

# **TREBALL DE RECERCA**

# ÍNDICE

<b>1- Resumen.....</b>	<b>2</b>
<b>2- Introducción.....</b>	<b>3</b>
<b>3- Material y métodos.....</b>	<b>4</b>
<b>a. Pacientes.....</b>	<b>4</b>
<b>b. Pautas de tratamiento.....</b>	<b>4</b>
<b>c. Base de datos.....</b>	<b>5</b>
<b>d. Análisis estadístico.....</b>	<b>5</b>
<b>4- Resultados.....</b>	<b>6</b>
<b>a. Antecedentes epidemiológicos.....</b>	<b>6</b>
<b>b. Datos basales de la hepatitis crónica por el virus C.....</b>	<b>6</b>
<b>c. Efectos secundarios durante el tratamiento antiviral.....</b>	<b>6</b>
<b>d. Respuesta viral obtenida y factores asociados.....</b>	<b>7</b>
<b>5- Discusión.....</b>	<b>9</b>
<b>6- Bibliografía.....</b>	<b>12</b>
<b>7- Tablas.....</b>	<b>16</b>

# RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON INTERFERON PEGILADO Y RIBAVIRINA PARA LA HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS C EN LA PRACTICA CLINICA. EXPERIENCIA DE CINCO AÑOS.

## 1- RESUMEN

Numerosos ensayos clínicos demuestran una alta eficacia en el tratamiento con Interferon pegilado y ribavirina, sin embargo, se conoce poco sobre los resultados obtenidos en la práctica clínica. **Objetivo:** Evaluar en la práctica clínica, la respuesta y los factores que influyen en el tratamiento de la hepatitis crónica por virus C. **Material y métodos:** Entre agosto del 2001 y diciembre del 2005, se trataron 219 pacientes con Interferon pegilado (alfa-2a a dosis fijas o alfa 2b según peso) y ribavirina. *Si presentaron un genotipo 1 o 4 recibieron tratamiento con interferon pegilado alfa 2a (180mcg/semana) y ribavirina (1000mg/día si <75Kg al día o 1200 mg/día si >75Kg) o interferon alfa 2b (1.5mcg/Kg/semana) y ribavirina (10.6mg/Kg/día) durante 48 semanas. Los pacientes con genotipo 2 y 3 fueron tratados durante 24 semanas con la misma pauta de interferon pegilado alfa 2a o alfa 2b, pero con 800mg de ribavirina al día repartida en dos dosis.* La respuesta viral sostenida (RVS) se ha determinado como la negatividad del RNA-VHC a los seis meses de finalizado el tratamiento. **Resultados:** Se incluyeron 219 pacientes (69% hombres; edad 44±10). Como antecedentes epidemiológicos un 22.4% habían consumido drogas por vía parenteral y un 22.4% habían sido transfundidos antes del año 92. Un 47% de los pacientes con biopsia hepática tenían puentes de fibrosis o cirrosis hepática establecida. El genotipo se distribuyó de la siguiente forma; 69.8% (genotipo 1); 4.1% (genotipo 2); 17.8% (genotipo 3); 8.2% (genotipo 4). *Del total de 219 pacientes, 76 (35%) fueron tratados con interferon pegilado alfa 2<sup>a</sup> y 143 (65%) con interferon alfa 2b.* Según el genotipo, la RVS se obtuvo en un 46% (genotipo 1); un 88.9% (genotipo 2); un 78.9% (genotipo 3); 33.3% (genotipo 4). El análisis univariado mostró que el genotipo es la única variable

que influyó en la RVS. **Conclusión:** El tratamiento con interferon pegilado y ribavirina en la práctica clínica diaria presenta una respuesta viral sostenida similar a la obtenida en los ensayos clínicos. El genotipo viral continúa siendo la principal variable correlacionada con la respuesta viral sostenida.

## 2- INTRODUCCIÓN

La infección por hepatitis crónica por virus C tiene una alta prevalencia, que varía entre las diferentes autonomías, oscilando entre 1.6-2.6%, lo que significa que puede haber entre 480,000 y 760,000 personas infectadas en España (1). Es la causa más frecuente de cirrosis hepática y de trasplante hepático, no sólo en nuestro país, sino en todo el mundo (2).

