrando. A pesar de todo, su eficacia en los genotipos 1 y 4 es muy limitada. Debido a que comparte vía de transmisión, la coinfección VIH-VHC es muy frecuente y la hepatopatía crónica, así como las complicaciones asociadas a ella, son una importante causa de morbimortalidad en estos pacientes. Por tanto su tratamiento resulta de gran importancia. Se utilizan tratamientos similares a los de la población general pero con peores resultados. Mostramos también fármacos actualmente en experimentación, que se espera mejoren los resultados de los tratamientos utilizados actualmente.

Palabras clave: Virus de la Hepatitis C. Tratamiento. Formas de transmisión.

Summary

In this review we show how it has been evolving the treatment of the chronic infection by HCV. At the present time, the treatments with regimes based on pegylated interferon and ribavirin have showed the greater rate of success. In spite of everything, its effectiveness in genotypes 1 and 4 is limited. While HIV shares similar routes of transmission, the co-infection HCV-HIV is very frequent and the chronic hepatopathy and complications associated with its clinical course are an important cause of morbid-mortality in these patients. Therefore its treatment is very important. Treatments are similar to those of the general population but with worse results. We also showed drugs at the moment in experimentation, that improves the results of the current treatments.

Key words: Hepatitis C virus. Epidemiology. Modes of transmission.

Introducción

Más de 170 millones de personas en todo el mundo están infectadas por el virus de la hepatitis C^{1,2}.

Debido a su prevalencia y su elevada tasa de cronicidad y evolución a cirrosis se ha convertido en una de las principales causas de trasplante hepático. Por ello el tratamiento de esta entidad tiene el máximo interés. Numerosos avances se han producido en los últimos años en el tratamiento de esta infección.

Tratamiento de la infección aguda

Los datos con respecto a la eficacia del tratamiento de la infección aguda por VHC son muy limitados debido a que la infección rara vez es diagnosticada durante esta fase. Dada la alta tasa de cronificación de la infección y la relativamente limitada eficacia del tratamiento de la infección crónica, muchos ha abogado por el tratamiento durante la fase aguda³. Sin embargo, aún no ha sido claramente probado su beneficio. Algunos pacientes con infección aguda sintomática tienen altas tasas de aclaramiento viral espontáneo que hubieran sido tratados innecesariamente⁴. De cualquier forma, y aunque no haya de momento ningún protocolo aprobado para el tratamiento de la infección aguda, los resultados de algunos estudios sugieren que el tratamiento precoz, incluso con interferón solo, tiene una alta tasa de eficacia. Un estudio de 2001⁵ plantea que el tratamiento con interferón alfa 2b en monoterapia de la infección aguda por el virus C podría prevenir la cronificación de la infección. Este trabajo identificó a 44 pacientes con hepatitis C aguda entre 1998 y 2001, los pacientes recibieron 5 millones de unidades diarias de interferón alfa 2b durante 4 semanas, seguidas de la misma dosis pero tres veces por semana otras 20 semanas. La carga viral fue medida antes, durante y después del tratamiento y tras 24 semanas de haberlo terminado. De los 43 pacientes que completaron el tratamiento, 42 mostraron una mantenida normalización de transaminasas y carga viral de virus C indetectable. Estos resultados, sin

duda alentadores, deberán ser confirmados con estudios mayores y con grupo control.

Tratamiento de la infección crónica

Objetivos del tratamiento

La eficacia del tratamiento se mide bioquímicamente (definida como la normalización de la actividad de la alanín-aminotransferasa sérica), virológicamente (definida como ARN de VHC en suero indetectable) e histológicamente (definida como la reducción de la inflamación hepática y/o fibrosis en una biopsia post-tratamiento). Debido a que las decisiones terapéuticas no están afectadas por los cambios documentados en la biopsia post-tratamiento la realización de manera rutinaria de ésta no está recomendada. La respuesta al tratamiento, se mide en dos momentos: la respuesta al final del tratamiento (ETR, del inglés *end-of-treatment-response*) y la respuesta virológica sostenida (SVR, del inglés *sustained-virological-response*) definida por el mantenimiento de la eficacia terapéutica 6 meses después de finalizar el tratamiento. La mejoría bioquímica y virológica está típicamente asociada a mejoría histológica. La recidiva virológica tardía es poco frecuente tras una SVR. De un grupo de 181 pacientes tratados con interferón alfa 2a pegilado y con SVR sólo uno se hizo positivo a los tres años de seguimiento⁶. En otro amplio estudio en 400 pacientes con SVR, sólo se detectó ARN en el 2% de las biopsias tomadas 24 semanas después del fin del tratamiento⁷. Recientemente, se han aportado nuevos datos sobre la utilidad en predecir SVR de la respuesta virológica temprana (EVR, del inglés *early-virological-response*) medida a las 12 semanas de iniciar el tratamiento y definida como ARN de VHC indetectable o disminución en dos logaritmos desde el valor basal pretratamiento. No alcanzar EVR un fuerte factor predictivo de no respuesta final⁸. Menos del 2% de los pacientes que no alcanzaron EVR, pero que continuaron con el tratamiento lograron una SVR⁸. Por tanto, tanto el médico como el paciente que no alcanza el estadio de EVR deberían plantearse suspender el tratamiento.

Indicaciones del tratamiento

Todos los pacientes con hepatitis C crónica son potenciales candidatos para recibir tratamiento. De cualquier forma, dadas las actuales limitaciones terapéuticas, el tratamiento está más claramente recomendado en algunos pacientes. En otros, la deci-

sión debería tomarse de manera individual. La decisión de tratar debería incluir una discusión con el paciente acerca de la benigna historia natural observada en la mayoría de pacientes infectados.

Pacientes en los cuales el tratamiento está claramente indicado

La conferencia de consenso sobre VHC del Instituto Nacional de Salud Americano determinó que se recomienda tratamiento para los pacientes con hepatitis C crónica que están en alto riesgo de progresión a cirrosis⁹. Éstos son pacientes con ARN de VHC detectable en suero y una biopsia hepática que muestra fibrosis. La mayoría de pacientes de este grupo tienen valores elevados de ALT de manera persistente o intermitente¹⁰. Aunque es esperable alcanzar razonables tasas de respuesta en estos pacientes, parece que aquellos con fibrosis en puentes y/o cirrosis responden peor que los que tienen mínima fibrosis o incluso no tienen. Los datos sobre el tratamiento en pacientes con cirrosis compensada han sido normalmente extraídos del análisis de subgrupos en ensayos clínicos, pero existen pocos trabajos prospectivos enfocados sobre esta población sólo. El objetivo más importante del tratamiento en estos pacientes debe ser retrasar la progresión de la enfermedad histológica y prevenir las complicaciones clínicas de la enfermedad.

Medidas generales

El tratamiento de la hepatitis C crónica debe contemplar unas medidas generales, como la supresión del alcohol, ya que su consumo supone una mayor tasa de progresión de la fibrosis¹¹, evitar el sobrepeso, corregir las hiperglucemias o hiperlipidemias que pudieran existir, porque se ha demostrado una interacción entre el sobrepeso, la esteatosis y la fibrosis en los pacientes con hepatitis C crónica^{12,13}. A pesar de todo, se recomienda una dieta normal y no realizar ningún tipo de restricción en cuanto al ejercicio, puesto que su práctica es aconsejable gracias a sus efectos físicos y psíquicos beneficiosos. Tampoco deben realizarse restricciones en el trabajo.

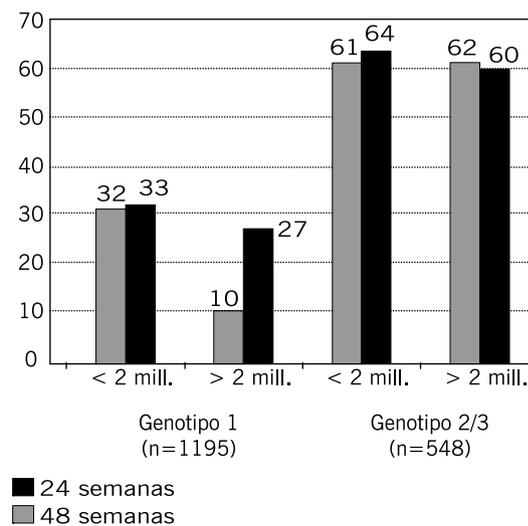
Tratamientos farmacológicos

Actualmente existen sólo nueve tipos de tratamiento, ya sean en monoterapia o en combinación, aprobados por la FDA para su uso en la infección crónica por el virus de la hepatitis C con diferente eficacia (Tabla 1).

Tabla 1.
Fármacos actualmente
aprobados por la FDA

Monoterapia	IFN α 2a recombinante
	IFN α 2b recombinante
	IFN consensus
	PEG-IFN α 2a
	PEG-IFN α 2b
Terapia combinada	IFN α 2a + RBV
	IFN α 2b + RBV
	PEG-IFN α 2a + RBV
	PEG-IFN α 2b + RBV

Figura 1.
Respuesta viral
sostenida con
interferón estándar y
ribavirina según
genotipo y carga viral



Interferón estándar

En 1986 se publicó el primer estudio para el tratamiento de la hepatitis no A no B con interferón alfa¹⁴. Desde entonces, se han publicado muchos trabajos variando las pautas de administración de interferón asociándolo o no a otros fármacos. Los porcentajes de respuesta sostenida (SVR) no superaron el 20%^{15,16}. Por tanto en la actualidad, el IFN estándar en monoterapia no debe ser considerado como primera elección en el tratamiento de la hepatitis C crónica.