Hasta la actualidad, el tratamiento de elección para obtener la respuesta sostenida es la combinación de interferon alfa-2a o alfa2b más ribavirina (3). Numerosos estudios aleatorizados han mostrado que la tasa de respuesta sostenida es superior al 60% en el total de los pacientes tratados y de aproximadamente un 50% en aquellos con genotipo 1 difíciles de tratar (4; 5; 6). El tratamiento combinado requiere por parte del paciente una implicación importante, dado que ha de auto-administrarse inyecciones subcutáneas de interferon semanalmente, tomar diariamente medicación oral, frecuentes visitas al especialista y soportar los efectos secundarios no desdeñables del tratamiento (7-9). Su calidad de vida durante el tratamiento disminuye de forma significativa (10). Por otro lado, se ha demostrado que el cumplimiento del tratamiento favorece la tasa de respuesta sostenida (11).

Todo ello hace que los resultados obtenidos en la respuesta viral sostenida entre los estudios aleatorizados puedan ser diferentes que los hallados en la práctica clínica. Los pacientes que participan en los estudios aleatorizados suelen ser pacientes motivados, con un seguimiento del tratamiento y de sus efectos mucho más estricto que en aquellos no seleccionados previamente. Por ello, el objetivo de nuestro estudio fue analizar los resultados obtenidos en una cohorte de pacientes no seleccionados a los que se les administró el tratamiento antiviral con interferon pegilado y ribavirina en la práctica clínica habitual.

### **3- MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **a- Pacientes**

Se incluyeron todos los pacientes (mayores de 18 años) que realizaron tratamiento con interferon pegilado alfa 2a o alfa 2b más ribavirina en el período comprendido entre agosto del 2001 y diciembre del 2005 en nuestra Unidad. Todos los pacientes incluidos presentaban criterios de hepatitis crónica por VHC con elevación de la ALT superior a 1.5 veces el nivel de la normalidad y RNA VHC cuantificable. (>600 IU/mL by COBAS AMPLICOR HCV MONITOR v2.0, Roche Diagnostics, Basel, Switzerland).

Todos los pacientes incluidos fueron informados de los efectos indeseables del tratamiento, firmando un consentimiento informado. Asimismo se les informó de la necesidad de tomar medidas contraceptivas durante el tratamiento y hasta seis meses después de finalizado el mismo.

Fueron excluidos aquellos pacientes que realizaron tratamiento antiviral con interferon pegilado y ribavirina, pero que presentaban otras infecciones virales crónicas concomitantes como hepatitis crónica por VHB, VHD o HIV.

No se indicó tratamiento antiviral a los pacientes con cirrosis hepática descompensada, trastornos psiquiátricos mayores, adicción a drogas o consumo excesivo de alcohol. Los pacientes con plaquetas <75 000/mm<sup>3</sup>, neutrófilos <1500/mm<sup>3</sup>, hemoglobina <12 en mujeres o <13 g/dL en hombres o las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia tampoco realizaron el tratamiento antiviral.

#### **b- Pautas de tratamiento**

Los pacientes fueron tratados de acuerdo con las pautas de tratamiento establecidas. Si presentaron un genotipo 1 o 4 recibieron tratamiento con interferon pegilado alfa 2a (180mcg/semana) y ribavirina (1000mg/día si <75Kg al día o 1200 mg/día si >75Kg) o interferon alfa 2b (1.5mcg/Kg/semana) y ribavirina (10.6mg/Kg/día) durante 48 semanas. Los pacientes con genotipo 2 y 3 fueron tratados durante 24 semanas con la misma pauta de interferon

pegilado alfa 2a o alfa 2b, pero con 800mg de ribavirina al día repartida en dos dosis.

El tipo de interferon pegilado utilizado para cada paciente fue decidida por el propio médico responsable del mismo, sin ninguna pauta preestablecida.