Interferón estándar más ribavirina

La ribavirina (RBV) es un análogo de nucleósido con actividad antiviral e inmunomoduladora. Se sabe que la RBV reduce las transaminasas en pacientes con hepatitis C crónica¹⁷. Sin embargo no reduce la viremia ni mejora la histología¹⁸. En 1998 se realizó un estudio que incluyó a 832 pacientes con hepatitis C crónica no tratados previamente y reclutados en Europa, Canadá y Australia¹⁰. Se administraron tres

régimenes terapéuticos diferentes: IFN en monoterapia durante 48 semanas, IFN asociado a RBV durante 24 semanas y lo mismo pero durante 48 semanas. La SVR fue mayor entre los pacientes del tercer grupo terapéutico (terapia combinada durante 48 semanas) (43%), frente a la terapia combinada de 24 semanas (35%) y la monoterapia (19%). Otro estudio similar, que incluyó a 912 pacientes, añadió a los tres régimenes anteriores un cuarto con interferón en monoterapia pero durante 24 semanas¹⁹. De nuevo la mayor tasa de SVR se obtuvo con 48 semanas de terapia combinada (38%). Ambos estudios mostraron que la recidiva post-tratamiento fue claramente inferior en los pacientes que recibieron RBV. Posteriormente se revisó una revisión conjunta de ambos estudios en los que se demostró la clara superioridad del tratamiento combinado de IFN más RBV. Se vio como prolongar el tratamiento de 24 a 48 semanas mejoró la SVR en pacientes con genotipo 1 y carga viral basal superior a dos millones de copias. Sin embargo en pacientes con genotipo diferente al 1, fuera cual fuera su carga viral, la SVR con 24 o 48 semanas de tratamiento fue similar. Igualmente en pacientes infectados con genotipo 1 y carga viral inferior a dos millones de copias no existe diferencia entre 24 y 48 semanas (Figura 1). Estos resultados llevaron a que en 1999 en la Conferencia de Consenso de París se estableciera que el tratamiento combinado con IFN y RBV era de elección en la infección crónica por virus C en pacientes no tratados previamente, siendo su duración de 24 semanas, salvo para los pacientes infectados por el genotipo 1 o con una carga viral alta en los que se debería prolongar hasta 48 semanas³.

Interferón pegilado

Como se ha visto anteriormente, el tratamiento de la hepatitis C crónica con interferón alfa en cualquiera de sus versiones no tiene unos resultados demasiado buenos, probablemente porque la pauta elegida para la administración de estos fármacos, una dosis parenteral o subcutánea tres veces por semana, conlleva la consecución de concentraciones elevadas de fármaco pero que se mantienen poco tiempo. Como también ha quedado dicho, la combinación del interferón con ribavirina ha mejorado la eficacia del tratamiento pero por la suma de los efectos antivirales de ambos fármacos y no por la mejora de las características farmacocinéticas del interferón.

La unión de un polietilenglicol (PEG) a otra molécula recibe el nombre de pegilación y al derivado formado se le denomina pegilado. Un PEG, por tanto, está formado por varias unidades de óxido de etileno (etilenglicol). El número de PEG puede oscilar entre

un mínimo de dos moléculas y un máximo teórico de infinitas, admitiendo por tanto gran cantidad de variantes y tamaños. Las consecuencias de añadir a una molécula un PEG van a depender de forma casi exclusiva del tamaño del polietilenglicol utilizado. Las características que adquiere una molécula pegilada son, entre otras, menor susceptibilidad a la degradación enzimática, mayor estabilidad física y térmica, aumento de la solubilidad en agua, reducción del aclaramiento plasmático con el correspondiente aumento de la semivida plasmática, reducción de la inmunogenicidad y de la antigenicidad y mejora del perfil de toxicidad²⁰. De todos ellos, el cambio farmacocinético y farmacodinámico más importante de un derivado pegilado es la reducción del aclaramiento, que se produce por la reducción del filtrado glomerular, mayor resistencia a la proteólisis e incluso a la fagocitosis, todo ello en conjunto supone un aumento de la biodisponibilidad²⁰. Actualmente existen comercializados dos tipos de interferones pegilados; uno de 40 kDa formado por dos PEG en estructura ramificada con 20 kDa cada uno de ellos (PEG interferón alfa 2a, Pegasys®) y otro, el interferón alfa 2b, que ha sido pegilado con un PEG lineal que presenta un tamaño de 12 kDa (Pegintron®). Ambos pegilados tienen una velocidad de absorción tras la administración subcutánea mucho más lenta que la de su interferón no pegilado correspondiente. Esto provoca que sus concentraciones plasmáticas máximas sean menores, lo que a su vez produce como consecuencia favorable la reducción de la intensidad y/o frecuencia de los efectos adversos dependientes de la concentración, además del mantenimiento de concentraciones plasmáticas del fármaco altas a lo largo del tiempo. La pegilación influye también de manera importante en la eliminación debido a que la molécula pegilada, que es mucho más grande, difícilmente es eliminable a través del filtro glomerular. Esto justifica una semivida mayor en estas moléculas con respecto a las no pegiladas²⁰.

Monoterapia con interferón pegilado

Según un estudio multicéntrico internacional²¹ con 531 pacientes con hepatitis crónica C no tratados previamente, 267 recibieron IFN alfa 2a pegilado durante 48 semanas mientras que 264 fueron tratados con IFN alfa 2a también durante 48 semanas. La SVR fue del 39% en el primer grupo y del 19% en el segundo. La tasa de efectos adversos y la modificación o suspensión del tratamiento debido a los mismos fue similar con ambos regímenes. Los factores independientes que se asociaron con SVR fueron, según este estudio, la edad menor de 40 años, ausencia de fibrosis avanzada o cirrosis en la biopsia inicial, superficie corporal inferior a 2 m², carga viral

basal menor de dos millones de copias/ml, cociente de ALT superior a 3 en la determinación previa a tratamiento e infección por genotipo no 1.

También se ha tratado de estudiar la eficacia del IFN pegilado en pacientes con fibrosis grave o cirrosis²². En un estudio con 271 pacientes afectados de hepatitis C crónica de los cuales el 78% tenían cirrosis y el 22% fibrosis en puentes, se les sometió de manera aleatorizada a tres regímenes de tratamiento; IFN alfa 2a estándar, IFN alfa 2a pegilado a dosis de 90 µg/semana e IFN alfa 2a pegilado a dosis de 180 µg/semana. Las SVR fueron del 8, 15 y 30% respectivamente. En el grupo de pacientes tratados con 180 µg/semana de IFN alfa 2a pegilado al hacer el análisis por genotipos infectantes se observó una tasa de SVR del 51% en pacientes infectados por genotipos no 1 y del 10% en los infectados por genotipo 1 y carga viral elevada. Entre los enfermos tratados con interferón alfa 2a estándar e infectados con genotipo 1 y alta carga viral ningún paciente alcanzó SVR.

Se han realizado trabajos para evaluar la eficacia de interferón alfa 2b pegilado en monoterapia. En un estudio con 1219 pacientes con hepatitis C crónica no tratados previamente²³, la administración de IFN alfa 2b pegilado a dosis de 1 µg/Kg/semana durante 48 semanas produjo una tasa de SVR del 25% frente al 12% con dosis habituales de IFN estándar. En el análisis por genotipos, el PEG-IFN alfa 2b produjo una tasa de SVR entre los infectados por genotipos 2 y 3 del 47% frente al 14% entre los infectados por el genotipo 1.

Tratamiento combinado con interferón pegilado y ribavirina

La combinación de PEG-IFN alfa 2a y RBV se estudió en un estudio multicéntrico internacional que reclutó a un total de 1121 pacientes con hepatitis C crónica previamente no tratados²⁴. Los pacientes se distribuyeron según tres pautas de tratamiento distintas; PEG-IFN alfa 2a 180 µg/semana más RBV 1.000 - 1.200 mg/día según peso corporal durante 48 semanas, IFN alfa 2b estándar (3 MU/3 veces por semana) más RBV a la misma dosis que el primer grupo y PEG-IFN alfa 2a 180 µg/semana más placebo. Las SVR fueron superiores dentro del primer grupo respecto a los otros dos con independencia del genotipo infectante o la carga viral basal pretratamiento (Tabla 2).

En otro estudio multicéntrico realizado entre 1284 pacientes con hepatitis C crónica previamente no tratados fueron estratificados al azar en cuatro grupos de tratamiento²⁵: grupo A, 180 µg/semana de

Tabla 2.
Respuesta sostenida (SVR) (%) con interferón alfa 2a pegilado más ribavirina según genotipo y carga viral

	PEG 180+R	IFN+R	PEG180+P
Global	56	44	29
Genotipo 1	46	36	21
Genotipo 2/3	76	61	45
Genotipo 4	77	36	44
CV <2mill.	62	52	46
CV >2mill.	53	41	22