### **c- Base de datos**

Tras revisión exhaustiva de la historia clínica de cada paciente se recogieron los siguientes datos;

- Datos demográficos: edad, sexo.
- Datos epidemiológicos: antecedentes de transfusión de sangre, adición a drogas por vía parenteral.
- Datos de su hepatitis crónica: resultado de la biopsia hepática (la fibrosis se valoró según el estadio de Knodell (12)), RNA-VHC basal, genotipo, ALT, AST, colesterol, ferritina, TSH y bilirubina total.
- Respuesta obtenida al tratamiento: según los criterios establecidos de forma habitual; respuesta viral sostenida (negatividad del RNA-VHC seis meses después de finalizado el tratamiento); respuesta completa (negatividad del RNA-VHC al finalizar el tratamiento); recidiva (positividad del RNA-VHC tras obtención de respuesta viral completa: no respuesta (positividad del RNA-VHC a las veinticuatro semanas de tratamiento o disminución inferior a dos logaritmos del RNA-VHC a las doce semanas de tratamiento). Asimismo en este grupo se incluyeron aquellos pacientes que hubieron de abandonar el tratamiento por efectos indeseables.
- Efectos indeseables del tratamiento. Se recogieron aquellos efectos secundarios que precisaron el inicio de medicación concomitante para su control o que obligaron a la retirada del tratamiento.

### **d- Análisis estadístico**

Los datos fueron analizados con la base de datos SPSS 14.0 . Las variables continuas se presentan como media  $\pm$  desviación estándar. Los datos sin distribución normal se presentan como mediana y rango. La t-Student fue utilizada para la comparación de variables continuas y el test de Chi-Square para las variables categóricas;  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativa.

## 4- RESULTADOS

Un total de 219 pacientes realizaron el tratamiento en el período comprendido entre agosto del 2001 y diciembre del 2005 (151 hombres y 68 mujeres). La edad media fue de  $44 \pm 10$  años (*Tabla 1*).

### a- Antecedents epidemiológicos

Del total de pacientes que realizó el tratamiento, un 44.8% presentaban antecedentes epidemiológicos de interés, 49 de ellos (22.4%) tenían antecedentes de adicción a drogas por vía parenteral y otros 49 se les había realizado transfusión de sangre antes del año 1992 (en que la detección de la hepatitis C en las donaciones fue universal) (*Tabla 1*).

### b- Datos basales de la hepatitis crónica por virus C

Los datos bioquímicos previos al inicio del tratamiento de los pacientes están reflejados en la *Tabla 1*.

La biopsia hepática se realizó en un total de 113 pacientes (51.6%). La fibrosis se distribuyó de la siguiente manera: F0 25 (22.1%); F1 30 (26.5%); F3 44 (38.9%) y F4 14 (12.4%).

El genotipo predominante fue el 1 con un total de 153 (69.8%). El resto de los pacientes se distribuyó de manera que el genotipo 2 estaba presente en 9 (4.1%), el genotipo 3 en 39 (17.8%) y el genotipo 4 en 18 (8.2%).

La carga viral previa al tratamiento fue baja ( $< 600.000$ UI/ml) en 103 (47%) y alta ( $\geq 600.000$ UI/ml) en 116 (53%).

### c- Efectos secundarios durante el tratamiento antiviral

De los efectos psicológicos más destacables un total de 30 pacientes (13.7%) presentaron depresión clínicamente relevante y requirieron inicio de tratamiento con inhibidores de la recaptación de serotonina. Ninguno de los pacientes precisó abandonar el tratamiento por dicha razón. Otros de los efectos psicológicos prevalentes fueron la ansiedad y el insomnio presente en 28 del total (12.7%) precisando el inicio de tratamiento con benzodiazepinas, 3

de éstos pacientes hubieron de abandonar el tratamiento por falta de mejoría de los síntomas. Un paciente presentó un brote psicótico por lo que se le retiró el tratamiento iniciando controles por Psiquiatria.

De los efectos indeseables digestivos las nauseas estuvieron presentes en 14 pacientes (6.4%) que cedieron en todos los casos con el inicio de tratamiento con clorhidrato de metoclopramida. Las epigastralgias estuvieron presentes en 17 pacientes (7.8%) y que se resolvieron con dosis habituales de inhibidores de la bomba de protones.