IFN alfa 2a pegilado más 800 mg/día de RBV durante 6 meses; Grupo B, 180 µg/semana de IFN alfa 2a pegilado más 1000 - 1200 mg/día de RBV según peso durante 6 meses; Grupo C, 180 µg/semana de IFN alfa 2a pegilado más 800 mg/día de RBV durante 1 año; Grupo D, 180 µg/semana de IFN alfa 2a pegilado más 1000 - 1200 mg/día de RBV según peso durante 1 año. Los resultados de este estudio demuestran claramente que el tratamiento de elección en los pacientes con hepatitis C crónica infectados por el genotipo 1 es la administración de 180 µg/semana de IFN alfa 2a pegilado más 1000 - 1200 mg/día de RBV según peso durante 1 año (RVP del 51%) tanto si se parte de una carga viral alta como baja. Sin embargo, en los pacientes infectados por genotipo no 1 las tasas más elevadas de RVP se consiguieron con la pauta combinada de 6 meses (78%), independientemente de la dosis empleada de RBV. Peginterferón alfa 2a en combinación con ribavirina también se ha probado para el tratamiento de los pacientes que han recaído después o durante el tratamiento con interferón estándar. En un ensayo clínico multicéntrico²⁶, 124 pacientes con recidiva, fueron distribuidos aleatoriamente en distintos grupos de tratamiento; peginterferón alfa 2a más ribavirina, Peginterferón alfa 2a más micofenolato, Amantadina sólo y Amantadina más ribavirina, todos ellos durante 48 semanas. Las mayores tasas de respuesta viral sostenida se obtuvieron en los grupos de peginterferón alfa 2a y ribavirina (38%) y Amantadina más ribavirina (45%).

La combinación de IFN alfa 2b pegilado y RBV ha sido evaluada en un estudio multicéntrico internacional que incluyó a 1529 pacientes con hepatitis C crónica previamente no tratada²⁷ que fueron distribuidos al azar en tres grupos de tratamiento: Grupo A, 1,5 µg/kg/semana de pegIFN y 800 mg/día de RBV; Grupo B, 1,5 µg/Kg/semana durante 4 semanas, seguido de 0,5 µg/Kg/semana hasta completar las 48 semanas, asociado a RBV (1000 - 1200 mg/día según peso corporal); Grupo C, IFN estándar alfa 2b y RBV 1000 - 1200 mg/día. La RVP fue del 54% en el grupo A frente al 47% en los grupos B y C

(p=0,01). Otro ensayo clínico multicéntrico realizado en población china²⁸ sobre 153 pacientes con infección crónica previamente no tratada muestra como el régimen terapéutico basado en peginterferón alfa 2b más ribavirina obtiene unas mayores tasas de respuesta sostenida. Lo interesante de este trabajo es que sólo en enfermos infectados por genotipo 1 la tasa de respuesta sostenida es mayor de manera estadísticamente significativa. El interés en estos nuevos tratamientos ha hecho que proliferen diferentes estudios donde se prueban las terapias basadas en interferón alfa 2b pegilado en algunos genotipos concretos. En un ensayo clínico multicéntrico realizado entre 287 pacientes infectados con genotipo 4²⁹ se estableció un mismo régimen terapéutico de peginterferón alfa 2b y ribavirina pero cambió el tiempo del mismo en 24, 36 y 48 semanas. Las mayores tasas de respuesta sostenida se obtuvieron con 36 y 48 semanas de tratamiento (66 y 69% respectivamente). Sin embargo, la menor incidencia de efectos adversos en el grupo de 36 semanas, lleva a los autores a recomendar este tratamiento sobre el de 48 semanas. En pacientes infectados con genotipos 2 y 3 también se han realizado estudios para evaluar peginterferón alfa 2b y ribavirina. Un ensayo clínico³⁰ valoró la eficacia de este tratamiento durante 12 y 24 semanas en pacientes con genotipo 2 y 3. Los autores concluyen que entre los pacientes que muestran una respuesta favorable en las primeras 4 semanas de tratamiento la duración de 12 semanas es tan efectiva como la de 24.

Como se puede ver en los resultados de los trabajos expuestos anteriormente, se observa de manera general una mejor respuesta en pacientes infectados por genotipos no 1. Sin embargo, y a pesar de que el genotipo infectante es un factor pronóstico de respuesta, éste no constituye un criterio de indicación terapéutica sino que ésta vendrá dada principalmente por el grado de lesión y función hepática.

Amantadina

Los resultados obtenidos en varios trabajos que evaluaron la eficacia de añadir amantadina al tratamiento habitual con IFN y RBV son contradictorios. En algunos estudios en pacientes no tratados previamente no se pudo demostrar aumento de RVP al añadir amantadina³¹⁻³⁴, sin embargo en otros sí que se obtuvo una RVP significativamente mayor en el grupo que recibió amantadina³⁰. En un trabajo realizado entre pacientes no respondedores, el retratamiento con regímenes terapéuticos a los que se añade amantadina consigue resultados esperanzadores^{35,36}.

Tratamiento de los pacientes coinfectados con VIH

El tratamiento de la infección crónica por VHC en el paciente VIH es importante porque el erradicar la infección consigue un mejor control y pronóstico de la infección por VIH ya que se aumenta la tolerancia a los antirretrovirales³⁷.