Los principales efectos a nivel metabólico se presentaron como disfunción del tiroides. Un total de 3 (1.3%) pacientes desarrollaron hipotiroidismo, de éstos, dos presentaron buen control con tratamiento con levo-tiroxina y uno de ellos hubo de abandonar el tratamiento antiviral por mala tolerancia. Los tres pacientes posteriormente han continuado con tratamiento sustitutivo para el tiroides. Otro paciente presentó hipertiroidismo abandonando el tratamiento antiviral y con recuperación posterior ad integrum.

Los motivos de abandono del tratamiento antiviral por efectos indeseables se reflejan en la Tabla 2.

#### d- Respuesta antiviral obtenida y factores asociados

El tratamiento con interferon pegilado y ribavirina en los 219 pacientes tratados logró una respuesta viral sostenida del 52.1%. La respuesta completa, pero con posterior recidiva se obtuvo en el 12.3%. La tasa de no respondedores al tratamiento fue del 23.7% y la tasa de abandono por efectos indeseables del 11%.

En el análisis univariado se analizaron diversos factores que pudiesen influir en la respuesta obtenida al tratamiento antiviral. Se determinaron entre otros factores el genotipo viral, la edad, el sexo, viremia inicial, el nivel basal de ALT, el tipo de interferon pegilado utilizado y el grado de fibrosis en la biopsia hepática.

La respuesta obtenida al tratamiento según el genotipo se especifica en la Tabla 3. Se observa como hay una gran diferencia entre la respuesta viral sostenida obtenida en el grupo del genotipo 2 y 3 con un 88.9 y 78.9%

respectivamente frente al 46 % y el 33.3% obtenidos con el genotipo 1 y 4. Estos resultados alcanzan significación estadística.

Los pacientes con biopsia hepática se subdividieron en dos grupos según el grado de fibrosis; F0-F1 (53%) versus F3-F4 (47%). La respuesta viral sostenida obtenida en el grupo F0-F1 fue del 61.8% frente al 41.4% en el grupo F3-F4 sin que adquiriese significación estadística. Los hombres presentaron un porcentaje de respuesta viral sostenida del 54% y las mujeres del 49.3% sin significación estadística. La tasa de respuesta viral sostenida en los pacientes con carga viral baja fue del 53% versus el 41.3% en los pacientes con carga viral alta. Tampoco hubo diferencias significativas dependiendo del tipo de interferon pegilado utilizado. Así, los 76 pacientes (35%) tratados con interferon pegilado alfa 2a presentaron una tasa de respuesta viral sostenida del 50% frente al 53.6% de los 143 (65%) tratados con interferon pegilado alfa 2b. Ni la edad ni el nivel basal de ALT fueron tampoco estadísticamente significativos.

Otro factor que se ha valorado es el año en que se inicio el tratamiento antiviral y el grado de RVS alcanzado (Tabla 4). Se observa en la tabla como progresivamente aumenta la tasa de respuesta anual, si bien, hay un pequeño retroceso en el año 2005. No hubo diferencias en los otros factores asociados ni en el genotipo viral, ni en el sexo, ni en el grado de fibrosis ni en los niveles basales de ALT. Esta progresión en la RVS, sin embargo, no resulta estadísticamente significativa.

## 5- DISCUSION

A lo largo de los años, el tratamiento antiviral para la hepatitis crónica por virus C ha ido evolucionando muy favorablemente. Inicialmente, el tratamiento con interferon como monoterapia alcanzaba únicamente una tasa de respuesta viral sostenida del 10% (13). El gran salto en la evolución del tratamiento fue la incorporación de la ribavirina como medicamento adyuvante con el que se lograron tasas de respuesta viral sostenida del 40% (14). En la actualidad, el tratamiento recomendado es el interferon pegilado y la ribavirina (3). El interferón pegilado se caracteriza por tener una vida media más prolongada que el interferón recombinante (15). Existen dos formas de interferón pegilado, el peginterferón alfa-2b y el peginterferón alfa-2a, que pueden administrarse una vez por semana (16).

Sin embargo, todos estos cambios positivos en el tratamiento con una mejora en la respuesta viral sostenida obtenida no se han correlacionado con una disminución de los efectos secundarios que se presentan de forma casi uniforme en todos los pacientes en forma de astenia o síndrome pseudogripal, si bien la mayoría de estos efectos adversos son controlables y permiten continuar con el tratamiento hasta su finalización (7). Dadas las características de nuestro estudio únicamente hemos contemplado aquellos efectos indeseables que obligaron al inicio de tratamiento coadyuvante o al abandono de la terapia antiviral. El porcentaje de pacientes con ansiedad o depresión que precisaron tratamiento en nuestro estudio fue del 13 y 12% respectivamente. En los estudios previamente publicados estas tasas son más altas probablemente en relación a tratarse de estudios aleatorizados con instrumentos de detección y seguimiento más exhaustivos (17). El porcentaje de abandono del tratamiento por efectos indeseables graves en nuestro estudio es del 11%, menor que en los publicados en otros estudios de características similares (18; 19)

Múltiples ensayos clínicos aleatorizados han mostrado la eficacia de la combinación como tratamiento antiviral y los factores predictores de respuesta entre los que destaca el genotipo viral como el más importante, pero también otros como la carga viral inicial, el sexo, el nivel basal de ALT, el índice de

masa corporal y el grado de lesión histológica (20). En los últimos años, otro factor que se ha añadido ha sido el de la adherencia al tratamiento. Mc Hutchison et al mostró en su estudio como a mayor adherencia al tratamiento se lograban mejores resultados en la respuesta viral sostenida (11). La mayoría de estos ensayos clínicos han sido promovidos por los propios laboratorios para introducir al mercado los nuevos productos (21)

Recientemente, Diago et al (22) han publicado los datos obtenidos de una cohorte de 475 pacientes con hepatitis crónica por VHC y genotipo 1 tratados con interferon pegilado alfa 2a y ribavirina. La RVS obtenida fue del 48%. Estos resultados son similares a estudios previos multicéntricos y aleatorizados (4; 5), Otro estudio reciente publicado en Francia de similares características en la población difícil de tratar (genotipo 1) la RVS fue del 44% (23) similar a los logrados por nuestra cohorte de pacientes con genotipo 1 que fue del 46%.

Otro estudio que ha publicado los resultados de una cohorte amplia de pacientes tratados con interferon pegilado y ribavirina es Lee et al (19). La RVS obtenida fue del 55% en pacientes sin fibrosis o con fibrosis periportal y del 42% en pacientes con fibrosis en puente o cirróticos (F3/F4-34%). Nuestros resultados, si bien no se pueden comparar dado que se trata de diferentes poblaciones y que sólo tenemos biopsia de un 51% de nuestros pacientes, fueron similares pues correspondería al 61% en F0-F1 y del 41% en F3/F4 teniendo en cuenta que el porcentaje de pacientes con F3/F4 en nuestra cohorte es superior y alcanza el 47%.

En los resultados obtenidos en nuestra cohorte llama la atención la baja RVS obtenida por los pacientes con genotipo 4 que fue únicamente del 33%. Dos estudios aleatorizados han mostrado resultados más favorables en este tipo de pacientes. Así, Hasan et al alcanza una RVS del 68% realizando tratamiento en 66 pacientes infectados con genotipo 4 y en tratamiento con interferon alfa 2b y ribavirina (24). Resultados similares obtiene Diago et al con 24 pacientes con hepatitis crónica por virus C y genotipo 4 que recibieron tratamiento con interferon pegilado alfa 2a y ribavirina durante 48 semanas con una RVS del 79%, similar a la obtenida en los genotipo 2/3 (25). Los resultados obtenidos por nosotros con el genotipo 4 han de tomarse con precaución dado que el número de pacientes incluido es únicamente de 18, con

una porcentaje de no respuesta del 44% y una tasa de respuesta completa con recidiva del 22.2%.

Nuestro estudio no ha sido capaz de encontrar diferencias estadísticamente significativas en aquellos factores que tradicionalmente se han asociado con una mejor respuesta como la carga viral inicial, la fibrosis o el sexo de los pacientes. En todos ellos se halla una tendencia favorable sin que llegue a la significación estadística, probablemente es un problema en relación a la muestra. En relación con el genotipo si que hay una significación estadística dado que éste es el factor que más fuertemente se asocia a la respuesta.