Son cuatro los principales estudios que se han realizado con un importante número de pacientes incluidos, donde se ha evaluado la eficacia de la terapia combinada de interferón pegilado y ribavirina comparándola con las pautas basadas en interferón estándar más ribavirina RIBAVIC, APRICOT, ACTG A5071 y el efectuado por Laguno, *et al.*³⁸⁻⁴¹. Todos ellos concluyen que la respuesta es significativamente mayor en los pacientes tratados con interferón

pegilado y ribavirina que en los tratados con interferón estándar más ribavirina (Tabla 3.) También se observa que, como ocurre en los infectados sólo por VHC, la respuesta en los genotipos 1 y 4 es sensiblemente inferior al resto de genotipos, y de manera global, la tasa de éxito en el tratamiento de los pacientes coinfectados es más baja que en la población general.

Nuevos tratamientos

A pesar de la mejora ofrecida por el interferón pegilado en el tratamiento de la hepatitis C crónica, casi la mitad de los enfermos no alcanza una respuesta viral sostenida. Por tanto existe una gran presión para desarrollar nuevos tratamientos. En la actualidad existen gran cantidad de fármacos que se encuen-

Estudio, año	Tratamiento	Duración (semanas)	Casos	RVS (%)		
				Global	Gen. 1-4	Gen. 2-3
RIBAVIC 2004	IFN α 2b (3MU, 3xsemana) + RBV (0,8g/día)	48	207	18	-	-
	PEGIFN α 2b (1,5 μ g/kg/semana) + RBV (0,8g/día)	48	205	26	-	-
APRICOT 2004	IFN α 2a (3MU, 3xsemana) + RBV (0,8g/día)	48	289	12	7	20
	PEGIFN α 2a (180 μ g/semana) + RBV (0,8g/día)	48	290	40	29	62
	PEGIFN α 2a (180 μ g/semana) + placebo	48	289	20	14	36
ACTG A5071 2004	IFN α 2a (6MU, 3xsemana, 12 sem y 3MU, 3xsemana, 36 sem) + RBV (1-1,2g/día)	48	67	12	6	33
	PEGIFN α 2a (180 μ g/semana) + RBV (0,6-1g/día)	48	66	27	14	73
Laguno, <i>et al</i> 2004	IFN α 2b (3MU, 3xsemana) + RBV (0,8-1,2g/día)	24*/48	43	21	7	47
	PEGIFN α 2b (100-150 μ g/semana) + RBV (0,8-1,2g/día)	24*/48	52	44	38	53

* 24 semanas de tratamiento si genotipo 2 o 3 y ARN-VHC basal menor de 800.000 UI/ml

Tabla 3. Resultados de los principales estudios sobre tratamiento en coinfectados VHC-VIH

Tabla 4.
Fármacos en
experimentación

Tipo de fármaco	Descripción	Nombre y laboratorio	Estado FDA
Interferones	Proteína de fusión interferón alfa-albúminq	Albuferon (Human Genome Sciences)	II
	IFN alfa humano multisubtipo purificado	Multiferon (Viragen)	II
	Alfacon-1 pegilado	Peg-alfacon (InterMune)	I
	Interferon Omega	Omega Interferon (Biomedicines)	I
	Interferon Medusa	Medusa Interferon (Flamel Technologies)	II
	Interferon beta 1a	Rebif (Ares serono)	III
	Interferon alfa oral	Oral Interferon alfa (Amarillo biosciences)	I
Alternativas a Ribavirina	Amidina (profármaco de Ribavirina)	Viramidine (Valeant Pharmaceuticals)	III
	Inhibidores de la inosina monofosfato deshidrogenasa	Merimepodib (Vertex Pharmaceuticals)	III
	Ácido micofenólico	Ácido micofenólico (Roche Pharmaceuticals)	I
Inmunomoduladores	Incremento de la función de las células T	Thymosin alfa-1 (zadaxin) (sci-Clone)	III
	Vacuna a partir de la proteína Viral E1	E1 Vaccine (Innogenetics)	II
	Vacuna terapéutica	IC-41 (Intercell)	II
	Vacuna	HCV-MF59 (Chiron)	I
Inhibidores de las enzimas virales	TLR9 agonista	Actilon (Coley)	I/II
	Inhibidor de la proteasa NS3	BILN-2061 (Boehringer Ingelheim)	II
	Inhibidor de la proteasa serina	Sch-6 (Schring-Plough)	I
	Inhibidor de la proteasa NS3-4A	VX-950 (Vertex Pharmaceuticals)	II
	Inhibidor RdPp	Velopticipadine (Index Pharmaceuticals)	I/II
	Inhibidor de polimerasa	JDK-003 (Akros Pharmaceuticals)	I
	Inhibidor de polimerasa	HCV-896 (ViriPharma)	I
Antifibróticos	Oligonucleótido antisentido	ISIS-14803	II
	Anti-factor de necrosis tumoral alfa	Enbrel (Wyeth-Ayerst)	I
	Antifibrótico oral	IP-501 (Indevus Pharmaceuticals)	III
Otros	Inhibidores de caspasas	ID-6556 (Idun Pharmaceuticals)	II
	Anticuerpo monoclonal anti-CD20	Rituximab (Genetech)	I/II
	Anticuerpo monoclonal	XLT-6865	I/II
	Profármaco de la isatoribina	ANA-971 (Anadys)	I
	Profármaco de la isatoribina	ANA-245 (Anadys)	I/II
	Anti-fosfolípido	Tarvacin (Peregrine)	I

tran en diferentes fases de experimentación (Tabla 4).

Parece claro, por lo expuesto hasta ahora, que los regímenes terapéuticos en el tratamiento de la infección crónica por el VHC más eficaces son aquellos basados en la combinación de interferón pegilado y ribavirina. A pesar de todo, los pacientes infectados con el genotipo 1 o 4 todavía muestran una respuesta significativamente inferior al resto de genotipos. En los pacientes coinfectados con VIH el tratamiento eficaz de la infección por VHC influye de manera favorable en el tratamiento y evolución de la infección por VIH, también se muestran más eficaces los regímenes con interferón pegilado más ribavirina pero en niveles más bajos que en la población general. En la actualidad se están ensayando nuevos fármacos con diferentes modos de acción, algunos de los cuales están dando resultados esperanzadores.

Bibliografía

- Gordillo RM, Gutiérrez J, Casal M. El virus de la hepatitis C como patógeno emergente II: epidemiología y vías de transmisión. *Enf Emerg* 2004;7(2):125-9.
- Gordillo RM, Gutiérrez J, Casal M. El virus de la hepatitis C como patógeno emergente I: diagnóstico mediante métodos de laboratorio. *Enf Emerg* 2004;6(1):38-43.
- EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris: 26-28 February 1999, consensus statement. *J Hepatol* 1999;30:956-61.
- Gerlach JT, Diepolder HM, Jung MC, *et al*. Recurrence of hepatitis C virus after loss of virus specific CD4 (+) T-cell response in acute hepatitis C. *Gastroenterology* 1999;117:933-41.
- Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, Pastore G, Dietrich M, Trautwein C, Manns MP. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa 2b. *N Engl J Med* 2001;345:1452-7.
- Swain M, Heathcote EJ, Lai MY, Bain V, Feinman V, Sherman M, *et al*. Long lasting sustained virologic response in chronic hepatitis C patients previously treated with peginterferon alfa 2a (40 KD). *Hepatology* 2001;34:330A.
- McHutchinson JG, Poynard T, Esteban R, Davis GL, Goodman ZD, Harvey J, *et al*. Hepatic HCV RNA before and after treatment with interferon alone or combined with ribavirin. *Hepatology* 2002;35:688-93.
- Ferenci P, Shiffman ML, Fried MF, Sulkowski MS, Haeussinger D, Zarski JP, Goncales F, Jensen DM, Bonino F, Dhumeaux D, Blotner S, Hoffman J. Early prediction of response to 40 kDa Peginterferon alfa 2a (Pegasys®) plus ribavirin (RBV) in patients with chronic hepatitis C (CHC). *Hepatology* 2001;34:351A.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel Statement: Management of Hepatitis C 2002. *Hepatology* 2002;36: Supplement 1.
- Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, *et al*. Randomised trial of interferon alfa 2b plus ribavirin for 48 weeks or 24 weeks versus interferon alfa 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352:1426-32.
- Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchinson J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;34:730-9.
- Hourigan LF, MacDonald GA, Purdie D, Whitehall UH, Shorthouse C, *et al*. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999;29:1215-9.
- Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001;33:1358-64.
- Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rusti V, Di Bisceglie AD, Peters M, *et al*. Treatment of chronic non A non B hepatitis recombinant human alpha-interferon: a preliminary report. *N Engl J Med* 1986;315:1575-8.
- Carithers R, Emerson S. Therapy of hepatitis C. Meta-analysis of interferon alfa 2b trials. *Hepatology* 1997;26(Supl):83S-88S.
- Lee W. Therapy of hepatitis C: Interferon alfa 2a trials. *Hepatology* 1997;26 (Supl):89S-95S.
- Reichardt O, Anderson J, Schwarcz R, Weiland O. Ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *Lancet* 1991;337:1058-61.
- Di Bisceglie A, Conjeevaram SH, Fried MW, Sallie R, Park Y, Yuryaydin C, *et al*. Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C. A randomised, double blind, controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123:897-903.
- McHutchinson JG, Gordon SC, Schiff ER, Schifman ML, Lee WM, Rutschi VK, *et al*. Interferon alfa 2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92.
- Azanza JR, Sábada B, García E. Farmacología clínica del interferón alfa 2a pegilado y de la ribavirina. *Gastroenterol Hepatol Monogr* 2003;1(2):9-15.
- Zeuzem S, Feinman V, Rasenack J, Heathcote J, Lai MY, Gane E, *et al*. Peginterferon alfa 2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666-72.
- Heathcote EJ, Schiffman ML, Graham W, Cooksley WGE, Dusheiko G, Lee SS, *et al*. Peginterferon alfa 2a