En nuestro análisis estadístico también hemos tenido en cuenta el posible papel del tipo de interferon pegilado utilizado. No hay ninguna diferencia estadísticamente significativa ni en la RVS, ni en la tasa de recidiva ni de no respuesta. Pocos estudios hasta la actualidad han comparado ambos tipos de interferon sin que ninguno de ellos haya tampoco demostrado diferencias estadísticamente significativas (26).

Un dato interesante obtenido en nuestro estudio, aunque no alcance significación estadística, es la mejoría en la RVS a lo largo de los años como se muestra en la Tabla 4. Ello podría estar en relación con un mejor manejo de los efectos indeseables en los pacientes que ayudaría a un mayor cumplimiento del tratamiento y por tanto a una mejoría en los resultados. Ningún artículo hasta la actualidad ha mostrado resultados en este sentido, por lo que se precisarían estudios más extensos y exhaustivos para poder llegar a alguna conclusión.

En resumen, en la práctica clínica el tratamiento antiviral con interferon pegilado y ribavirina obtiene resultados similares a los hallados en los estudios aleatorizados. El genotipo continúa siendo el factor predictor fundamental de respuesta viral sostenida no alcanzando significación estadística otros factores asociados como el sexo, el grado de fibrosis o el nivel de ALT inicial. En futuros estudios se tendría que tener en cuenta como otro posible factor predictivo asociado, el conocimiento, la experiencia progresiva del equipo multidisciplinar.

## 6- BIBLIOGRAFIA

1. Bruguera M, Forns X. [Hepatitis C in Spain]. *Med Clin (Barc)* 2006;127:113-117.
2. Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2006;130:231-264.
3. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147-1171.
4. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, Jr et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
5. Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-355.
6. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, 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;358:958-965.
7. Gervais A, Boyer N, Marcellin P. Tolerability of treatments for viral hepatitis. *Drug Saf* 2001;24:375-384.
8. Hughes CA, Shafran SD. Chronic hepatitis C virus management: 2000-2005 update. *Ann Pharmacother* 2006;40:74-82.
9. Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut* 2006;55:1350-1359.

10. Dan AA, Martin LM, Crone C, Ong JP, Farmer DW, Wise T et al. Depression, anemia and health-related quality of life in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44:491-498.
11. 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;123:1061-1069.
12. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1:431-435.
13. Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C, Lisker-Melman M, Murray L, Waggoner J et al. Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1989;321:1506-1510.
14. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 1998;352:1426-1432.
15. Glue P, Fang JW, Rouzier-Panis R, Raffanel C, Sabo R, Gupta SK et al. Pegylated interferon-alpha2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. Hepatitis C Intervention Therapy Group. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:556-567.
16. 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;34:395-403.

17. Castera L, Constant A, Henry C, Champbenoit P, Bernard PH, De L, V, Demotes-Mainard J et al. Impact on adherence and sustained virological response of psychiatric side effects during peginterferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1223-1230.
18. Gaeta GB, Precone DF, Felaco FM, Bruno R, Spadaro A, Stornaiuolo G, et al. Premature discontinuation of interferon plus ribavirin for adverse effects: a multicentre survey in 'real world' patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1633-1639.
19. Lee SS, Bain VG, Peltekian K, Krajden M, Yoshida EM, Deschenes M, et al. Treating chronic hepatitis C with pegylated interferon alfa-2a (40 KD) and ribavirin in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:397-408.
20. Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Optimal therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S121-S127.
21. Pieters T. Marketing medicines through randomised controlled trials: the case of interferon. *BMJ* 1998;317:1231-1233.
22. Diago M, Oliveira A, Sola R, Romero-Gomez M, Moreno-Otero R, Perez R et al. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 with peginterferon-alfa 2a (40KDs) plus ribavirin under routine clinical practice in Spain: early prediction of sustained virological response rate. *Alimentary Pharmacol Ther* 2007;25:899-906.
23. Fontanges T, Beorchia S, Douvin C, Delassalle P, Combis JM, Hanslik B, et al. Safety and efficacy of combination therapy with peginterferon alfa-2a (40kD) and ribavirin in the outpatient setting: prospective analysis of 197 patients with chronic hepatitis C viral infection. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:566-572.
24. Hasan F, Asker H, Al Khaldi J, Siddique I, Al Ajmi M, Owaid S et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1733-1737.