- in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343:1673-80.
23. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, *et al.* A randomised, double blind trial comparing pegylated interferon alfa 2b to interferon alfa 2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:395-403.
 24. Fried M, Shiffman M, Reddy R, Smith C, Marinos G, Goncalves F, *et al.* Peginterferon alfa 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
 25. Hadziyannis S, Cheinquer H, Morgan T, Diago M, Jensen D, Sette H, *et al.* Peginterferon alfa 2a (40 kDa) in combination with ribavirin: Efficacy and safety results from a phase III, randomized, double blind, multicentre study examining effect of duration of treatment and ribavirin dose. *J Hepatol* 2002;36:3A.
 26. Herrine SK, Brown RS, Bernstein DE, Ondovik MS, Lentz E, Te H. Peginterferon alpha-2a combination therapies in chronic hepatitis C patients who relapsed after or had a viral breakthrough on therapy with standard interferon alpha-2b plus ribavirin: a pilot study of efficacy and safety. *Dig Dis Sci* 2005;50(4):719-26.
 27. Manns M, McHutchinson J, Gordon S, Rustgy V, Shiffman M, Reindollar R, *et al.* Peginterferon alfa 2b plus ribavirin compared with interferon alfa 2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
 28. Lee SD, Yu ML, Cheng PN, *et al.* Comparison of a 6-month course peginterferon alpha-2b plus ribavirin and interferon alpha-2b plus ribavirin in treating Chinese patients with chronic hepatitis C in Taiwan. *J Viral Hepat* 2005;12(3):283-91.
 29. Kamal SM, El Tawil AA, Nakano T, *et al.* Peginterferon alpha-2b and ribavirin therapy in chronic hepatitis C genotype 4: impact of treatment duration and viral kinetics on sustained virological response. *Gut* 2005;54(6):858-66.
 30. Mangia A, Santoro R, Minerva N, *et al.* Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005;352(25):2609-17.
 31. Zeuzem S, Teuberg G, Naumann U, Berg T, Raedle J, Hartmann S, *et al.* Randomized, double blind, placebo controlled trial of interferon alfa 2a with and without amantadine as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;32:835-41.
 32. Tabone M, Laudi C, Delmastro B, Biglino A, Andreoni M, Chieppa F, *et al.* Interferon and amantadine in combination as initial treatment for chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2001;35:517-21.
 33. Caronia S, Bassendine M, Barry R, Mills P, Naumov N, Fox R, *et al.* Interferon plus amantadine versus interferon alone in the treatment of naive patients with chronic hepatitis C: a UK multicentre study. *J Hepatol* 2001;35:512-6.
 34. Younossi ZM, McCullough AC, Barnes DS, *et al.* Pegylated interferon alpha-2b, ribavirin and amantadine for chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2005;50(5):970-5.
 35. Mangia A, Minerva N, Annese M, Leandro G, Villani M, Santoro R, *et al.* A randomized trial of amantadine and interferon versus interferon alone as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;33:989-93.
 36. Brillanti S, Levantesi F, Masi L, Foli M, Bolondi L. Triple antiviral therapy as a new option for patients with interferon non responsive chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;3:630-4.
 37. Uberti-Foppa C, De Bona A, Morsica G, *et al.* Pretreatment of chronic active hepatitis C in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus reduces the hepatotoxicity associated with subsequent antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33(2):146-52.
 38. Perronne C, Carrat F, Bani-Sadr F, *et al.* Final Results of ANRS HCO2-RIBAVIC: A Randomized Controlled Trial of Pegylated-Interferon-alfa-2b plus Ribavirin vs Interferon-alfa-2b plus Ribavirin for the Initial Treatment of Chronic Hepatitis C in HIV Co-infected Patients. Abstract 117LB (oral). Program and Abstracts of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (11th CROI). February 8-11, 2004. San Francisco, CA.
 39. Torriani FJ, Rodríguez-Torres M, Rockstroth JK, *et al.* Final Results of APRICOT. A Randomized, Partially Blinded, International Trial Evaluating Peginterferon-alfa-2a + Ribavirin vs Interferon-alfa-2a + Ribavirin in the Treatment of HCV in HIV/HCV Co-infection. Abstract 112 (oral). Program and Abstracts of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (11th CROI). February 8-12, 2004. San Francisco, CA.
 40. Chung RT, Andersen J, Volberding P, *et al.* A Randomized, Controlled Trial of PEG-Interferon-alfa-2a plus Ribavirin vs Interferon-alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection in HIV-Co-infected Persons: Follow-up Results of ACTG A5071. Abstract 110 (oral). Program and Abstracts of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 8-11, 2004. San Francisco, CA.
 41. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, *et al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS* 2004;18(13):27-36.