25. Diago M, Hassanein T, Rodes J, Ackrill AM, Sedarati F. Optimized virological response in hepatitis C virus genotype 4 with peginterferon-alpha 2a and ribavirin. *Ann Intern Med* 2004;140:72-73.
26. Yeh WS, Armstrong EP, Skrepnek GH, Malone DC. Peginterferon alfa-2a versus peginterferon alfa-2b as initial treatment of hepatitis C virus infection: a cost-utility analysis from the perspective of the Veterans Affairs Health Care System. *Pharmacotherapy* 2007;27:813-824.

## 7- TABLAS

**Tabla 1:** Características basales de los pacientes.

<b>Datos demográficos</b>	
Edad (media±DE)	44±10
Sexo (hombre/mujer)	151/68
<b>Antecedentes epidemiológicos</b>	
Addicción a drogas	49 (22.4%)
Trasfusión de sangre	49 (22.4%)
<b>Características de la hepatitis C</b>	
Biopsia hepática:	113
F0	25 (22.1%)
F1	30 (26.5%)
F3	44 (38.9%)
F4	14 (12.4%)
Genotipo viral:	
Genotipo 1	153 (65.8%)
Genotipo 2	9 (4.1%)
Genotipo 3	39 (17.8%)
Genotipo 4	18 (8.2%)
<b>Características bioquímicas</b>	
ALT (UI)	118.7 ± 75
AST (UI)	74.4 ± 45
Hemoglobina (g/l)	150 ± 13
Granulocitos (células/mm <sup>3</sup> )	3.09 ± 1.10
Plaquetas/mm <sup>3</sup> (10 <sup>3</sup> )	198 ± 62
Colesterol	164 ± 32
Ferritina (ng/ml)	400 ± 698
TSH	1.5 ± 1.4

**Tabla 2:** Número de pacientes con efectos secundarios y causas de abandono del tratamiento

<b>Efectos secundarios</b>	<b>Nº (%) de pacientes con efectos secundarios</b>	<b>Nº de pacientes que abandonaron el tratamiento</b>
Hipertiroidismo	2 (0.9)	1(0.45)
Hipotiroidismo	1 (0.45)	1 (0.45)
Malestar general	8 (3.6)	-
Depresión	30 (13.7)	-
Ansiedad	3 (1.4)	-
Brote psicótico	1 (0.45)	1 (0.45)
Anemia severa	1 (0.45)	1 (0.45)
Plaquetopenia	1 (0.45)	1 (0.45)
Alteraciones cutáneas	3 (1.4)	3 (1.4)
Decisión del paciente	-	8 (3.6)

**Tabla 3:** Respuesta obtenida al tratamiento antiviral según el genotipo viral.

<b>Genotipo (n)</b>	<b>No respuesta nº (%)</b>	<b>Respuesta completa con recidiva nº (%)</b>	<b>Respuesta viral sostenida nº (%)</b>
Genotipo 1 (151)	63 (41.3)	19 (12.7)	69 (46.0)
Genotipo 2 (9)	0	1 (11.1)	8 (88.9)
Genotipo 3 (38)	5 (13.2)	3 (7.9)	30 (78.9)
Genotipo 4 (20)	8 (44.4)	4 (22.2)	8 (33.3)

**Tabla 4:** Respuesta obtenida en el tratamiento antiviral en función del año de inicio del tratamiento.

<b>Año de tratamiento (n)</b>	<b>No respuesta N (%)</b>	<b>Respuesta completa con recidiva N (%)</b>	<b>Respuesta viral sostenida N (%)</b>
2001 (	8 (50)	2 (12.5)	6 (37.5)
2002	24 (37.5)	9 (14.1)	31 (48.4)
2003	15 (32.6)	6 (13.0)	25 (54.3)
2004	9 (20.9)	4 (9.3)	30 (69.8)
2005	20 (41.7)	6 (12.5)	24 (48)